

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

РОЛЬ ВОЗРАСТА, СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
И АКТИВНОСТИ РААС В ПРОЯВЛЕНИЯХ COVID-19.
ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ И БЛОКАТОРОВ AII

Е-СЕЛЕКТИН КАК МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС,
В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С СД 2-ГО ТИПА

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ
МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
С ВЫРАЖЕННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ВЫСОКОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ССО
У ПАЦИЕНТОВ С ХСНСФВ И ХСНПФВ
ПРИ НАЛИЧИИ СИМПТОМА БЕНДОПНОЭ

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА АДИПОНЕКТИНА
В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ
ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИБС

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ ВЫСОКИХ
ГРАДАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХСНСФВ

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН ПОСЛЕ
ДЕКОМПЕНСАЦИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ
В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ И В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ
БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ
ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ И ВНЕЗАПНОЙ
СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ ХСН

ВЗГЛЯД НА ГИПЕРТРОФИЮ МИОКАРДА
С ПОЗИЦИИ ТРАНСКРИПТОМИКИ И МЕТАБОЛОМИКИ

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА
КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ – ВОПРОС
ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО
ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РФ

СМЕШАННЫЙ ФЕНОТИП: НЕКОМПАКТНЫЙ
МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

САРКОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА
И МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ

4'2020

Том 60

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

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

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперо® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению, Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперо составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. *Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперо следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперо следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). *Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. *Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. *Препарат Юперо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. *Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперо не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). *Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** *Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. *Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. *Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. *Наследственный ангионевротический отек. *Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубин цирроз и холестаза. *Препарат Юперо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. *Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Общие указания.** *Двойная блок-ада фермент-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперо не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперо. *При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохранится, дозу препарата Юперо следует уменьшить или препарат следует отменить на время отмены. *Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперо следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. *В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперо. При применении препарата Юперо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. *Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперо следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. *Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперо не следует. *Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории. Т. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. *У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. *Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Следует информировать пациентов о сохраненном репродуктивном потенциале до возможных последствий применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции до и в течение недели после последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипотальдостеронизм, повышенная утомляемость, головная боль, обмороч, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральный гипотензивный эффект. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангионевроз). **Взаимодействие.** *Одновременное применение противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юперо с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юперо не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперо. *Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). *Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперо со статинами, сипленавирином, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ривастигмин, циклоспорин) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперо, 100 мг, 200 мг, 200 мг, 000 «Новартис Фарма». **РАРАДИГМ-НГ** – международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio.2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004:16:817–25; 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfueh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперо®.

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

4'2020

Том 60

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Чазов Е. И. (Москва)
		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 18.04.2020. Тираж 17 500 экз.

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

Содержание

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности
ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19.
Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов
Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной
фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом
Скибицкий В. В., Гутова С. Р., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В. 10
- Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью:
уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические
и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям
Беграмбекова Ю. А., Ефремушкина А. Ю., Кожедуб Я. А., Смирнова Е. А.,
Тереховская Ю. В., Адонина Е. В., Петчина И. В., Маленкова В. Ю., Фендрикова А. В.,
Скибицкий В. В., Лелявина Т. А., Куулар И. А., Хромов-Борисов Н. Н., Каранадзе Н. А. 18
- Е-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической
болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа
Жито А. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В.,
Щендрыгина А. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. 24
- Клинический портрет пациента перед плановым чрескожным
коронарным вмешательством в условиях реальной практики
Леонова В. О., Кочергина А. М., Барбараиш О. Л. 31
- Опыт применения лекарственного препарата селексиаг
в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией
Карелкина Е. В., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. 36
- Дифференцированный подход к выбору метода лечения больных старческого
возраста с выраженным аортальным стенозом высокого хирургического риска
Крюков Е. В., Кранин Д. Л., Гайдуков А. В.,
Федоров А. Ю., Назаров Д. А., Замский К. С., Варочкин К. А. 43
- Оценка риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной
и промежуточной фракцией выброса при наличии симптома бендопноэ
Гасанова А. Д., Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П. 48
- Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической
практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии
Новикова Т. Н., Ашуров А. Б., Киселева М. В.,
Плотникова М. О., Подопригора Е. А., Сайганов С. А., Хагуш А. Л. 54
- Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной
и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца
Побожьева И. А., Разгильдина Н. Д., Полякова Е. А., Пантелеева А. А., Беляева О. Д., Нифонтов С. Е.,
Галкина О. В., Колодина Д. А., Беркович О. А., Баранова Е. И., Пчелина С. Н., Мирошникова В. В. 62

Способ прогнозирования желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка Коновалова Т. В., Перепеч Н. Б.	70
Возможности прогнозирования развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных после эпизода острого коронарного синдрома с учетом генетической компоненты Шмидт Е. А., Бернс С. А., Понасенко А. В., Клименкова А. В., Туманова С. А., Литвинова М. Н., Барбараш О. А.	77
Скрининг на бессимптомную сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса в монгольской популяции с высоким риском Цолмон Унуржаргал, Чингэрэл Хорлоо, Ганчимэг Улзийсайхан, Наранчимэг Содовсурэн, Алтайсайхан Хасаг	86
Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В.	91

ОБЗОРЫ

Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью Гаспарян А. Ж., Шлевков Н. Б., Скворцов А. А.	101
Выбор антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа Козиолова Н. А., Караваев П. Г., Веклич А. С.	109
Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики Шакаръянц Г. А., Кожевникова М. В., Каплунова В. Ю., Привалова Е. В., Лишута А. С., Коробкова Е. О., Беленков Ю. Н.	120
Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации Драпкина О. М., Самородская И. В., Ларина В. Н.	130

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С.	137
Клиническое значение феномена невосстановленного коронарного кровотока в работе регионального сосудистого центра Константинова Е. В., Муксинова М. Д., Гиляров М. Ю., Удовиченко А. Е., Светлова О. Н., Кузьмина Е. В., Свет А. В.	146
Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гаммапатией Цветкова О. А., Абдуллаева Г. Б., Воронкова О. О., Рогова Е. Ф., Авдеев С. Н.	151
Комбинированный подход к лечению пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий Ардашев А. В., Желяков Е. Г., Кочарян А. А.	157

Мареев Ю. В.¹ Мареев В. Ю.²¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов

В обзоре разбираются связь между коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) и функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также причины неблагоприятного прогноза в зависимости от возраста больных и сопутствующих заболеваний. Подробно обсуждается возможное влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II первого типа на риск заражения и течения инфекции COVID-19 и влияние вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова COVID-19, старение, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистая система

Для цитирования Mareev Yu.V., Mareev V. Yu. Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologiia*. 2020;60(4):4–9. [Russian: Мареев Ю.В. Мареев В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология*. 2020;60(4):4–9.]

Автор для переписки Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Наступившая пандемия, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и получившая название коронавирусной болезни 2019 (англ. – coronavirus disease 2019 – COVID-19), подняла целый ряд дискуссий, связанных с функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее роли в развитии и прогрессировании заболевания. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) стимулирует синтез ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным, пролиферативным и провоспалительными действиями, усиливающимися с возрастом [1]. АПФ 2-го типа (АПФ2) отвечает за преобразование ангиотензина II в ангиотензин 1–7, обладающий противовоспалительными свойствами и стимулирующий увеличение синтеза оксида азота, который, в свою очередь, обладает вазодилатирующими и вазопротекторными свойствами (рис. 1) [2].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, соединяясь с АПФ2, в основном расположенным на мембранах клеток, в том числе легочного эпителия (рис. 1). Для проникновения в клетку вирусу нужен не только АПФ2, но еще сериновая протеаза мембранного типа II (англ. – transmembrane protease, serine 2 – TMPRSS2) (рис. 1) [3]. Кроме того, не весь АПФ2 находится на мембранах клеток, и вирус может прикрепляться к свободному АПФ2.

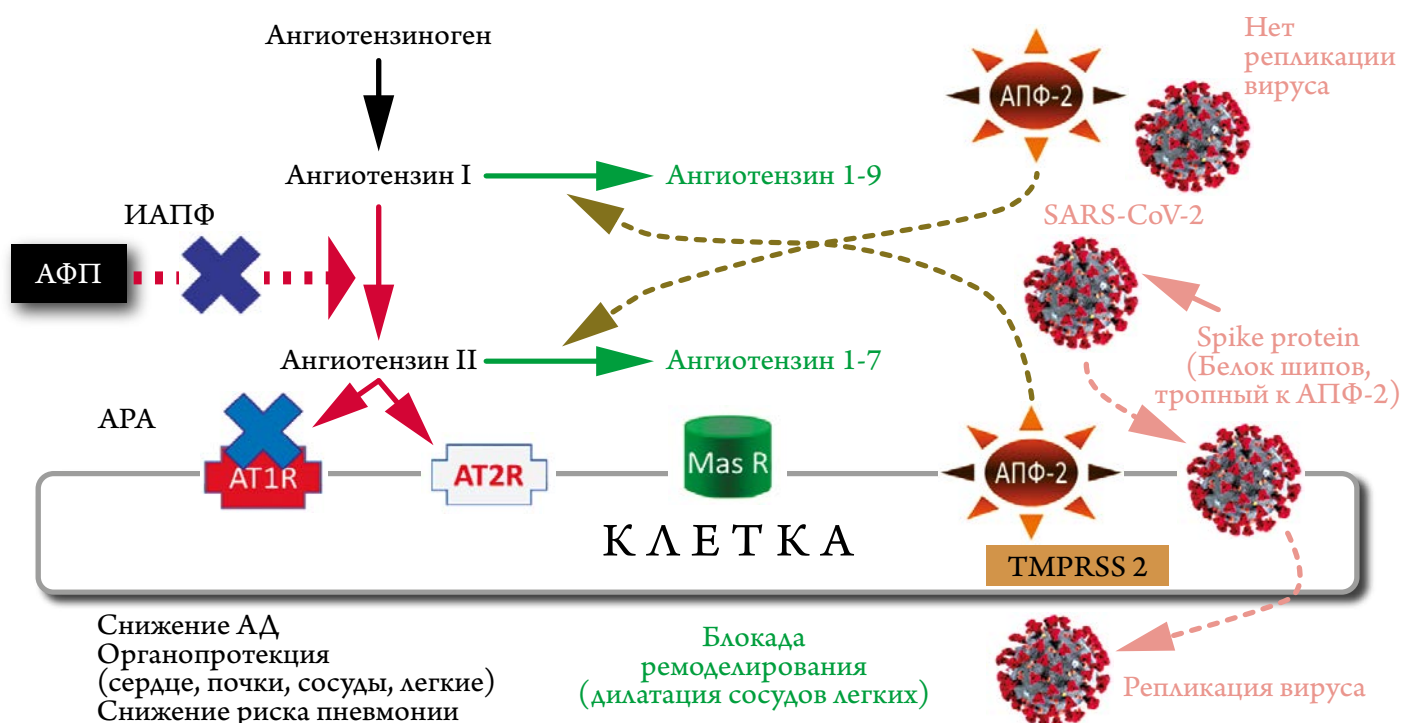
Возраст и сопутствующая сердечно-сосудистая патология при COVID-19

В период развития пандемии популярной стала гипотеза, что COVID-19 является болезнью лиц чаще всего пожилого возраста, а также имеющих сопутствующую патологию – артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет

(СД). Однако в реальности никаких доказательств этому факту нет. С возрастом и особенно при наличии АГ и СД активность основных компонентов РААС, в том числе ангиотензина II, существенно возрастает [4–6] и происходит дисбаланс между провоспалительным ангиотензином 2 и противовоспалительным ангиотензином 1–7 [7, 8]. Этот дисбаланс является одним из факторов, определяющих полиорганную патологию, системное воспаление и ремоделирование органов и гораздо более тяжелое течение болезни. При этом Majd Al Ghatrif et al. на основании того факта, что в экспериментах на животных было показано, что экспрессия АПФ2 с возрастом снижается [9], выдвинул предположение, что риск заражения SARS-CoV2 у пожилых пациентов может даже снижаться в сравнении с молодыми пациентами [7]. Однако следует отметить, что у пациентов с не связанным с COVID-19 острым респираторным дистресс-синдромом, но находящихся на механической вентиляции легких, при обследовании жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, не удалось выявить различия в соотношении АПФ2: АПФ в зависимости от возраста, что противоречит экспериментальным данным [10].

Тем временем у пациентов старше 65 лет было достоверно повышено содержание провоспалительных цитокинов: миелопероксидазы, интерлейкинов-6 и 10, Р – селектина, что свидетельствует о большей выраженности нейтрофильной инфильтрации и воспаления [10]. Последнее может быть одной из причин тяжелого течения заболевания у пожилых. Также в китайском исследовании с небольшой выборкой было показано, что у пациентов с COVID-19 отмечается повышение уровня ангиотензина II, причем степень повышения послед-

Рисунок 1. Система РААС и механизм проникновения вируса SARS-CoV2 в клетки



него ассоциировалась с тяжестью поражения легких и вирусной нагрузкой [11].

У пациентов более молодого возраста активность ангиотензина II и ангиотензина 1–7 [8], а также, по всей видимости, АПФ и АПФ2, сохраняется на нормальном уровне, баланс вазоконстрикторных и воспалительных факторов, стимулируемых ангиотензином II, с одной стороны, и образование оксида азота и блокада интерлейкина-6, поддерживаемые ангиотензином 1–7, с другой, сохранен. Это является одним из факторов более легкого течения болезни. Тем не менее ворота для проникновения вируса открыты, а значит заболеваемость и контагиозность молодых пациентов высокая.

Последнее подтверждается и данными эпидемии атипичной пневмонии (англ. – Severe acute respiratory syndrome – SARS) 2003 года [12], вызванной схожим вирусом SARS-CoV-1, и сравнением заболеваемости и смертности от COVID-19 в Южной Корее и Италии в марте 2020 года [13]. В Италии, где тестирование на наличие вируса SARS-CoV-2, проводилось в основном при тяжелом течении болезни, почти 60% больных были старше 60 лет и 19% старше 80 лет, не удивительно, что летальность превысила 10%. При этом в когорте пациентов из Ломбардии одно дополнительное заболевание фиксировалось у 68%, а частота АГ достигала 49% [14]. Встречаемость АГ была выше среди умерших (63%, 195 из 309 пациентов), чем среди выписанных из отделения интенсивной терапии (40%, 84 из 212 больных) (разница 23% [95% доверительный интервал (ДИ): 15–32%]; $p < 0,001$). Также смертность была выше среди пациентов старше 63 лет (36%) в сравнении с пациентами ≤ 63 лет (15%), $p < 0,001$.

В Южной Корее, где тестирование проводилось максимально широко, всем, находившимся в контакте с заболевшими, с разным течением болезни 74% заболевших были моложе 60 лет и летальность составила около 1%. Тем самым по демографическим данным 22% Южной Кореи имеют возраст ≥ 60 лет и среди заболевших 26% относилось к этой возрастной группе. Интересно, что по данным Роспотребнадзора РФ, на 4 апреля в России 80% пациентов с COVID-19 моложе 60 лет. Также по данным московского штаба по борьбе с COVID-19 на 6 апреля 84% новых случаев COVID-19 было у лиц моложе 65 лет [15]. При этом в России доля населения старше 65 лет составляет 15,6%.

Если брать данные из Китая, то по данным отчета за 11 февраля 2020 года 68,8% пациентов с подтвержденным диагнозом были моложе 60 лет [16]. Общий показатель летальности составил 2,3%, но у пациентов в возрасте 70–79 лет она была 8,0% и у пациентов ≥ 80 лет достигала 14,8%. Также отмечалось увеличение летальности у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (10,5%), СД (7,3%), АГ (6%) и хронических легочных заболеваний 6,3% [17]. В когорте пациентов из Уханя 49% пациентов с COVID-19 имели хотя бы одно сопутствующее заболевание, наиболее часто АГ (30%), СД (19%) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) (8%). Предикторами смерти по данным многофакторного анализа оказались возраст (отношение шансов (ОШ) 1,1 на каждый год), высокие баллы по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – оценка органной недостаточности) (ОШ=5,65) и повышение D-димера более 1 мкг/мл (ОШ=18,42) [18]. Интересно, что сердечно-сосудистая коморбидность достоверно увеличивала риск смерти только

при однофакторном анализе (ИБС в 21,4 раза, АГ в 3,05 раза и СД в 2,85 раза).

Таким образом, можно предполагать, что заболеваемость среди пациентов молодого возраста (менее 60–65 лет) сравнима с таковой у пожилых но в большинстве случаев молодые имеют относительно легкое течение болезни, в том числе, в связи с сохраняющейся защитной функцией системы АПФ2 и баланса между уровнем ангиотензина II и ангиотензина 1–7. Пожилые пациенты (старше 60 лет и с сопутствующими АГ и СД 2 типа) имеют гораздо более тяжелое течение заболевания из-за системного воспаления, поддерживаемого преобладающей активностью АПФ и синтезом большего количества ангиотензина II.

Исходя из вышесказанного, логичным выглядит изучение возможности применения препаратов, влияющих на РААС, прежде всего ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) при лечении больных с COVID-19 и сопутствующей патологией.

COVID-19 и прием иАПФ и АРА

Учитывая, что основными воротами проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является АПФ2, возникла дискуссия о потенциальном влиянии иАПФ и АРА на риск заражения и течение этого заболевания. При этом существует позиция как о потенциальном вреде [19], так и пользе от приема этих препаратов [20, 21].

Строго говоря, иАПФ действуют на фермент АПФ первого типа, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, а АРА блокируют рецепторы ангиотензина II первого типа (рис. 1). Таким образом им свойственны органопротекторные эффекты, вазодилатация и противовоспалительное действие. Учитывая, что экспрессия АПФ максимальна именно в легких, подобные эффекты современных блокаторов РААС могут способствовать уменьшению легочного поражения [22]. При этом иАПФ и АРА не влияют напрямую на активность АПФ2, преобразующего ангиотензин I и II типа в ангиотензин 1–7, обладающий защитными противовоспалительными свойствами. Некоторые исследования на животных показывают, что применение АРА и иАПФ увеличивают экспрессию АПФ2 [23–25], а другие этого факта не подтвердили [26, 27]. Анализ клинических исследований также не дает однозначного ответа на вопрос о том, повышается ли уровень АПФ2 у пациентов на фоне терапии иАПФ и АРА [28].

Стоит учитывать, что реактивное повышение уровня АПФ2 на фоне приема иАПФ и АРА, даже если оно имеет место, не означает автоматически, что такое повышение приведет к увеличению риска заражения пациентов. Следует учитывать следующие факторы:

АПФ2 есть у каждого человека. Более того, его экспрессия выражена в эпителиальных клетках слизистой ротовой полости и языка [29], что позволяет вирусу отлично справляться с задачей проникновения в ткани.

Для проникновения в клетку вирусу нужен не только АПФ2, но еще и сериновая протеаза мембранного типа II (TMPRSS2) [3] (рис. 1). В настоящий момент обсуждается возможность использования ингибитора TMPRSS2 с целью лечения пациентов с COVID-19.

Не весь АПФ2 находится на мембранах клеток (рис. 1). В то же время прикрепление вируса к АПФ2, не связанному с мембраной, может привести к снижению скорости распространения инфекции [30]. Сейчас запланировано исследование, в котором пациентам будут вводить рекомбинантный АПФ2 с целью лечения COVID-19 [31]. Хочется заметить, что применение рекомбинантного АПФ2, с одной стороны, может замедлить развитие инфекции, а с другой, активировать потенциально защитные свойства АПФ-2 [32], связанные с увеличением оксида азота и снижением провоспалительных цитокинов. Таким образом, нет оснований утверждать, что повышение уровня АПФ2 обязательно приведет к увеличению риска инфицирования.

Возникает закономерный вопрос, может ли прием иАПФ и АРА обладать защитными эффектами при COVID-19? В настоящий момент мало опубликованных данных исследований или анализов пациентов в зависимости от того, получали ли они сопутствующее лечение блокаторами РААС. Четыре имеющиеся работы приведены в таблицы 1. Стоит отметить, что из 4х работ 3и – это препринты, опубликованные на сайте <https://www.medrxiv.org/>. На этом сайте выкладываются статьи до прохождения рецензирования с целью быстрого обмена информацией в условиях пандемии.

Как видно из табл. 1, в двух из четырех работ [33, 34] прием иАПФ/АРА сопровождался снижением риска смерти и попадания в палату интенсивного наблюдения, при этом эффект оставался статистически значимым в многофакторных анализах. Еще в двух работах [35, 36], меньших по размеру чем первые две, статистически значимой разницы в риске событий между пациентами, принимавшими и не принимавшими иАПФ и АРА не было. При этом в одной из этих работ отмечалось статистически значимое снижение риска тяжелого поражения легких при COVID-19 у пациентов, принимавших АРА в возрасте старше 65 лет. Интересно, что в работе Yang et al. также был отмечен более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина [36], а в работе Zhang et al. отмечалась меньшая встречаемость септического шока. (по данным многофакторного анализа отношение рисков 0.36; 95% ДИ [0.16–0.84], $p = 0.01$).

Следует учитывать, что все описанные работы являются наблюдательными и даже не смотря на проведенные поправки на разницу в характеристиках между пациентами, получавшими и не получавшими иАПФ/АРА, меньший риск смерти на фоне иАПФ/АРА может быть связан не с эффектом препарата, а с наличием не учтенных различий.

Каким может быть механизм защитного действия иАПФ и АРА у пациентов с COVID-19? При заболевании легких,

Таблица 1. Наблюдательные исследования, сравнившие исходы пациентов с COVID-19 принимавших и не принимавших иАПФ/АРА

Исследование	Дизайн и группы наблюдения	Результаты
Yang et al. [36]. 126 пациентов с гипертонической болезнью, госпитализированных в стационар. Набор материала: 05.01.20–22.02.20. Длительность наблюдения – со дня включения до 03.03.20. 1 госпиталь. Китай. Провинция Хубэй.	Ретроспективное когортное исследование. Группа иАПФ/АРА – 43 пациента принимавшие. Группа контроля – 83 пациента, не принимающие иАПФ/АРА.	Смерть от всех причин в группе иАПФ/АРА – 4,7% и в группе контроля – 13,3%, $p=0,216$. Пациенты находящиеся в критическом состоянии в группе иАПФ/АРА – 9,3% и в группе контроля 22,9%, $p=0,061$.
Liu et al., [35]. 78 пациентов с артериальной гипертензией, госпитализированных в стационар. Набор материала: 27.12.19–29.02.20. 3 госпиталя. Провинция Хубэй, Пекин и Шэньчжэнь. Китай.	Ретроспективное когортное исследование. Группа АРА – 22 пациента принимавшие иАПФ/АРА до инфицирования COVID-19. Группа контроля – 56 пациента принимавшие другие препараты для контроля АД или не принимавшие гипотензивных препаратов до инфицирования COVID-19.	Не отмечалось разницы в тяжести заболевания у пациентов с АГ, не принимавших антигипертензивных препараты или принимавших один из следующих классов препаратов: иАПФ, АРА, бета-блокаторы, кальциевые антагонисты и тиазидные диуретики. В группе 46 больных старше 65 лет прием АРА до поступления в госпиталь снижал риск тяжести COVID-19. Однофакторный анализ. Отношение шансов = 0,343, 95% ДИ: 0,128–0,916, $p=0,025$. Многофакторный анализ. Отношение шансов – 0,25; 95% ДИ: 0,064–0,976, $p=0,046$.
Bean et al. [34]. 205 пациентов, госпитализированных в стационар. Набор материала: 01.03.20–22.03.20. Длительность наблюдения – 7 дней с появления симптомов. 1 медицинский центр Англии. Лондон.	Ретроспективное когортное исследование. Группа иАПФ – 37 пациентов, принимавших иАПФ в течение 7 дней до появления симптомов и/или во время госпитализации. Группа контроля – 168 пациентов, не принимавших иАПФ в указанный период.	14% (5/37) в группе иАПФ и 29% (48/168) в группе контроля умерли или попали в ОРИТ. По данным однофакторного анализа ОР смерти или попадания в ОРИТ – в группе иАПФ – 0,42, 95% ДИ: 0,14–1,00, $p=0,058$. По данным многофакторного анализа (учитывались: возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, сахарный диабет, ИБС, ХСН, СД). ОР смерти или попадания в ОРИТ в группе иАПФ – 0,29 95% ДИ: 0,10–0,75, $p<0,01$.
Zhang et al. [33]. 1128 пациентов с артериальной гипертензией, госпитализированных в стационар. Набор материала: 31.12.19–20.02.20. Длительность наблюдения – 28 дней со дня госпитализации. 9 больниц. Китай. Провинция Хубэй.	Ретроспективное, когортное исследование. Группа иАПФ/АРА – 188 пациентов, принимавших иАПФ/АРА во время госпитализации. Группа контроля – 940 пациентов, не принимавших иАПФ/АРА (745 из них принимали другие антигипертензивные препараты).	Риск смерти в группе иАПФ/АРА 3,7% в группе контроля – 9,8%; $p=0,01$. По данным многофакторного анализа (учитывались: возраст, пол, наличие коморбидностей, терапия в стационаре). ОР смерти от всех причин в группе иАПФ/АРА – 0,42, 95% ДИ: 0,19–0,92; $p=0,03$. Также выполнен propensity match analysis по данным которого – ОР смерти от всех причин в группе иАПФ/АРА – 0,37; 95% ДИ: 0,15–0,89; $p=0,03$.

иАПФ/АРА – прием иАПФ или АРА; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

вызываемых коронавирусами, уровень АПФ2 может снижаться, а уровень ангиотензина II значительно повышается [2, 11], что рассматривается как один из ведущих механизмов, приводящих к поражению легких, а возможно и других органов, включая сердце. Эксперименты на животных показали, что прием лозартана снижает риск повреждения легких от схожего коронавируса – SARS-CoV-1 [2]. В настоящее время запланировано РКИ, цель которого изучить возможность применения лозартана для снижения риска осложнений у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [37]. В исследовании также планируется оценка 28 и 90 дневной смерти пациентов. Еще одно исследование с лозартаном планируется для пациентов с COVID-19, не требующих госпитализации, с целью предотвращения прогрессирования вирусной инфекции и снижения риска вовлечения в патологический процесс не только легких, но и сердца [38].

Следует также отметить, что мета-анализ как РКИ, так и наблюдательных исследований показал снижение риска пневмонии на фоне приема иАПФ. Правда, в этой работе не было деления на вирусные и бактериальные пневмонии, и эффект в не рандомизированных работах мог быть связан с различиями в характеристиках пациентов, получавших и не получавших иАПФ [39].

Кроме того, сама COVID-19 также может провоцировать поражение сердца, при котором прогноз пациентов может ухудшаться. В серии наблюдений за больными с COVID-19, проведенных в Китае, риск острого поражения миокарда достигал 7,2%, а желудочковых нарушений ритма сердца – 16,7% [40]. При этом экспериментальные данные показывают увеличение экспрессии АПФ2 в миокарде больных с хронической сердечной недостаточностью [41], что может способствовать поражению сердца у пациентов, имеющих это заболевание.

Выделим основные потенциальные механизмы поражения сердца при COVID-19 [42]:

- Увеличение локального и системного воспаления, а также гиперкоагуляция, увеличивающие риск разрыва бляшек, что чревато развитием острого инфаркта миокарда.
- Активация симпатической системы, приводящая к повышению потребления кислорода, что может способствовать развитию ишемии миокарда.
- Острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся развитием тяжелой гипоксии, снижением доставки кислорода к миокарду и появлением нарушений сердечного ритма.
- Прямое поражение кардиомиоцитов и влияние на них воспалительных цитокинов, что способствует развитию миокардитов и хронической сердечной недостаточности [43].

- Венозные тромбозы и риск тромбоэмболии легочной артерии.

Таким образом, нет оснований для отмены приема основных сердечно-сосудистых препаратов у больных с COVID-19 и сопутствующими болезнями сердца при наличии показаний к их приему (статины, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты, АРА/иАПФ) [44]. С учетом того, что пока идет накопление данных о лечении таких пациентов, следует руководствоваться действующими рекомендациями.

Кроме того, причиной поражения сердца могут быть и непосредственные локальные изменения экспрессии АПФ и АПФ2 в миокарде пациентов с COVID-19. Последнее было показано во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома 2003 года [45], вызванной схожим вирусом SARS-CoV-1. Данные небольшой работы на пациентах с подтвержденным COVID-19 показывают повышение уровня ангиотензина II [11]. Следует учитывать, что снижение АПФ2 и увеличение ангиотензина II потенциально могут привести к утяжелению состояния пациентов за счет поражения сердечно-сосудистой системы. Таким образом, можно предполагать, что прием АРА и иАПФ больными с COVID-19 может рассматриваться не только как защита от повреждения легких, но и как профилактика поражения сердца у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые показания к их приему. Также в настоящее время изучается возможность профилак-

тики осложнений у пациентов с COVID-19 за счет применения лозартана у пациентов ранее не принимавших иАПФ или АРА.

Заключение

Анализ механизмов проникновения в клетку вируса SARS-CoV-2 не дает окончательно ответа на вопрос может ли прием иАПФ и АРА приносить вред пациентам с COVID-19 и/или увеличивать риск инфицирования этим вирусом. Скорее, имеющиеся данные позволяют предполагать, что применение иАПФ и АРА может снижать риск повреждения легких и сердца у пациентов с COVID-19, в том числе и у больных пожилого возраста с коморбидностью. Следует учитывать, что все предположения основаны на анализе механизмов действия и экспериментальных исследований и, в меньшей степени, на клинических данных. В связи с этим, позиция мировых научных сообществ в настоящий момент заключается в том, что нет оснований как для отмены этих препаратов, так и для их специального назначения с целью лечения COVID-19 [44, 46, 47]. Хотя надежда на успешную блокаду РААС у больных с COVID-19 остается.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circulation*. 2003;107(2):346–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. DOI: 10.1038/nm1267
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Lakatta EG. The reality of getting old. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):499–500. DOI: 10.1038/s41569-018-0068-y
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -M.: Media Medika;2000. – 266 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. -М.: Медиа Медика; 2000. – 266с]
- Skvortsov A.A., Nasonova S.N., Sychev A.V., Arbolishvili G.N., Baklanova N.A., Mareev V.Yu. et al. Combined therapy with quinapril, an ace inhibitor, and valsartan, a type 1 angiotensin II receptors blocker, for moderate chronic cardiac failure may raise the degree of neurohormonal block and improve 24-h heart rate variability compared to the effect of monotherapy (data from the trial SADKO-CHF). *Therapeutic Archive*. 2005;77(8):34–43. [Russian: Скворцов А.А., Насонова С.Н., Сычев А.В., Арболишвили Г.Н., Бакланова Н.А., Мареев В.Ю. и др. Комбинированное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла и блокатора рецепторов 1-го типа к ангиотензину II валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью: возможно ли повышение степени нейрогормональной блокады и улучшение параметров суточной вариабельности ритма сердца по сравнению с действием монотерапии (по результатам исследования САДКО-ХСН). *Терапевтический архив*. 2005;77(8):34–43]
- AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights from Cardiovascular Aging Science. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1329
- Arnold AC, Gallagher PE, Diz DI. Brain renin–angiotensin system in the nexus of hypertension and aging. *Hypertension Research*. 2013;36(1):5–13. DOI: 10.1038/hr.2012.161
- Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences*. 2006;78(19):2166–71. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.038
- Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F, Veltkamp F, Bos LD, de Beer FM et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1):55. DOI: 10.1186/s13613-019-0529-4
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364–74. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Liang W, Zhu Z, Guo J, Liu Z, He X, Zhou W et al. Severe Acute Respiratory Syndrome, Beijing, 2003. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(1):25–31. DOI: 10.3201/eid1001.030553
- Backhaus A. Coronavirus: Why it's so deadly in Italy. *Medium*. 2020; [Internet. Av. at: <https://medium.com/@andreasbackhausab/coronavirus-why-its-so-deadly-in-italy-c4200a15a7bf>]
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- Official website of the Mayor of Moscow. Coronavirus: official information. Av. at: <https://www.mos.ru/city/projects/covid-19/>. 2020. [Russian: Официальный сайт Мэра Москвы. Коронавирус: официальная

- информация. Доступно на: <https://www.mos.ru/city/projects/covid-19/>. 2020.]
16. China: age distribution of novel coronavirus patients 2020. [Internet] Available at: <https://www.statista.com/statistics/1095024/china-age-distribution-of-wuhan-coronavirus-covid-19-patients/>
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
19. Watkins J. Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020;m810. [Av. at: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>]. DOI: 10.1136/bmj.m810
20. Phadke MA. Use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartan in nCoV Wuhan Corona Virus infections – Novel mode of treatment. *BMJ*. 2020; [Av. at: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m406/rr-2>]
21. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMSr2005760. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760
22. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler M. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):563. DOI: 10.3390/ijms18030563
23. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
24. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M et al. Enalapril Attenuates Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Late Phase of Ventricular Dysfunction in Myocardial Infarcted Rat. *Hypertension*. 2006;48(4):572–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45
25. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 After Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
26. Hamming I, Van Goor H, Turner AJ, Rushworth CA, Michaud AA, Corvol P et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats: Renal ACE and ACE2 during ACE inhibition and low salt. *Experimental Physiology*. 2008;93(5):631–8. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.041855
27. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin–angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clinical Science*. 2012;123(11):649–58. DOI: 10.1042/CS20120162
28. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K et al. Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(1):15–21. DOI: 10.1093/ajh/hpu086
29. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
30. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020;1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1159/000507305
31. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04287686*. 2020. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>]
32. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e016219. DOI: 10.1161/JAHA.120.016219
33. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation Research*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
34. Bean D, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A, Folarin A et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056788 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.20056788>]. 2020.
35. Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. DOI: 10.1101/2020.03.20.20039586 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.20.20039586>]. 2020.
36. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. DOI: 10.1101/2020.03.31.20038935 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.31.20038935>]. 2020.
37. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009*. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>
38. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177*. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>
39. Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4260–e4260. DOI: 10.1136/bmj.e4260
40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
41. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020;cvaa078. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
42. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
43. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*. 2020;ehaa190. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
44. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system (CCS) in the context of the COVID-19 pandemic. Av. at: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/rukovodstvo_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolezney_sistemy_krovoobrascheniya_bsk_v_kontekste_pandemii_covid19/. 2020. [Russian: Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Доступно на: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/rukovodstvo_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolezney_sistemy_krovoobrascheniya_bsk_v_kontekste_pandemii_covid19/. 2020]
45. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
46. De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Av. at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang-2020](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang-2020).
47. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Av. at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. 2020.

Скибицкий В. В., Гутова С. Р., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В.

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

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

Цель	Оценить эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления (ЦАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и предиабетом.
Материал и методы	В исследование были включены 120 пациентов с АГ и предиабетом. После рандомизации методом конвертов сформированы 3 группы лечения: 1-я – пациенты, получавшие периндоприл, индапамид SR и метформин (n=40); 2-я – получавшие периндоприл, моксонидин и метформин (n=40); 3-я – получавшие периндоприл, индапамид SR и амлодипин (n=40). Всем больным исходно и через 24 нед лечения проводили СМАД с определением показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД.
Результаты	Через 24 нед терапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД. Во 2-й и 3-й группах больных на фоне лечения регистрировались статистически значимо более выраженные, чем в 1-й группе, позитивные изменения показателей СМАД, ригидности артериальной стенки и ЦАД. Антигипертензивный и вазопротективный эффекты применения комбинаций периндоприл + моксонидин + метформин и периндоприл + индапамид SR + амлодипин оказались сопоставимыми.
Заключение	Выявленные статистически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты комбинации периндоприла, моксонидина и метформина в сочетании с известным позитивным метаболическим действием позволяют рекомендовать ее пациентам с АГ и предиабетом как одну из эффективных стратегий контроля АД.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; предиабет; жесткость сосудистой стенки; центральное аортальное давление; периндоприл; моксонидин; метформин
Для цитирования	Skibitskiy V. V., Gutova S. R., Fendrikova A. V., Skibitskiy A. V. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients With Arterial Hypertension and Prediabetes. Kardiologiya. 2020;60(4):10–17. [Russian: Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. Кардиология. 2020;60(4):10–17.]
Автор для переписки	Фендрикова Александра Вадимовна. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушения углеводного обмена в настоящее время – одни из самых распространенных заболеваний в России. По данным национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, при наличии АГ гипергликемия регистрировалась примерно у 45% мужчин и 40% женщин в возрасте 55–64 лет [1]. Эпидемиологические данные о распространенности ранних нарушений углеводного обмена (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе), в том числе у лиц с АГ, достаточно противоречивы. Результаты российского исследования NATION свидетельствуют, что при использовании в качестве диагностического критерия уровня гликированного гемоглобина предиабет регистрируется у 19,3% лиц [2]. В то же время по данным международного проекта HAPIEE, в Российской Федерации от 28,1 до 54,8% взрослых имеют высокий уровень глюкозы в крови натощак [3].

В свою очередь сочетание АГ с предиабетом сопровождается не только увеличением риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и ассоциировано с повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 2,41 раза [4]. Вероятно, высокий риск возникновения ССО у лиц с АГ и гипергликемией обусловлен ранними и значительными изменениями органов-мишеней и, прежде всего, сосудистой стенки. Известно, что одним из прогностически значимых индикаторов патологического ремоделирования артериальных сосудов являются увеличение их жесткости и тесно ассоциированное с ним повышение центрального аортального давления (ЦАД) [5, 6]. Согласно результатам исследования ARIC предиабет ассоциируется с увеличением жесткости артериальной стенки [7]. Кроме того, у пациентов как с АГ, так и с нарушенной толерантностью к глюкозе, жесткость сосудистой стенки служит независимым предиктором ССО

[6, 8]. В связи с этим представляется важным у больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена назначение эффективной фармакотерапии, позволяющей обеспечить не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и клинически значимую вазопротекцию.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ стартовая антигипертензивная терапия включает блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонист кальция (АК) или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [9]. Данные комбинации дают доказанные антигипертензивный, антиремоделирующий эффекты, обеспечивают улучшение прогноза у большой популяции больных АГ, в том числе при нарушениях углеводного обмена.

Вместе с тем эффективность фармакотерапии пациентов с предиабетом определяется способностью антигипертензивного препарата корректировать патогенетические звенья формирования АГ, в частности инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, а также целый каскад тесно ассоциированных с ними нейрогуморальных нарушений. Традиционно при инсулинорезистентности используется представитель класса бигуанидов метформин. В настоящее время эксперты рекомендуют назначать именно метформин больным с предиабетом для профилактики СД 2-го типа и ССО [10]. В то же время Российские рекомендации по лечению АГ в данной ситуации справедливо отдают предпочтение агонистам имидазолиновых рецепторов (АИР) [11]. Представители данного класса оказывают выраженное антигипертензивное действие и обладают доказанной способностью уменьшать инсулинорезистентность, а также дополнительными pleiotropic свойствами: кардио-, вазо- и нефропротективными [12–14]. Вместе с тем результаты исследований по влиянию АИР, в частности моксонидина, на прогностически важные показатели суточного профиля АД противоречивы и немногочисленны, а эффективность данного класса в отношении регресса жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ с предиабетом практически не изучена.

В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом.

Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании с предиабетом, медиана возраста которых составила 56 лет (49–64 года). Ранние нарушения углеводного обмена (нарушенной толерантности к глю-

козе, нарушенной гликемии натощак) у пациентов с АГ устанавливались в соответствии с современными рекомендациями [15].

Критериями исключения считались: АГ вторичного генеза, СД 1-го типа, инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по NYHA), острое нарушение мозгового кровообращения, сложные нарушения ритма сердца и проводимости, выраженные нарушения функции печени и почек, непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ТД, АК, АИР и бигуанидов.

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Для сравнительной оценки антигипертензивного и вазопротективного эффектов различных вариантов комбинированной фармакотерапии пациенты с АГ и предиабетом были рандомизированы методом конвертов на 3 группы:

- 1-я (n=40) – пациенты, которым была назначена комбинация ингибитора АПФ периндоприла (престариум А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, ТД индапамида SR (арифон-ретард, «Servier») в суточной дозе 1,5 мг утром и бигуанида метформина (глюкофаж, «Nycomed/Merck») в суточной дозе 1000 мг вечером;
- 2-я (n=40) – пациенты, которым был назначен ингибитор АПФ периндоприл (престариум А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, АИР моксонидин (физиотенз, «Abbott Laboratories») в стартовой суточной дозе 0,2 мг утром и бигуанид метформин (глюкофаж, «Nycomed») 1000 мг в вечернее время;
- 3-я (n=40) – пациенты, которым назначен ингибитор АПФ периндоприл (престариум А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, ТД индапамид SR (арифон ретард, «Servier») 1,5 мг утром и дигидропиридиновый АК амлодипин (нормодипин, «Gedeon Richter») в стартовой дозе 5 мг утром.

Достижение офисного целевого уровня АД оценивали через 4, 8, 12 и 24 нед терапии. Учитывая, что исследование было запланировано и выполнялось в период до середины 2018 г., целевым считали уровень АД <140/90 мм рт. ст. согласно рекомендациям ESH/ESC от 2013 г. [16]. Через 4 нед целевой уровень АД зарегистрирован в 1-й группе у 12, во 2-й – у 14, в 3-й – у 19 больных; остальным доза периндоприла была увеличена до 10 мг/сут. В последующем через 8 и 12 нед пациентам в соответствующих группах, которые не достигли целевого уровня АД, были увеличены дозы моксонидина до 0,6 мг/сут и амлодипина до 10 мг/сут. Если в течение последующих 4–6 нед после коррекции дозы антигипертензивных препаратов уровень офисного АД превышал

139/89 мм рт. ст., больным корректировали фармакотерапию, и они выбывали из исследования.

Всем пациентам исходно и через 24 нед проводили СМАД с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин в дневные часы и 55 мин во время сна [17]. Оценивали основные параметры: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического, диастолического и пульсового АД (САД₂₄, САД_д, САД_н, ДАД₂₄, ДАД_д, ДАД_н, ПАД₂₄, ПАД_д, ПАД_н), индекс времени АД (ИВ САД_д, ИВ САД_н, ИВ ДАД_д, ИВ ДАД_н), вариабельность АД (Var САД_д, Var САД_н, Var ДАД_д, Var ДАД_н), величина утреннего подъема АД (ВУП САД, ВУП ДАД), скорость утреннего подъема АД (СУП САД, СУП ДАД), суточный индекс. С учетом величины суточного индекса выделяли 4 типа кривых АД: «диппер», «нон-диппер», «овер-диппер» и «найт-пикер». Кроме того, определяли среднесуточные значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), время распространения отраженной волны (RWTГ), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AIx), максимальная скорость нарастания АД (dP/dt), а также оценивали основные параметры ЦАД: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического аортального давления (САД_{ао24}, САД_{ао}_д, САД_{ао}_н, ДАД_{ао24}, ДАД_{ао}_д, ДАД_{ао}_н), среднее давление в аорте (СрАД_{ао24}, СрАД_{ао}_д, СрАД_{ао}_н), пульсовое АД в аорте (ПАД_{ао24}, ПАД_{ао}_д, ПАД_{ао}_н), индекс аугментации в аорте (AIx_{ао24}, AIx_{ао}_д, AIx_{ао}_н), амплификация пульсового давления (PPA₂₄, PPA_д, PPA_н), длительность периода изгнания (ED₂₄, ED_д, ED_н), индекс субэндокардиального кровотока (SEVR₂₄, SEVR_д, SEVR_н). Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0. Количественные признаки представлены в виде медиан и квартильных интервалов. Межгрупповое сравнение по количественным показателям осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни U (для независимых групп) и критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления по качественным показателям проводили по критерию хи-квадрат в модификации Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование группы больных по антропометрическим, клиническим данным, показателям СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД статистически значимо не различались.

На фоне фармакотерапии во всех группах больных целевой уровень АД регистрировался у сопоставимого числа больных: в 1-й и 2-й группах – у 36 из 40 (90%) пациентов, в 3-й – у 37 (92,5%) из 40 ($p > 0,05$).

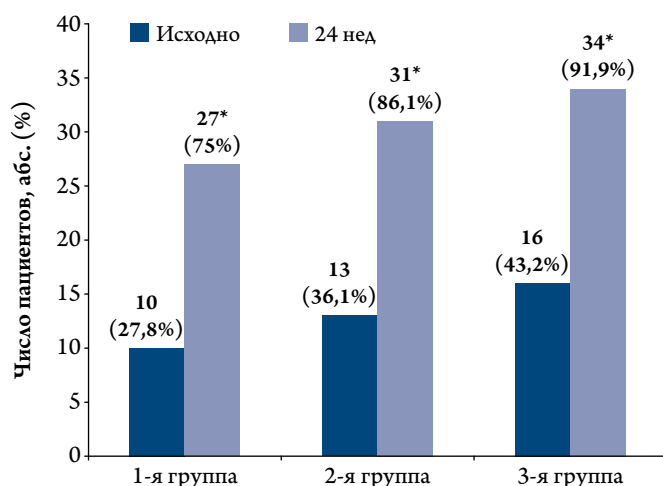
Через 24 нед фармакотерапии у всех больных, достигших целевого уровня АД, во всех группах отмечались статистически значимые положительные изменения большинства параметров СМАД (табл. 1).

Вместе с тем на фоне лечения во 2-й и 3-й группах уменьшение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД, ДАД и ПАД, ИВ САД и Var САД днем и ночью, ИВ ДАД и Var ДАД, преимущественно в ночное время, и ВУП САД оказалось статистически значимо более выраженным по сравнению с дина-

Таблица 1. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели СМАД у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=37)
САД ₂₄ , мм рт. ст.	-11,7*	-16,4*,**	-16,6*,***
САД _д , мм рт. ст.	-7,3*	-11,7*,**	-12,2*,***
САД _н , мм рт. ст.	-12,2*	-16,0*,**	-17,3*,***
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	-6,5*	-10,7*,**	-12,8*,***
ДАД _д , мм рт. ст.	-4,7*	-10,2*,**	-12,2*,***
ДАД _н , мм рт. ст.	-6,8*	-11,4*,**	-14,6*,***
ПАД ₂₄ , мм рт. ст.	-11,7*	-17,1*,**	-17,7*,***
ПАД _д , мм рт. ст.	-9,4*	-17,4*,**	-17,5*,***
ПАД _н , мм рт. ст.	-11,4*	-16,9*,**	-17,9*,***
ИВ САД _д , %	-37,7*	-59,1*,**	-62,2*,***
ИВ САД _н , %	-41,2*	-64,6*,**	-68,0*,***
ИВ ДАД _д , %	-28,5*	-43,0*	-45,5*
ИВ ДАД _н , %	-22,3*	-38,9*,**	-45,2*,***
Var САД _д , мм рт. ст.	-17,3*	-30,4*,**	-35,3*,***
Var САД _н , мм рт. ст.	-22,1*	-35,6*,**	-40,0*,***
Var ДАД _д , мм рт. ст.	-15,3*	-16,0*	-22,2*
Var ДАД _н , мм рт. ст.	-16,3*	-25,0*,**	-28,6*,***
ВУП САД, мм рт. ст.	-9,4*	-24,8*,**	-26,9*,***
СУП САД, мм рт. ст./ч	-16,6*	-28,9*	-30,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-12,7*	-17,0*	-17,9*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	-20,5	-24,4*	-28,6*

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – при сравнении показателей с исходными данными; ** – Δ% между 1-й и 2-й группами; *** – Δ% между 1-й и 3-й группами. САД₂₄ – среднесуточное систолическое артериальное давление; САД_д – среднедневное систолическое артериальное давление; САД_н – средненочное систолическое артериальное давление; ДАД₂₄ – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ДАД_д – среднедневное диастолическое артериальное давление; ДАД_н – средненочное диастолическое артериальное давление; ПАД₂₄ – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ПАД_д – среднедневное пульсовое артериальное давление; ПАД_н – средненочное пульсовое артериальное давление; ИВ – индекс времени; Var – вариабельность; ВУП – время утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема.

Рисунок 1. Число пациентов с физиологическим профилем «диппер» до и через 24 нед лечения

* – $p < 0,05$ при сравнении показателей с исходными данными.

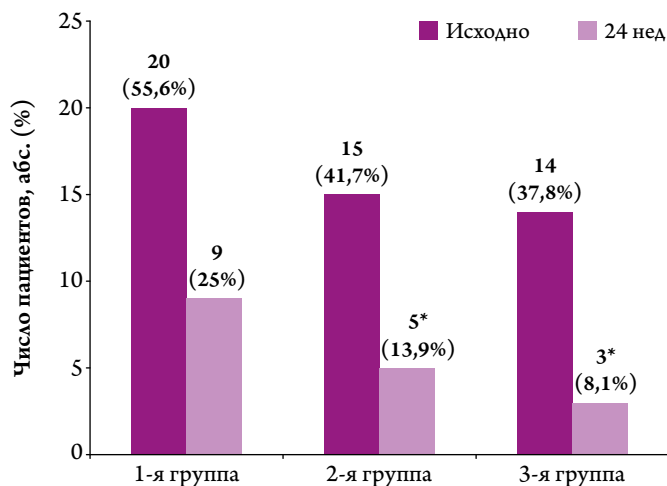
микой параметров СМАД в 1-й группе больных. Важно, что позитивные изменения всех изучаемых показателей у пациентов 2-й и 3-й групп через 24 нед были сопоставимы (см. табл. 1). Данный факт свидетельствует о существенной и равнозначной антигипертензивной эффективности широко применяемой в клинической практике комбинации ингибитор АПФ + ТД + дигидропиридиновый АК и фармакотерапии с использованием патогенетически оправданной при наличии предиабета комбинации лекарственных средств: ингибитор АПФ, АИР и бигуанид.

Во всех группах больных лечение сопровождалось статистически значимым увеличением более чем в 2 раза числа лиц с достаточным снижением АД в ночные часы – «диппер» (рис. 1).

Кроме того, независимо от варианта используемой терапии регистрировалось существенное уменьшение числа больных с прогностически неблагоприятным вариантом суточного профиля «нон-диппер» (рис. 2). Вместе с тем во 2-й группе данный тип суточной кривой определялся в 3 раза реже, а в 3-й группе – почти в 4 раза реже по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Через 24 нед терапии такие патологические профили, как «найт-пикер» и «овер-диппер» ни в одной из групп не зафиксированы.

При анализе степени изменения основных показателей жесткости артериальной стенки и ЦАД на фоне применения различных вариантов фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом была выявлена статистически значимая положительная динамика практически всех изучаемых параметров (табл. 2 и 3).

В то же время применение комбинаций периндоприл + моксонидин + метформин и периндоприл + индапамид SR + амлодипин обеспечивало более выраженное улучше-

Рисунок 2. Число пациентов с патологическим профилем «нон-диппер» до и через 24 нед лечения

* – $p < 0,05$ при сравнении показателей с исходными данными.

ние показателей ригидности артериальной стенки и ЦАД по сравнению с результатами, полученными в 1-й группе. Вазопротективная эффективность комбинированной фармакотерапии во 2-й и 3-й группах оказалась сопоставимой (см. табл. 2 и 3).

Кроме того, через 24 нед лечения во всех сравниваемых группах отмечалось уменьшение числа лиц как с $PWVa_o$, так и с $САД_{a_o24}$, у которых были превышены пороговые значения ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями).

Таблица 2. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=37)
RWTT, мс	4,9*	7,0*,**	7,6*,***
RWTT пр, мс	2,9*	4,7*,**	4,7*,***
PWVa _o , м/с	-1,8*	-6,0*,**	-6,8*,***
PWVa _o пр, м/с	-2,1*	-6,1*,**	-6,0*,***
ASI, мм рт. ст.	-10,6*	-17,7*,**	-21,7*,***
ASI пр, мм рт. ст.	-11,8*	-18,7*,**	-21,5*,***
AIx, %	-11,3*	-32,5*,**	-33,3*,***
AIx пр, %	-23,5*	-45,2*,**	-46,9*,***
dP/dt, мм рт. ст./с	-7,2	-11,8*	-13,9*

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – при сравнении показателей с исходными данными; ** – Δ% между 1-й и 2-й группами; *** – Δ% между 1-й и 3-й группами. Пр – значения, приведенные к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVa_o – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI – индекс ригидности артерий; AIx – индекс аугментации; dP/dt – максимальная скорость нарастания АД.

Таблица 3. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=37)
САД ₂₄ , мм рт. ст.	-11,2*	-17,9*,**	-18,2*,***
САД _{аоД} , мм рт. ст.	-8,0*	-11,9*,**	-12,5*,***
САД _{аон} , мм рт. ст.	-12,7*	-16,2*,**	-17,4*,***
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	-6,8*	-10,6*,**	-12,7*,***
ДАД _{аоД} , мм рт. ст.	-5,2*	-10,6*,**	-13,0*,***
ДАД _{аон} , мм рт. ст.	-6,3*	-11,3*,**	-14,5*,***
АД ₂₄ ср, мм рт. ст.	-8,2*	-14,0*,**	-14,7*,***
АД _{аоД} ср, мм рт. ст.	-7,0*	-9,9*,**	-10,6*,***
АД _{аон} ср, мм рт. ст.	-10,2*	-13,4*,**	-15,6*,***
ПАД ₂₄ , мм рт. ст.	-15,0*	-11,7*	-20,0*
ПАД _{аоД} , мм рт. ст.	-8,9*	-17,1*,**	-20,5*,***
ПАД _{аон} , мм рт. ст.	-16,1*	-24,6*,**	-26,7*,***
АІх ₂₄ , %	-22,4*	-41,1*,**	-54,9*,***
АІх ₂₄ пр, %	-29,4*	-50,7*,**	-56,1*,***
АІх _{аоД} , %	-16,7*	-43,0*,**	-56,5*,***
АІх _{аоД} пр, %	-23,5*	-48,9*,**	-55,6*,***
АІх _{аон} , %	-20,5*	-44,9*,**	-48,9*,***
АІх _{аон} пр, %	-29,9*	-56,9*,**	-57,5*,***
РРА ₂₄ , %	4,3*	3,2*	4,6*
РРА _Д , %	3,8*	2,4*	3,8*
РРА _н , %	4,9*	4,4*	4,9*
ED ₂₄ , мс	-3,9*	-4,2	-4,8*
ED _Д , мс	-3,0*	-3,7	-4,3*
ED _н , мс	-3,3*	-4,2	-4,9*
SEVR ₂₄ , %	3,7	3,9	3,5
SEVR _Д , %	3,7*	2,3	2,4
SEVR _н , %	3,2	4,4	3,8

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – при сравнении показателей с исходными данными; ** – $\Delta\%$ между 1-й и 2-й группами; *** – $\Delta\%$ между 1-й и 3-й группами. Пр – значения, приведенные к ЧСС 75 уд/мин; САД₂₄ – среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте; САД_{аоД} – среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте; САД_{аон} – среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте; ДАД₂₄ – среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте; ДАД_{аоД} – среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте; ДАД_{аон} – среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте; ПАД₂₄ – среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте; ПАД_{аоД} – среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте; ПАД_{аон} – среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте; АІх₂₄ – индекс аугментации в аорте; РРА – амплификация пульсового давления; ED – длительность периода изгнания из левого желудочка; SEVR – индекс субэндокардиального кровотока.

Важной представляется оценка в нашем исследовании не только традиционных показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД, но и некоторых дополнительных параметров. Например, на фоне лечения во всех группах отмечено статистически значимое уменьшение индекса ригидности артерий (ASI), что свидетельствует о снижении

риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Более того, можно полагать, что риск развития ишемических осложнений у пациентов 2-й и 3-й групп снижался в большей степени, чем в 1-й.

Применение всех вариантов комбинированной терапии способствовало и уменьшению длительности периода систолического изгнания левого желудочка (ED), что можно объяснить снижением давления в аорте. Кроме того, лечение обеспечивало увеличение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), обусловленное, возможно, улучшением функции эндотелия коронарных артерий и уменьшением их ригидности.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что применение у пациентов с АГ и предиабетом различных вариантов комбинированной фармакотерапии сопровождалось позитивными и статистически значимыми изменениями большинства показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Вместе с тем более выраженная динамика практически всех изучаемых параметров регистрировалась на фоне применения двух комбинаций: периндоприл + индапамид SR + амлодипин и периндоприл + моксонидин + метформин. Данный факт представляется важным с практической точки зрения, поскольку расширяет возможности патогенетически обоснованной фармакотерапии больных АГ в сочетании с предиабетом. С одной стороны, согласно полученным результатам эффективность комбинации двух собственно антигипертензивных препаратов – периндоприла и моксонидина – оказалась сопоставимой с комбинированной терапией, включающей три препарата (периндоприл, индапамид SR и амлодипин). Безусловно, метформин дает некоторый антигипертензивный эффект, однако он слабо выражен [18, 19]. С другой стороны, при наличии предиабета, согласно современным рекомендациям, в отсутствие эффекта от немедикаментозных мер следует использовать метформин [10]. Следовательно, количество назначенных лекарственных средств увеличивается и закономерно может способствовать формированию у больных низкой приверженности к терапии. Можно полагать, что применение периндоприла, моксонидина и метформина решает сразу несколько проблем: обеспечивает клинически значимый антигипертензивный эффект, корректирует имеющуюся при нарушениях углеводного обмена инсулинорезистентность, улучшает метаболические показатели и сохраняет комплаентность пациентов.

Чем можно объяснить продемонстрированную в нашем исследовании статистически значимую антигипертензивную и вазопротективную эффективность комбинированной терапии, включающей ингибитор АПФ, АИР и бигуанид? Известно, что одним из ключевых ме-

ханизмов, способствующих возникновению и стабилизации АГ при предиабете, являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В настоящее время считается, что инсулин и инсулинорезистентность активно участвуют в регуляции уровня АД, прежде всего за счет активации симпатико-адреналовой системы [20]. В свою очередь гиперсимпатикотония тесно ассоциирована с повышением активности РААС. Комбинация периндоприла, моксонидина и метформина направленно действует на ключевые механизмы повышения АД при нарушениях углеводного обмена, и одна из важных позиций может быть отведена именно моксонидину. Антигипертензивный эффект АИР обусловлен селективным воздействием на I₁-имидазолиновые рецепторы, локализующиеся в ядрах продолговатого мозга и надпочечников, и, как результат – клинически значимой центральной и периферической симпатолитической активностью [21]. Кроме того, стимуляция почечных имидазолиновых рецепторов сопровождается подавлением чрезмерно активированной РААС: уменьшается активность ренина плазмы крови, снижается уровень ангиотензина II, альдостерона [14]. Важно и то, что активация I₁-имидазолиновых рецепторов в почках под действием моксонидина увеличивает экскрецию натрия и воды, уменьшает «солевой» аппетит и способствует уменьшению объема циркулирующей крови, а также уменьшению отека сосудистой стенки [22].

Антигипертензивная эффективность моксонидина продемонстрирована в таких крупных клинических исследованиях, как TOPIC, MERSY, ALMAZ [13, 23, 24]. Вместе с тем преимущества данного препарата заключаются не только в возможности контролировать АД, но и позитивных метаболических эффектах, позволяющих широко использовать моксонидин у пациентов с ожирением, СД и предиабетом. В исследованиях CAMUS, MERSY, ALMAZ доказана способность моксонидина увеличивать чувствительность тканей к инсулину, улучшать показатели углеводного и липидного обменов [13, 24, 25]. В ряде работ продемонстрировано достоверное снижение уровня глюкозы в крови натощак при приеме моксонидина [26, 27].

Позитивные метаболические эффекты АИР обусловлены не только коррекцией гиперсимпатикотонии. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы в поджелудочной железе, моксонидин нормализует секрецию инсулина бета-клетками, а также увеличивает экспрессию белка инсулинового рецептора-1 (IRS-1) в печени и скелетных мышцах, участвующего в активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и стимулирующего транслокацию Glut-4 – внутриклеточного транспортера глюкозы [28, 29]. Все это способствует уменьшению инсулинорезистентности печени, мышечной и жировой тканей.

КАПОТЕН 

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



10/25/2020 10:11:11

На территории России

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», Т-21 000, Московская область, Истринский район,
г. Скорая Капотен, ул. Косова, 21, телефон / факс (+495) 740-05-01
www.akrihin.ru

¹Гипертензивный кризис / Под ред. С.Н. Харченко, Н.А. Писаренко. — М.: Медпресс-информ, 2012. — С. 21-23.

²Препарат «Моксонидин» входит в состав «СД» — стандарта лечения, который утвержден в качестве «первой помощи» (фармакотерапевтика в Моксонидин Реннин 10.07.2018 № 020427)

В нашем исследовании продемонстрирован и клинически значимый вазопротективный эффект терапии, включающей моксонидин. Безусловно, логично было бы предположить, что позитивное влияние лечения на показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД обусловлено симпатолитическим эффектом препарата, уменьшением глюкозотоксичности на фоне резистентности тканей к инсулину. Повышая чувствительность тканей к инсулину, АИР, возможно, подавляют активность митоген-активированной протеинкиназы и, как результат, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [30]. Важно и то, что в экспериментальных и клинических исследованиях показано увеличение синтеза оксида азота сосудистой стенкой и улучшение функции эндотелия [31]. Кроме того, в настоящее время большое внимание уделяется возможности замедления процессов старения сосудистой стенки на фоне применения АИР. Известно, что инсулинорезистентность может способствовать ускорению укорочения теломеров в стволовых клетках и преждевременному старению сосудов [32]. Вероятно, позитивное моделирование углеводного обмена при назначении моксонидина сопровождается и регрессом возрастных изменений в стенке сосуда.

Полученные в нашем исследовании результаты могут быть отчасти объяснены и применением метформина. В недавно проведенном мета-анализе продемонстрирована способность метформина увеличивать продукцию NO посредством фосфорилирования аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы и eNOS и, как результат, улучшать эластические свойства артерий [33]. В исследовании, включавшем женщин с синдромом поликистозных яичников, через 12 нед терапии, включавшей метформин, продемонстрировано статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны, AIx, САД_{ао} и ДАД_{ао} [34].

Следовательно, комбинированная терапия, включающая периндоприл, моксонидин и метформин, может быть рекомендована пациентам с АГ и предиабетом в качестве альтернативы традиционной трехкомпонентной комбинации ингибитора АПФ, диуретика и АК, поскольку обеспечивает сопоставимый антигипертензивный и вазопротективный эффекты, но при этом способствует улучшению метаболических показателей и коррекции инсулинорезистентности.

Закключение

Таким образом, использование всех трех вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом сопровождалось статистически значимыми положительными изменениями большинства показателей суточного мониторингирования артериального давления, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления. Вместе с тем применение периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином обеспечивало клинически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне терапии стандартной для данной больных категории комбинацией периндоприла, индапамида SR и амлодипина. В то же время комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительным вариантом фармакотерапии у лиц с артериальной гипертензией и предиабетом благодаря наличию позитивных метаболических эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 10.03.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oschepkova E.V., Shal'nova S.A., Yarovaia E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12]
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
3. Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. The metabolic syndrome prevalence in Siberia: population-based study in Novosibirsk. *Bulletin of SB RAMS*. 2011;31(5):100–6. [Russian: Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;31(5):100–6]
4. Qiu M, Shen W, Song X, Ju L, Tong W, Wang H et al. Effects of Prediabetes Mellitus Alone or Plus Hypertension on Subsequent Occurrence of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus: Longitudinal Study. *Hypertension*. 2015;65(3):S25–30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04632
5. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236–41. DOI: 10.1161/01.HYP.37.5.1236
7. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in

- Older Adults: The ARIC Study. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(9):1038–45. DOI: 10.1093/ajh/hpw036
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function. *Circulation*. 2002;106(16):2085–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7
9. 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
10. Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Boytsov S.A., Aleksandrova O.Yu. et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83–91. [Russian: Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Александрова О.Ю. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91
11. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
12. Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Braga JU, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2004;7(1–4):19–25. [Av. at: <https://chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD2MXisVSIsc%3D&md5=34be0c79b02af977d80037935c2ce7cd>]
13. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(4):456–65. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
14. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, Triposkiadis P, Tsoukala C, Kyriaki D et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor — 1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1998;12(5):463–7. DOI: 10.1023/A:1007702132210
15. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM221S1
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31(9):1731–68. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964
18. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoninconti R et al. Metformin Improves Glucose, Lipid Metabolism, and Reduces Blood Pressure in Hypertensive, Obese Women. *Diabetes Care*. 1993;16(10):1387–90. DOI: 10.2337/diabetes.16.10.1387
19. Katsi V, Georgiopoulos G, Vogiatzi G, Oikonomou D, Megapanou M, Skoumas J et al. Effects of Oral and Non-Insulin Injectable Antidiabetic Treatment in Hypertension: A Systematic Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(25):3743–50. DOI: 10.2174/1381612823666170519144841
20. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, Metabolism, and the Sympathetic Nervous System. *American Journal of Hypertension*. 1989;2(3_Pt_2):125S–132S. DOI: 10.1093/ajh/2.3.125S
21. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1991;5(6):967–72. DOI: 10.1007/BF00143521
22. Menani JV, Sato MA, Haikel L, Vieira AA, de Andrade CAF, da Silva DCF et al. Central moxonidine on water and NaCl intake. *Brain Research Bulletin*. 1999;49(4):273–9. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00059-3
23. Waters J, Ashford J, Jager BA, Verboon CN, Wonnacott S, for the TOPIC Investigators. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial Of Physiotens in Combination) study. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 1999;2:219–24. [Av. at: <https://www.kup.at/kup/pdf/64.pdf>]
24. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *International Journal of Hypertension*. 2013;2013:541689. DOI: 10.1155/2013/541689
25. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *Journal of Human Hypertension*. 2004;18(9):669–75. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001676
26. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *Journal of Hypertension*. Supplement. 1999;17(3):S29–35. PMID: 10489096
27. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(3):359–67. DOI: 10.1185/030079904125002991
28. Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Koletsky RJ, Bedol D et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Pressure*. Supplement. 1998;3:32–9. PMID: 10321453
29. Ernsterberger P, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Bedol D, Koletsky RJ et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999;288(1):139–47. PMID: 9862764
30. Nascimento AR, Lessa MA, Sabino B, Bousquet P, Tibiriça E. Microvascular Effects of Centrally Acting Antihypertensive Drugs in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;55(3):240–7. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181ce9810
31. Topal E, Cikim AS, Cikim K, Temel I, Ozdemir R. The Effect of Moxonidine on Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2006;6(5):343–8. DOI: 10.2165/00129784-200606050-00007
32. Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, Li J-X. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacological Reviews*. 2020;72(1):50–79. DOI: 10.1124/pr.118.016311
33. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012;122(6):253–70. DOI: 10.1042/CS20110386
34. Agarwal N, Rice SPL, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M et al. Metformin Reduces Arterial Stiffness and Improves Endothelial Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):722–30. DOI: 10.1210/jc.2009-1985

Беграмбекова Ю. А.¹, Ефремушкина А. Ю.^{2,3}, Кожедуб Я. А.³, Смирнова Е. А.⁴, Тереховская Ю. В.⁴, Адонина Е. В.⁵, Петчина И. В.⁶, Маленкова В. Ю.⁷, Фендрикова А. В.⁸, Скибицкий В. В.⁸, Лелявина Т. А.⁹, Куулар И. А.⁹, Хромов-Борисов Н. Н.⁹, Каранадзе Н. А.¹

¹ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия

³ «Алтайский региональный кардиологический диспансер», Россия

⁴ ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава РФ, Рязань, Россия

⁵ «Самарский региональный кардиологический диспансер», Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия

⁷ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия

⁹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: УРОВЕНЬ ВОВЛЕЧЕННОСТИ, А ТАКЖЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ, АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЯТРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МОТИВАЦИЮ К ЗАНЯТИЯМ

<i>Введение</i>	Физические тренировки (ФТ) являются необходимой частью программы лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что отражено в рекомендациях Европейского кардиологического общества и Российского общества по сердечной недостаточности. Однако данный вид немедикаментозного лечения все еще недостаточно используется у пациентов с СН в России.
<i>Цель</i>	Изучить текущий уровень вовлеченности пациентов с СН в ФТ и описать психосоциальные факторы, влияющие на желание пациентов тренироваться, а также потенциальные барьеры и мотивы для ФТ.
<i>Методы</i>	Исследование имело дизайн одномоментного опроса. Пациентам с ХСН, посещавшим клиники в 7 городах Российской Федерации в 2018 году в рамках Европейских дней знаний о СН, был предоставлен вопросник для самостоятельного заполнения, содержащий вопросы о социальном и образовательном статусе, отношении к ФТ как методу лечения СН, а также о факторах, мотивирующих и демотивирующих к участию в тренировках. Участникам опроса также задавался вопрос относительно источника получения информации о тренировках при СН. Вопросы, описывающие клинические проявления СН (фракция выброса (ФВ) левого желудочка и функциональный класс (ФК) СН), заполнялись врачом. Кодовые номера использовались для дальнейшей идентификации участников и обеспечения их конфиденциальности. Статистический анализ проводился с использованием программы StatXcat-8. Для долей представлены границы точного доверительного интервала (ДИ), как и для параметров полиномиального распределения. Границы ДИ для разницы и для долей рассчитывались по методу MOVER. Для анализа возраста использована программа PAST.
<i>Результаты</i>	В исследование были включены 560 пациентов с СН, 52% женщин, средний возраст 64 (95% ДИ: 63-65) года. Женщины были на 3 года старше мужчин (95% ДИ: 1,3-4,9 года). 501 (89,5%) пациент имел II-III ФК, 265 (49%) – СН с низкой ФВ. 350 (62%) пациентов имели сопутствующие заболевания: у 41,4% был сахарный диабет и у 25,4% – артрит. Всего 91 (17%) пациент сообщил о том, что тренируется. Пациенты моложе 65 лет тренировались значительно чаще по сравнению с более старшими пациентами (отношение шансов (ОШ) 1,7, 95% ДИ: 1,0-2,7, $p < 0,001$). Пациенты с более высоким уровнем образования имели больше шансов быть вовлеченными в ФТ или желание начать: ОШ 2,7, 95% ДИ: 1,6-4,7, $p < 0,001$). Способность влиять на течение заболевания была наиболее важным мотиватором ФТ для обоих полов. Вероятность этого ответа составила 48% (95% ДИ: 33-61) для мужчин и 46% (95% ДИ: 29-63) для женщин. Плохое состояние здоровья было отмечено 62% пациентов в качестве основного барьера для участия в ФТ. Только 55% пациентов знали, что ФТ могут быть методом лечения СН, и только 50% получили эту информацию от практикующего врача.
<i>Заключение</i>	К факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, относятся принадлежность к мужскому полу, более высокий уровень образования, более молодой возраст и лучшее восприятие состояния собственного здоровья. 62% пациентов указали плохое состояние здоровья в качестве основного барьера для участия в тренировках. В целом, отмечалась низкая информированность о пользе тренировок для состояния здоровья пациентов с СН и это, на наш взгляд, являлось серьезным фактором, влияющим на крайне низкий уровень вовлеченности пациентов

в тренировки. Всего 55% пациентов знали, что ФТ могут быть методом лечения СН. При этом только 50% пациентов получили эту информацию от лечащего врача.

Ключевые слова

Физические тренировки; сердечная недостаточность; мотивирующие факторы; барьеры

Для цитирования

Begrambekova Yu.L., Efremushkina A.A., Kojedub Ya.A., Smirnova E.A., Terekhovskaya Yu.V., Adonina E.V. et al. Physical training in patients with chronic heart failure: level of involvement, as well as psychosocial, anamnestic and iatrogenic factors that determine the motivation to practice. *Kardiologiia*. 2020;60(4):18–23. [Russian: Беграмбекова Ю.Л., Ефремушкина А.Ю., Кожедуб Я.А., Смирнова Е.А., Тереховская Ю.В., Адонина Е.В. и др. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям. *Кардиология*. 2020;60(4):18–23]

Автор для переписки

Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Низкий уровень физической активности характерен для пациентов с сердечной недостаточностью (СН), это вызвано как причинами, связанными с различными обстоятельствами жизни, так и личностными характеристиками, состоянием здоровья пациентов, такими как симптоматика хронической сердечной недостаточности (ХСН), ограничивающая физическую активность, страх ухудшения состояния, часто встречающейся депрессивной симптоматикой. Также низкий уровень физической активности можно связать с недостаточным вниманием врачей к немедикаментозным аспектам ведения пациентов. В последнее время накапливается все больше доказательств того, что постепенно и неуклонно нарастающее снижение двигательной активности пациентов с ХСН является важным, но часто недооцениваемым фактором прогрессирования ХСН. Негативный эффект низкой физической активности реализуется через прогрессирование нарушений со стороны скелетной и дыхательной мускулатуры, приводящих к дополнительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, усиление социальной дезадаптации и нарастанию депрессивной симптоматики. В дополнительном анализе исследования HART (The Heart Failure Adherence and Retention Trial) было показано, что отсутствие физической активности (0 мин/неделю) у пациентов с ХСН было связано с более высоким риском общей (относительный риск (ОР) 2,01; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,47–3,00; $p < ,001$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,01; 95% ДИ: 1,28–3,17; $p = 0,002$). А даже незначительная физическая активность была ассоциирована с улучшением прогноза [1]. В настоящее время физические тренировки (ФТ) признаны необходимой частью программы лечения пациентов с ХСН: уровень рекомендаций IA для аэробных ФТ умеренной интенсивности и IB для силовых тренировок и высоко интенсивных интервальных тренировок [2–5]. Кроме того, в рекомендациях указывается, что дыхательные тренировки показаны

пациентам с ХСН всех функциональных классов [2]. ФТ снижают смертность [3], улучшают функциональное состояние и качество жизни, снижают количество госпитализаций [4–8]. К сожалению, уровень назначения ФТ у пациентов с СН остается очень низким. По данным анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database – EuroCaReD), в 2014 году наиболее частыми поводами для направления на программу кардиореабилитации у российских пациентов были перенесенная операция аортокоронарного шунтирования (35,8%) и перенесенный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (25,8%). Однако ни одного пациента с ХСН не было направлено на кардиореабилитацию (0% в Российской Федерации (РФ) против 6,6% в других странах, $p < 0,01$) [9]. Результаты европейского исследования, изучавшего применение тренировок у пациентов с искусственным левым желудочком (ExTraHF and LVAD Survey: European Survey on Exercise Training in Heart Failure and LVAD), в которое было включено 76 214 пациентов с СН в 70 центрах (в том числе 4 российских) в 26 странах, продемонстрировали, что только 49% пациентов были направлены на физическую реабилитацию [10]. Многими исследователями показано, что на мотивацию к тренировкам влияет комплекс демографических, социальных, психологических и анамнестических факторов [11]. Так, принадлежность к мужскому полу, высокие уровень образования и социальный статус связаны с более высокой мотивацией [12, 13]. Негативную связь с формированием приверженности к тренировкам показывали принадлежность к женскому полу и низкая оценка уровня своего здоровья [14].

В настоящем исследовании мы ставили следующие задачи: определить уровень вовлеченности пациентов с СН в тренировки (под тренировками понимался любой вид физических упражнений, выполняемых регулярно самостоятельно или под наблюдением специалиста); выявить анамнестические и психосоциальные факторы, влияющие на формирование мотивации к тренировкам;

оценить частоту рекомендаций физических тренировок пациентам с ХСН врачами.

Методы

Исследование имело дизайн одномоментного опроса. Пациентам с СН, посещавшим клиники в 7 городах РФ в 2018 году в рамках Европейских дней знаний о СН, был предложен опросник для самостоятельного заполнения, содержащий вопросы о социальном и образовательном статусе, отношении к физическим нагрузкам как методу лечения СН, текущей вовлеченности в тренировки, а также о факторах, которые мотивируют или препятствуют тренировкам. Кроме этого, участникам опроса был задан вопрос относительно источника получения информации о тренировках с предлагаемыми вариантами ответа. Вопросы, касающиеся медицинской информации (функциональный класс (ФК) СН, фракция выброса (ФВ); продолжительность заболевания), а также сопутствующих заболеваний, заполнялись врачом. Анкета не содержала персональной информации, для идентификации участников использовались кодовые номера. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Так как исследование носило характер одномоментного опроса, разрешение этических комитетов на исследование не получалось.

Статистический анализ. Для долей представлены границы точных доверительных интервалов (ДИ), как и для параметров полиномиального распределения (программа StatXact-8). Границы ДИ для разности и для отношения долей вычислены с использованием метода MOVER (программы MOVER-D и MOVER-R соответственно). Для вычисления точного mid-p использован интерактивный калькулятор (Fisher's exact test p-value calculator, 2x2 and 2x3) [15]. Для представления результатов статистического анализа использована компактная форма записи, при которой границы 95% ДИ указаны в виде подстрочных индексов слева и справа от точечных оценок [16].

Для анализа возраста использована программа PAST, в которой реализованы современные эффективные методы надежного статистического оценивания на основе вычислительных алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло. Для создания секторно-круговых диаграмм использована интерактивная программа Create a Pie Chart (www.meta-chart.com/pie).

Результаты

В исследование были включены 586 пациентов с СН, 52% женщин, средний возраст 64 года. Женщины были на 3 года старше мужчин. Подавляющее большинство пациентов 90% имели II–III ФК СН. СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) была диагностирована у 123 пациен-

Таблица 1. Социо-демографическая и клиническая характеристики пациентов

№	Вопрос	Ответ	n	М с 95% ДИ
1	Возраст, годы	Мужчины	305	_{61,3} 62,5 _{63,7}
		Женщины	281	_{64,1} 65,6 _{66,9}
(%)				
2	Пол	Мужчины	305	52
		Женщины	281	48
3	Образование	Начальное	26	4
		Среднее	150	26
		Среднее специальное	224	38
		Неоконченное высшее	15	3
		Высшее	171	29
4	Инвалидность	Нет	309	53
		Оформляется	2	0,3
		III группа	144	25
		II группа	129	22
6	Состав семьи	В браке	383	66
		Холост	22	4
		Семья	20	3
		Развод	30	5
		Вдовый	129	22
34	ФК ХСН	I	35	7
		II	235	44
		III	244	46
		IV	21	4
36	Классификация по ФВ	СНнФВ	123	24
		СНпФВ	144	28
		СНсФВ	256	49
37	Другие сердечно-сосудистые заболевания	Инфаркт миокарда	256	44
		Стенокардия	144	25
		Артериальная гипертензия	152	26
		Порок сердца	23	4
		Кардиомиопатия	10	2
38	Другие заболевания	Сахарный диабет	145	41
		Онкологические заболевания	17	5
		Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма	67	19
		Инсульт в анамнезе	32	9
		Заболевания опорно-двигательного аппарата	89	25

n – численность, f – доля (относительная частота) в процентах, М – среднее, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; ФВ – фракция выброса.

Таблица 2. Частота ответов о вовлеченности в тренировки или желании начать тренироваться у лиц старше и моложе 65 лет в группах мужчин и женщин

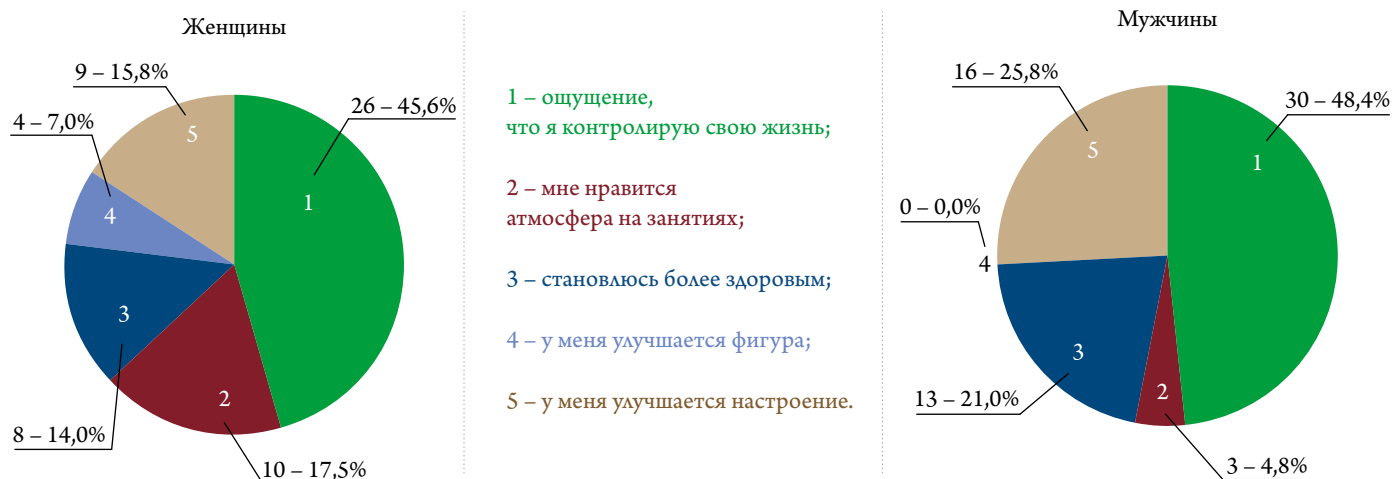
Возраст		Желание тренироваться			mid-p
		Уже тренируюсь	Да	Нет	
≤ 64 года	n	56	105	97	1,9·10 ⁻⁵
	f (%)	16 22 28	33 41 48	30 38 45	
≥ 65 лет	n	35	79	155	
	f (%)	9 13 19	23 29 36	50 58 65	
Разность долей	PD (%)	0,7 8,7 17	1,3 11 21	9 20 30	-
Отношение долей	PR	1,0 1,7 2,7	1,0 1,4 1,9	1,2 0,1,5 2,0	
p-значение		0,52			-

n – численность, f – доля (относительная частота) в процентах с границами 95% доверительного интервала (ДИ), PD – разность долей, PR – отношение долей.
mid-p – точное p-значение с поправкой на дискретность.

тов. 62,5% (n=350) пациентов имели сопутствующие заболевания: у 41% был сахарный диабет и у 25% – заболевания опорно-двигательного аппарата (табл. 1).

На вопрос о вовлеченности в тренировки ответили 527 пациентов. Только 17,2% (n=91) пациентов сообщили о том, что занимаются ФТ. Пациенты моложе 65 лет тренировались статистически значимо чаще по сравнению с более старшими пациентами (отношение шансов (ОШ) 1,7, 95% ДИ: 1,0–2,7; p<0,001). Пациенты с более высоким уровнем образования чаще либо уже тренировались, либо выражали желание начать тренировки (ОШ 2,7, 95% ДИ: 1,6–4,7; p<0,001). Отношение к тренировкам в зависимости от возраста и пола пациентов представлено в таблице 2.

Рисунок 1. Факторы, мотивирующие продолжать тренировки*



* – респонденты могли выбирать несколько ответов, поэтому абсолютное количество ответов не совпадает с количеством ответивших.

Таблица 3. Частота ответов о вовлеченности в тренировки или желании начать тренироваться в зависимости от медианного возраста в группах мужчин и женщин

Пол	Возраст выше и ниже медианы (лет)	Желание тренироваться			p- value	
		Уже трени- руюсь	Да	Нет		
Муж- чины	≤62	n	27	53	49	0,86
		f (%)	13 21 31	31 41 52	28 38 49	
Жен- щины	≤65	n	30	51	45	
		f (%)	15 24 34	30 40 51	26 36 46	
Муж- чины	≥63	n	19	46	75	0,23
		f (%)	8 13 22	24 33 43	43 54 64	
Жен- щины	≥66	n	15	34	83	
		f (%)	6 11 19	17 26 36	52 63 73	
p-value		0,77			-	
		0,00015			-	

n – численность, f – доля (относительная частота) в процентах с границами 95% доверительного интервала (ДИ),

Неоднородность и зависимость ответов от пола статистически значимы (mid-p=1,9·10⁻⁵). Это обусловлено различием в частотах ответа «нет»: пациенты старше 64 лет в 1,5 раза чаще дают этот ответ. Частоты ответов «да» и «уже» статистически не зависят от пола опрашиваемых (p=0,52). Так как в нашем исследовании женщины были статистически значимо старше, чем мужчины, мы посчитали вовлеченность в тренировки или желание тренироваться также в зависимости от медианного возраста отдельно в подгруппе мужчин и женщин (табл. 3).

Неоднородность частот ответов статистически значима (p<0,001). Частоты ответов «нет» и «да» статистически не различались (p=0,77). Частоты всех трех ответов у мужчин и женщин моложе медианы возраста

та (62 и 65 соответственно) статистически однородны, а также у мужчин и женщин старше медианного возраста ($p=0,23$). Показано, что и мужчины, и женщины старше медианного возраста статистически значимо чаще не выражали желание тренироваться ($p<0,001$).

Те респонденты, которые в настоящее время тренировались отвечали на вопросы (рис. 1), связанные с их мотивацией к тренировкам ($n=91$; 45 женщин и 46 мужчин). Возможность влиять на течение заболевания являлась наиболее важным мотивирующим фактором к тренировкам для обоих полов вне зависимости от возраста. Вероятность этого ответа составила 48,4% для мужчин и 45,6% для женщин. Для женщин также были важны факторы, связанные с эмоциональной сферой – атмосфера на занятиях и улучшение настроения после занятий, а для мужчин – улучшение настроения и польза для здоровья.

Частоты вариантов ответов на вопрос о мотивации статистически значимо не различались у мужчин и женщин ($mid-p=0,67$).

На плохое состояние здоровья в качестве основного барьера для участия в тренировках указали 62% пациентов. В целом, отмечалась низкая информированность о пользе тренировок для состояния здоровья пациентов с СН и это, на наш взгляд, являлось серьезным фактором, влияющим на крайне низкий уровень вовлеченности пациентов в тренировки. Всего 55% пациентов знали, что ФТ могут быть методом лечения СН. При этом только 50% пациентов получили эту информацию от лечащего врача.

Обсуждение

В основном данные нашего исследования в отношении факторов, способствующих и препятствующих ФТ у пациентов с СН, не отличаются от данных, полученных в зарубежных исследованиях. К факторам, положительно влияющим на готовность тренироваться, относятся принадлежность к мужскому полу, более высокий уровень образования, более молодой возраст и лучшее восприятие состояния собственного здоровья [17, 18]. В то же время полученные нами данные о том, что пациенты, воспринимавшие свой уровень здоровья как плохой и очень плохой, были менее мотивированы тренироваться, говорят о том, что у пациентов не сформировано отношение к ФТ как к методу лечения СН, что, собственно, подтверждается и фактом чрезвычайно низкого уровня рекомендаций тренировок и вообще физической активности, зарегистрированного в нашем исследовании.

Таким образом, проблема катастрофически низкого уровня применения рекомендаций по тренировкам у пациентов с СН имеет несколько составляющих. Это практически полное отсутствие инфраструктуры для тренировок и резистентность врачей к восприятию ФТ как метода

лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, о чем косвенно может говорить тот факт, что только четверть из опрошенных пациентов получили информацию о необходимости ФТ от своего лечащего врача. В связи с вышеизложенным, хочется еще раз привлечь внимание к роли врача в процессе формирования у пациентов отношения к физическим нагрузкам как методу лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В обзоре исследований, изучавших связь уровня физической активности врачей с частотой и эффективностью профилактического консультирования пациентов в отношении физической активности, было показано, что врачи и медицинские сестры, придерживающиеся здорового образа жизни и достигавшие рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения уровня физической активности, более часто и настойчиво рекомендовали ФТ своим пациентам [19]. Эта зависимость актуальна и для других профилактических мероприятий, таких как отказ от курения, употребление алкоголя, улучшение диеты, регулярные медицинские осмотры или прививки [20–22]. Исходя из вышеизложенного, ситуация со снижением поведенческих рисков в целом и повышение уровня физической активности в частности является труднореализуемой задачей в ситуации, когда сам врач не является в этом отношении ролевой моделью для пациента, поскольку подсознательно отношение врача к соблюдению правил здорового образа жизни, его собственные паттерны поведения играют важную роль в формировании мотивированности пациентов.

Ограничения исследования

Несмотря на достаточно большое количество опрошенных пациентов, данную выборку нельзя рассматривать как репрезентативную для РФ. Так, средний возраст когорты пациентов оказался почти на 5 лет меньше, чем средний возраст пациентов с СН в российском эпидемиологическом исследовании ЭПОХА [23]. Это может быть объяснено как недостаточным размером выборки, так и тем фактом, что более пожилые пациенты могут реже посещать общественные мероприятия, такие как «Европейские дни знаний о СН». Принимая во внимание полученные в ходе исследования данные о том, что более молодые пациенты значительно чаще участвовали или хотели участвовать в ФТ, можно предположить, что фактически еще меньшее количество пациентов с СН занимаются ФТ.

У авторов отсутствует конфликт интересов в отношении данного исследования. Методическая часть работы выполнялась в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова

Статья поступила 12.07.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, Poulin M-F, Avery E, Collado FM et al. Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients with Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(7):1135–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.060
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (6S): 8–164. [Russian: Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
3. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. DOI: 10.1136/bmj.37938.645220.EE
4. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;4:CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4
5. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *International Journal of Cardiology*. 2012;162(1):6–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.070
6. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.)*. 2012;18(6):295–301. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2012.00295.x
7. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439. DOI: 10.1001/jama.2009.454
8. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J et al. Effects of Exercise Training on Depressive Symptoms in Patients with Chronic Heart Failure: The HF-ACTION Randomized Trial. *JAMA*. 2012;308(5):465–74. DOI: 10.1001/jama.2012.8720
9. Pogossova N.V., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M., Osipova I.V., Ryamzina I.N. First Results of Analysis of the Russian Part of the European Register on Cardiac Rehabilitation EuroCaReD (European Cardiac Rehabilitation Database). *Kardiologiya*. 2015;55(2):49–56. [Russian: Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М., Осипова И. В., Рязмина И. Н. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database - EuroCaReD) с участием 13 стран. Кардиология. 2015;55(2):49–56]
10. Ben Gal T, Piepoli MF, Corrà U, Conraads V, Adamopoulos S, Agostoni P et al. Exercise programs for LVAD supported patients: A snapshot from the ESC affiliated countries. *International Journal of Cardiology*. 2015;201:215–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.081
11. McArthur D, Dumas A, Woodend K, Beach S, Stacey D. Factors influencing adherence to regular exercise in middle-aged women: a qualitative study to inform clinical practice. *BMC Women's Health*. 2014;14:49. DOI: 10.1186/1472-6874-14-49
12. Pitanga FJG, Lessa I, Barbosa PJB, Barbosa SJO, Costa MC, Lopes A da S. Factors associated with leisure time physical inactivity in black individuals: hierarchical model. *PeerJ*. 2014;2:e577. DOI: 10.7717/peerj.577
13. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet*. 2012;380(9838):247–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1
14. Dontje ML, Krijnen WP, de Greef MHG, Peeters GGMEE, Stolk RP, van der Schans CP et al. Effect of diagnosis with a chronic disease on physical activity behavior in middle-aged women. *Preventive Medicine*. 2016;83:56–62. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.11.030
15. Kim H-Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restorative Dentistry & Endodontics*. 2017;42(2):152. DOI: 10.5395/rde.2017.42.2.152
16. Louis TA, Zeger SL. Effective communication of standard errors and confidence intervals. *Biostatistics*. 2008;10(1):1–2. DOI: 10.1093/biostatistics/kxn014
17. Dolansky MA, Stepanczuk B, Charvat JM, Moore SM. Women's and Men's Exercise Adherence After a Cardiac Event. *Research in Gerontological Nursing*. 2010;3(1):30–8. DOI: 10.3928/19404921-20090706-03
18. Flora PK, Anderson TJ, Brawley LR. Illness perceptions and adherence to exercise therapy in cardiac rehabilitation participants. *Rehabilitation Psychology*. 2015;60(2):179–86. DOI: 10.1037/a0039123
19. Lobelo F, de Quevedo IG. The Evidence in Support of Physicians and Health Care Providers as Physical Activity Role Models. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2016;10(1):36–52. DOI: 10.1177/1559827613520120
20. Frank E, Wright EH, Serdula MK, Elon LK, Baldwin G. Personal and professional nutrition-related practices of US female physicians. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75(2):326–32. DOI: 10.1093/ajcn/75.2.326
21. Meshefedjian GA, Gervais A, Tremblay M, Villeneuve D, O'Loughlin J. Physician smoking status may influence cessation counseling practices. *Canadian Journal of Public Health*. 2010;101(4):290–3. PMID: 21033533
22. Bleich SN, Bennett WL, Gudzone KA, Cooper LA. Impact of Physician BMI on Obesity Care and Beliefs. *Obesity*. 2012;20(5):999–1005. DOI: 10.1038/oby.2011.402
23. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016;8:7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13

Жито А. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В.,
Щендрыгина А. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

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

Е-СЕЛЕКТИН КАК МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Цель	Определение уровня маркера дисфункции эндотелия (ДЭ) – сывороточного Е-селектина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него.
Материал и методы	В исследование были включены 60 пациентов с ИБС, у 31 из которых имелся также СД 2-го типа. У всех пациентов был определен уровень Е-селектина в крови, а также проведена комплексная оценка морфофункционального состояния сосудов крупного калибра и микроциркуляторного русла (МЦР) при помощи лазерной пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа.
Результаты	Выявлено повышение уровня Е-селектина в группе пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа (35,2 [29,0; 47,35] нг/мл против 31,7 [20,85; 36,68] нг/мл в группе пациентов с ИБС; $p=0,028$). Кроме того, определялось статистически значимое ($p=0,018$ и $0,016$ соответственно) снижение уровня сдвига фаз у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа ($-4,4 [-8,7; -2,45]$ мс) по сравнению с таковым в группе ИБС ($-1,9 [-3,95; -0,38]$ мс) и снижение плотности капилляров в пробе с венозной окклюзией в группе пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа (67,70 [57,83; 80,69]) по сравнению с таковым в группе ИБС (80,80 [69,05; 99,08]).
Заключение	В ходе проведенного анализа выявлены признаки ДЭ у пациентов обеих групп, более выраженные в группе пациентов с сочетанием ИБС и СД 2-го типа.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа; Е-селектин; эндотелиальная дисфункция
Для цитирования	Zhito A. V., Iusupova A. O., Kozhevnikova M. V., Shchendrygina A. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease Including Those With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):24–30. [Russian: Жито А. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В., Щендрыгина А. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Е-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):24–30.]
Автор для переписки	Жито Алексей Владимирович. E-mail: azhito77@mail.ru

Несмотря на развитие современной терапии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности среди населения всего мира (17,9 млн человек) и сохраняет тенденцию к дальнейшему распространению согласно данным ВОЗ [1]. Сахарный диабет (СД) имеет еще большую скорость распространения: если в 1980 г. распространенность СД в мире составляла 108 млн человек, то к 2014 г. она составила 422 млн человек, продемонстрировав более чем четырехкратный рост менее чем за 35 лет [2]. В 2019 г. СД был выявлен уже у 463 млн человек, и на основании заключения международной ассоциации диабета можно предполагать, что к 2045 г. число больных этим заболеванием достигнет 700 млн [3]. Наибольшую распространенность среди СД занимает СД 2-го типа, который составляет до 90% среди всех выявленных случаев СД [3].

СД 2-го типа представляет собой важнейший фактор риска развития и прогрессирования ИБС [4], приводя к тому, что $\frac{3}{4}$ пациентов с СД 2-го типа умирают от ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Пациенты с ИБС в сочетании с СД 2-го типа имеют более распространенные и тяжелые поражения коронарного русла [6, 7].

Исходя из изложенных фактов, становится еще более актуальной необходимость грядущего увеличения финансовых затрат на профилактику и лечение данных заболеваний.

Аналогично общемировым трендам в России наблюдается высокая смертность от ИБС: по данным Росстата, в 2018 г. она составила 453,3 тыс. чел. (в 2006 г. – 386,3 тыс. чел.) [8]. Не менее значимой, несмотря на более низкие абсолютные значения, оказалась смертность от СД 2-го типа в 2018 г. – 33,1 тыс. чел. [8]. Интерпретируя показатели смертности от СД 2-го типа, необходимо

отметить его вклад в смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний почек, инфекционных осложнений и др.

Таким образом, в настоящее время остро стоит задача определения механизмов дополнительного вклада СД 2-го типа в ускорение и утяжеление прогрессирования ИБС. Одним из наиболее актуальных подобных механизмов может служить дисфункция эндотелия (ДЭ), лежащая в основе формирования макро- и микрососудистых осложнений СД 2-го типа [9] и являющаяся одним из патогенетических звеньев формирования коронарного атеросклероза – субстрата развития ИБС. Наблюдаемые в условиях хронической гипергликемии при СД явления окислительного стресса, инсулинорезистентности, уменьшения биодоступности NO, активации прокоагулянтного звена гемостаза, увеличения молекул стрессового ответа, являются ключевыми факторами формирования ДЭ и вместе с тем ее следствиями, замыкая последовательность событий, при которых наблюдается относительное преобладание вазоконстрикции на фоне нарушенной вазорелаксации, что приводит к более быстрому и выраженному формированию макро- и микрососудистых осложнений, в том числе ИБС [10–14].

Одним из маркеров ДЭ служит уровень сывороточного Е-селектина [15], относящегося к группе молекул адгезии. Молекулы адгезии (семейство селектинов) представляют гликопротеины и играют важнейшую роль в процессе роллинга и прикрепления полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиальной стенке с последующей их миграцией в межклеточный матрикс [16, 17].

Е-селектин вырабатывается эндотелиоцитами при повреждении сосудистой стенки, в том числе при хроническом неспецифическом воспалении (например, при гипергликемии), способствуя привлечению лейкоцитов (хемотаксис). Повышение концентрации Е-селектина, вероятно, запускает дальнейшее повреждение эндотелия, приводя к прогрессированию атеросклероза и развитию ССЗ [18, 19].

Согласно имеющимся данным, в настоящее время сохраняются противоположные мнения о роли Е-селектина в формировании и прогрессировании ИБС. Так, в части

исследований [20–22] выявлена взаимосвязь Е-селектина с формированием и усугублением течения ИБС. Однако по данным других авторов [23, 24], подобной связи не обнаружено. Кроме того, достоверно неизвестно, вносит ли СД 2-го типа существенный вклад в повышение экспрессии сывороточного Е-селектина, и есть ли корреляция уровня Е-селектина с показателями структурно-функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и сосудов крупного калибра, определяемых по данным лазерной пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и видеокапилляроскопии области околоногтевого ложа – важнейших неинвазивных методов оценки данных изменений у пациентов с ССЗ [25, 26].

Цель исследования: определить сывороточный уровень маркера дисфункции эндотелия (ДЭ) – Е-селектина, а также провести корреляционный анализ уровня Е-селектина с данными инструментальной оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с ИБС, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ИБС (из них 14 мужчин, 48,3%), и 2-я группа – 31 пациент с сочетанной патологией ИБС и СД 2-го типа (15 мужчин, 48,4%). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $65,28 \pm 7,20$ года, во 2-й группе – $65,84 \pm 9,34$ года. Пациенты из обеих групп не различались между собой по возрасту, половому составу, индексу массы тела (ИМТ) и статусу курения на момент исследования (табл. 1).

Кроме того, не выявлено статистически значимых различий по основным клинико-анамнестическим характеристикам, за исключением перенесенного инфаркта миокарда, частота которого была статистически значимо выше во 2-й группе (табл. 2).

До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Характеристика	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС + СД 2-го типа)	p*
Число пациентов	29	31	–
Возраст, годы	$65,28 \pm 7,20$	$65,84 \pm 9,34$	0,871
Половой состав (мужчины; женщины)	14 (48,3); 15 (51,7)	15 (48,4); 16 (51,6)	0,414
ИМТ, кг/м ²	$28,99 \pm 5,08$	$31,49 \pm 5,06$	0,076
Курильщики (активное курение на момент исследования)	11 (37,93)	12 (38,71)	0,234

Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение или как абсолютные и относительные (%) значения. * – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия хи-квадрат. ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Характеристика	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС+ СД 2-го типа)	Р
Одышка	18 (62,07)	16 (51,61)	0,642
Боли в области сердца	15 (51,72)	16 (51,61)	0,544
Гипертоническая болезнь	22 (75,86)	24 (77,42)	0,452
Стенозирующий атеросклероз БЦА	8 (27,59)	10 (32,26)	0,186
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	5 (17,24)	6 (19,35)	0,222
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	3 (10,34)	1 (3,22)	0,279
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (27,59)	14 (45,16)	0,024
Фибрилляция предсердий в анамнезе	1 (3,44)	1 (3,22)	0,324
ХСН	4 (13,79)	6 (19,35)	0,102
ОНМК в анамнезе	3 (10,34)	3 (9,67)	0,805
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе	7 (24,14)	5 (16,13)	0,504

Данные представлены как абсолютные и относительные (%) значения. БЦА – брахиоцефальные артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Всем пациентам были проведены лабораторно-инструментальные исследования в соответствии с медико-экономическими стандартами по нозологиям, включавшие клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию грудной клетки в прямой проекции, велоэргометрию.

В обеих группах пациентов дополнительно определяли уровень сывороточного Е-селектина (с помощью иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов Technoclone, выполняли лазерную пальцевую ФПГ аппаратом Ангиоскан-01 и видеокапилляроскопию (ВКС) околоногтевого ложа при помощи аппарата «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008.

В рамках проведения ФПГ оценивали структурное состояние (индекс жесткости, aSI, м/с), и функциональное состояние (сдвиг фаз, PS, мс) крупных сосудов, а также структурное (индекс отражения RI, %) и функциональное (индекс окклюзии, IO) состояние артериол как сосудов МЦР. При ВКС оценивали структурное (показатели плотности капиллярной сети в покое – ПКСП, плотности капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией – ПКСрг, плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией – ПКСво) и функциональное (процент капиллярного восстановления – ПКВ, процент перфузируемых капилляров – ППК) состояние капилляров. Показатели функционального состояния капилляров были рассчитаны по формулам:

$$ПКВ = (ПКСрг - ПКСП) / ПКСво \times 100\%$$

$$и ППК = (ПКСрг / ПКСво) \times 100\%.$$

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы IBM SPSS, версии 22.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных величин в виде процентных

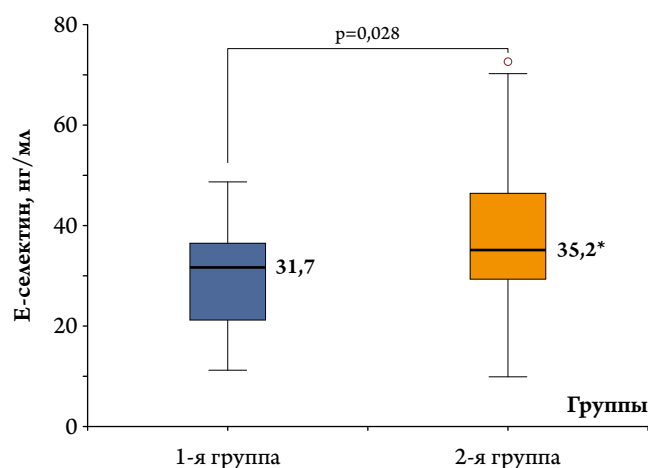
долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ). В отсутствие нормального распределения признаков в описательной статистике использовали медиану (Me) и квартили [Q₁; Q₃]. Для анализа корреляций между исследуемыми признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных) и коэффициент корреляции Спирмена (в случае если распределение переменных не являлось нормальным).

Результаты

В обеих группах пациентов были выявлены как лабораторные, так и инструментальные признаки выраженной ДЭ.

В исследовании показано статистически значимое повышение уровня Е-селектина во 2-й группе (35,2 [29,0; 47,35] нг/мл) по сравнению с таковым в 1-й группе (31,7 [20,85; 36,68] нг/мл; p=0,028; рис. 1).

Рисунок 1. Уровни Е-селектина (нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп



* – повышение статистически достоверно.

ТЕЛСАРТАН®



**ПОЛНОЦЕННЫЙ
СУТОЧНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ^{3,4}**

**КОМПЛЕКСНАЯ
ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СС РИСКА⁵**



УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

Телсартан® Регистрационный номер: ЛП-004161 Международное непатентованное или группировочное наименование: телмисартан Лекарственная форма: таблетки Показания для применения: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью*: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; легкие и умеренные нарушения функции печени и/или почек; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие предшествующей диуретической терапии, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; хроническая сердечная недостаточность. Способ применения и дозы*: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой. Артериальная гипертензия. Начальная рекомендованная доза препарата Телсартан® – 1 таблетка 40 мг один раз в сутки. Некоторым пациентам эффективной может оказаться доза 20 мг в сутки (1/2 таблетки 40 мг). В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза препарата Телсартан® может быть увеличена до 80 мг (1 таблетка 80 мг или 2 таблетки 40 мг) один раз в сутки. При решении вопроса об увеличении дозы следует принимать во внимание, что максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4-8 недель после начала лечения. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Рекомендованная доза препарата Телсартан® – 1 таблетка 80 мг один раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Нарушение функции почек. Существует ограниченный опыт применения телмисартана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе. Таким пациентам требуется низкая начальная доза 20 мг. Нарушения функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени суточная доза препарата Телсартан® не должна превышать 40 мг. Побочное действие*: инфекции верхних дыхательных путей, в том числе фарингит и синусит, инфекции мочевыводящих путей (включая цистит); анемия; депрессия; бессонница, синкопе, вертиго; брадикардия; выраженное снижение АД*; одышка, кашель; боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота; гипергидроз, кожный зуд, сыпь; миалгия, боль в спине (например, ишиас), мышечные спазмы; почечная недостаточность, в том числе острая почечная недостаточность; гиперкалиемия; боль в груди, астения (слабость); повышение концентрации креатинина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: Симптомы: наиболее значимые – выраженное снижение АД и тахикардия, также может наблюдаться брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и острая почечная недостаточность. Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Возможно лекарственное взаимодействие с дигоксином; калийсберегающими диуретиками и заменителями соли, содержащими калий; литием; нестероидными противовоспалительными препаратами; рамиприлом; петлевыми и тиазидными диуретиками; другими гипотензивными средствами; системными кортикостероидами. Особые указания*: при применении у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, возможно развитие гипогликемии. Рекомендовано регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови и при необходимости проводить коррекцию дозы гипогликемических средств. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к гипотензивным препаратам, влияющим на РААС, поэтому таким пациентам применение телмисартана не рекомендуется. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*: при управлении автотранспортом и занятиях опасными видами деятельности следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 11.11.2019 г. на основании ИМП от 11.05.2018 г.

1. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Телсартан ЛП-004161 и Телсартан Н® ЛП-004256 2. Neutel et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Comparison with Losartan/Hydrochlorothiazide in Managing Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. Hypertension Res 2005; 28:555–563. 3. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® АМ. ЛП-004550 5. ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы

RUS2121709 (v1.0) от 09.12.2019

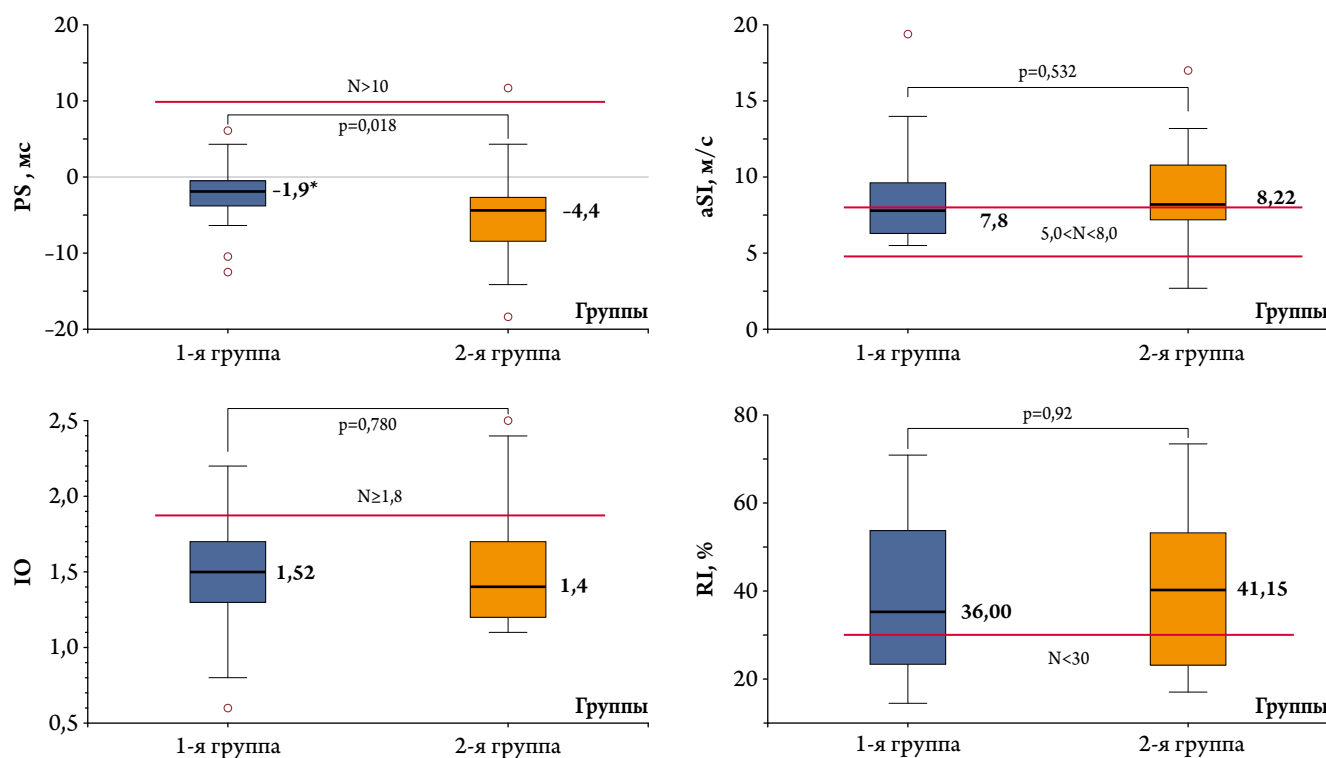
ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»

Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.abbott-russia.ru



Рисунок 2. Уровни PS, aSI, IO, RI у пациентов 1-й и 2-й групп



PS – сдвиг фаз; aSI – индекс жесткости; IO – индекс окклюзии; RI – индекс отражения.

По данным ФПГ у пациентов обеих групп были выявлены нарушения как структурного, так и функционального состояния сосудов МЦР, а также функционального состояния крупных сосудов.

Обнаружено выраженное снижение уровня PS в обеих группах пациентов по сравнению со средним популяционным значением (≥ 10 мс). Более выраженная дисфункция сосудов крупного калибра, проявляющаяся в статистически значимом ($p=0,018$) более низком значении PS, отмечалась во 2-й группе ($-4,4 [-8,7; -2,45]$ мс) по сравнению с таковым в 1-й группе ($-1,9 [-3,95; -0,38]$ мс; рис. 2).

Уровень aSI был выше установленной нормы ($5-8$ м/с) во 2-й группе ($8,22 [7,15; 10,80]$ м/с). В 1-й группе значение aSI ($7,80 [6,25; 9,78]$ м/с) было в пределах нормы и ниже, чем во 2-й группе, однако статистически значимых различий между группами не было ($p=0,532$).

В обеих исследованных группах также был выявлен RI выше нормальных популяционных значений (до 30%). В свою очередь, RI во 2-й группе ($41,15 [22,55; 54,38]$ %) был выше, чем в 1-й ($36,00 [23,20; 58,50]$ %), однако статистической значимости данные структурные изменения артериол не достигли ($p=0,92$).

В обеих группах пациентов IO был ниже нормы ($\geq 1,8$), причем во 2-й группе типа IO был ниже ($1,40 [1,20; 1,70]$), чем в 1-й ($1,52 [1,32; 1,70]$), однако статистически значимых различий по уровню данного показателя между группами выявлено не было ($p=0,78$).

Уровень ПКСп в обеих группах был на уровне средних популяционных значений и статистически значимо не различался между группами ($p=0,103$). Однако при проведении пробы с венозной окклюзией в обеих группах отмечалось снижение плотности сосудов капиллярного уровня по сравнению со средними популяционными. При этом показаны статистически значимые различия между пациентками 2-й группы ($67,70 [57,83; 80,69]$) и 1-й группы ($80,80 [69,05; 99,08]$; $p=0,016$; рис. 3).

В ходе проведения пробы с реактивной гиперемией данных, подтверждающих снижение уровня ПКСрг, в обеих группах не выявлено, как не выявлено и статистически значимых межгрупповых различий ($60,33 [49,08; 79,25]$ в 1-й группе против $67,67 [52,67; 105,33]$ во 2-й группе; $p=0,131$). Уровень ППК во 2-й группе ($88,56 [79,56; 98,41]$) был ниже среднего популяционного ($\geq 92,00$) и ниже, чем в 1-й группе ($93,64 [79,87; 105,67]$), однако статистически незначимо ($p=0,296$). Уровни ПКВ в обеих исследованных группах были ниже средних популяционных ($\geq 16,5$), при этом статистически значимых различий по уровням ПКВ ($8,55 [-2,7; 27,31]$ в 1-й группе против $10,53 [2,73; 22,55]$ во 2-й группе) между исследованными группами не получено ($p=0,867$).

Несмотря на выявленные статистически значимые различия по уровням Е-селектина между группами пациентов, а также изменения ФПГ и ВКК, как при обще-

групповом, так и при погрупповом анализе статистически значимой корреляции между ними не найдено.

Обсуждение

Наличие выраженной ДЭ у пациентов с ИБС обеих групп подтверждено как повышением уровня Е-селектина, так и снижением показателей сдвига фаз и индекса окклюзии. Показано также наличие структурных (снижение уровней ПКСво), функциональных (снижение уровней ПКВ) нарушений капилляров и структурных нарушений артериол (повышение RI) в обеих группах. Более того, выявлено, что во 2-й группе уровень Е-селектина был статистически значимо выше, а PS и ПКСво ниже, чем в 1-й группе. Уровень RI был выше, а IO ниже во 2-й группе, однако различия не достигали статистической значимости. Во 2-й группе также было выявлено повышение индекса жесткости относительно общепопуляционной нормы, в то время как у пациентов с ИБС индекс жесткости был в пределах верхней границы для общепопуляционной нормы. Аналогично было выявлено снижение ППК во 2-й группе, в то время как в 1-й группе он был в норме.

Все перечисленные изменения указывают на то, что СД вносит дополнительный значительный вклад в формирование нарушений функции эндотелия. Таким образом, в исследовании выявлены признаки нарушений сразу нескольких этапов сердечно-сосудистого континуума: нарушения функции эндотелия, а также и более позднего этапа – формирования структурных нарушений сосудистого русла на разных уровнях.

Важно отметить, что увеличение уровня сывороточного Е-селектина, как и большая выраженность изменений показателей ФПГ, отмечено у пациентов в данном исследовании с компенсированным уровнем гликированного гемоглобина: средний уровень Hb1Ac составил 6,8% [6,15; 7,35], т.е. 93,5% пациентов достигли индивидуальных целевых значений гликемии. Соответственно можно предположить, что у пациентов с СД 2-го типа в отсутствие достижения целевых уровней Hb1Ac будут выявляться еще более выраженные признаки ДЭ. Кро-

ме того, сахароснижающая терапия может давать дополнительный эффект в отношении снижения выраженности ДЭ не только за счет снижения прямого воздействия глюкозотоксичности, но и в силу возможных плеiotропных воздействий. Не менее важно, что кардиоваскулярная терапия пациентов в обеих группах уменьшает выраженность ДЭ, однако статистически значимых различий по частоте приема основных групп препаратов не выявлено. Отсутствие статистической значимости при корреляционном анализе оцененных показателей также может быть связано с относительно небольшой выборкой в обеих группах пациентов.

Заключение

На основании проведенного исследования можно предполагать дополнительный вклад хронического состояния гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца в развитие и утяжеление дисфункции эндотелия. Выявленные изменения диктуют необходимость проведения более длительных и крупных исследований с целью оценки повышения уровня Е-селектина у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне применения новых сахароснижающих препаратов с доказанным кардионепротективным действием (группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – глифлозины), воздействия кардиоваскулярных препаратов, а также установления корреляции конечных точек (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и инфаркт миокарда) с уровнями Е-селектина в проспективных многоцентровых исследованиях.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 24.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World Heart Day. Scale up prevention of heart attack and stroke. 2019. [Library Catalog: www.who.int] [Internet] 2019. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/
2. World Health Organization. WHO: Global report on diabetes. 2016. [Internet] 2016. Available at: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
4. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. 2011. [Av. at: http://www.diabetesincontrol.com/wp-content/uploads/PDF/ndep_diabetes_facts_2011.pdf]
5. Hammoud T, Tanguay J-F, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(2):355–65. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00732-4
6. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable cor-

- onary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):585–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.050
7. Creager MA, Lüscher TF, prepared with the assistance of, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32
8. Federal State Statistics Service. Death statistics according to Rosstat. Av. at: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>. 2018. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Статистика смертности по данным Росстат. 2018. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>] [Internet] 2018.
9. Dhananjayan R, Koundinya KSS, Malati T, Kutala VK. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(4):372–9. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y
10. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(2):157–72. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x
11. Gaiz A, Mosawy S, Colson N, Singh I. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:679–86. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.121
12. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(8):1282–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00836.x
13. Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Review article: Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2010;7(4):251–9. DOI: 10.1177/1479164110383994
14. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet Function in Patients with Diabetes Mellitus: From a Theoretical to a Practical Perspective. *International Journal of Endocrinology*. 2011;2011:1–14. DOI: 10.1155/2011/742719
15. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Annals of Medicine*. 2008;40(3):180–96. DOI: 10.1080/07853890701854702
16. Murohara T, Buerke M, Lefer AM. Polymorphonuclear leukocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1994;14(9):1509–19. DOI: 10.1161/01.ATV.14.9.1509
17. Demeyer G, Herman A. Vascular endothelial dysfunction. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1997;39(4):325–42. DOI: 10.1016/S0033-0620(97)80031-X
18. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D et al. A Consideration of Biomarkers to be Used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(S1):S1–34. DOI: 10.1017/S0007114512005119
19. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191–203. DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00097-2
20. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I, Mikelson I, Elksne K, Krievina G et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(1–2):25–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011.10.009
21. Senen K, Ileri M, Alper A, Yetkin F, Atak R, Hisar I et al. Increased Levels of Soluble Adhesion Molecules E-Selectin and P-Selectin in Patients with Cardiac Syndrome X. *Angiology*. 2005;56(3):273–7. DOI: 10.1177/000331970505600306
22. Semaan HB, Gurbel PA, Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD et al. Soluble VCAM-1 and E-Selectin, but Not ICAM-1 Discriminate Endothelial Injury in Patients with Documented Coronary Artery Disease. *Cardiology*. 2000;93(1–2):7–10. DOI: 10.1159/000066995
23. Stanojevic NB, Ivanovic ZJ, Djurovic S, Kalimanovska VS, Spasic S, Ostric DK et al. Lack of Association Between Low HDL-cholesterol and Elevated Circulating Cellular Adhesion Molecules in Normolipidemic CAD Patients and Healthy Subjects. *International Heart Journal*. 2005;46(4):593–600. DOI: 10.1536/ihj.46.593
24. Hajilooi M, Sanati A, Ahmadih A, Ghofraniha A, Massoud A. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, P-Selectin, and TNFR1I in Patients with Coronary Artery Disease. *Immunological Investigations*. 2004;33(3):263–75. DOI: 10.1081/IMM-120037275
25. Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Kuznetsov A.P., Kuznetsov M.I. Method for assessing the state of the vascular bed in healthy individuals with cardiovascular risk factors and in cardiovascular patients. RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 from 24.12.2012. 2012. [Russian: Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Кузнецов А.П., Кузнецов М.И. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 от 24.12.2012. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2508900C1_20140310]
26. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A., Shchendrygina A.A. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer video-capillaroscopy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(2):49–56. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Щендрыгина А.А. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(2):49–56.]

Леонова В. О.², Кочергина А. М.¹, Барбараш О. Л.¹

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА ПЕРЕД ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ

Цель	Оценка качества лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) перед проведением планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
Материал и методы	В исследование включены 250 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных для выполнения планового ЧКВ. При поступлении всем пациентам измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровень общего холестерина, глюкозы в крови.
Результаты	Только 50% пациентов, поступивших в клинику для планового ЧКВ, принимали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ); лишь 5,2% от всех пациентов демонстрировали достижение целевых значений оцениваемых факторов риска.
Заключение	Выявлена низкая приверженность к приему ОМТ и достижению целевых значений ряда факторов риска у пациентов со стабильной ИБС, подвергающихся ЧКВ.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; факторы риска; оптимальная медицинская терапия; чрескожное коронарное вмешательство
Для цитирования	Leonova V.O., Kochergina A.M., Barbarash O.L. Clinical Portrait of The Patient Before the Planned Percutaneous Coronary Intervention in Conditions of Real Practice. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):31–35. [Russian: Леонова В. О., Кочергина А. М., Барбараш О. Л. Клинический портрет пациента перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в условиях реальной практики. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):31–35.]
Автор для переписки	Кочергина Анастасия Михайловна. E-mail: noony88@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первые позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире [1]. В ряде исследований показано, что выполнение реваскуляризации миокарда имеет преимущества над оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) в отношении выраженности симптомов стенокардии, потребности в антиангинальных препаратах, повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни пациентов [2]. Известно, что качество предоперационной подготовки пациента вносит весомый вклад в реализацию благоприятного прогноза вмешательства. В связи с этим представляется актуальной оценка качества лечения пациентов со стабильной ИБС в период перед плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Цель исследования – оценить качества лечения пациентов со стабильной ИБС перед плановым ЧКВ в отношении частоты применения ОМТ и достижения некоторых целевых показателей факторов риска (ФР).

Материал и методы

В исследование включены 250 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных в НИИ КПССЗ с января по март 2019 г. для планового ЧКВ. Всем пациентам ранее проводилась коронарография (КГ), по результатам которой с учетом клинических проявлений, анамнеза и результатов стресс-тестов было принято решение об эндо-

васкулярной реваскуляризации. В настоящую госпитализацию при поступлении всем пациентам проводили сбор анамнеза, в том числе информации о получаемой терапии, измерение артериального давления (АД), оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение уровня общего холестерина, глюкозы в крови. Целевые уровни АД (систолическое АД (САД) <140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) <90 мм рт. ст.), ЧСС (<60 уд./мин в покое), уровень общего холестерина (<4 ммоль/л) и получаемую терапию оценивали в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 2].

Средний возраст пациентов составил 64,6±10,1 года. Большинство составили мужчины (n=148; 59,2%). По данным КГ, однососудистое поражение коронарных артерий выявлено у 74 (29,6%) пациентов, двухсосудистое – у 57 (22,8%), трехсосудистое – у 119 (47,6%). Перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ) 125 (50%) пациентов, реваскуляризацию миокарда – ЧКВ либо коронарное шунтирование – КШ (n=91; 36,4%). На момент поступления стенокардия I функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества имела у 56 (22,4%) пациентов, II ФК – у 174 (69,6%), III ФК – у 20 (8%). Периферический атеросклероз выявлен у 53 (21,1%) пациентов, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 23 (9,2%). Практически все пациенты (n=240, 96%) имели артери-

альную гипертензию (АГ). Активно курили на момент госпитализации 52 (20,8%) пациента. Сахарный диабет (СД) 2-го типа был установлен у 58 (22,8%) больных. Нарушения ритма по типу фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) выявлены у 32 пациентов: пароксизмальная форма ФП/ТП – у 21 (8,4%), персистирующая – у 5 (2%), постоянная – у 6 (2,4%).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ Statistica версии 8.0.360.0. При создании первичной базы данных применялась программа Microsoft Office Excel 2003 версии 11.6355.6360 корпорации Майкрософт. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий между признаками определяли с помощью критерия U Манна–Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %), для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, указывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

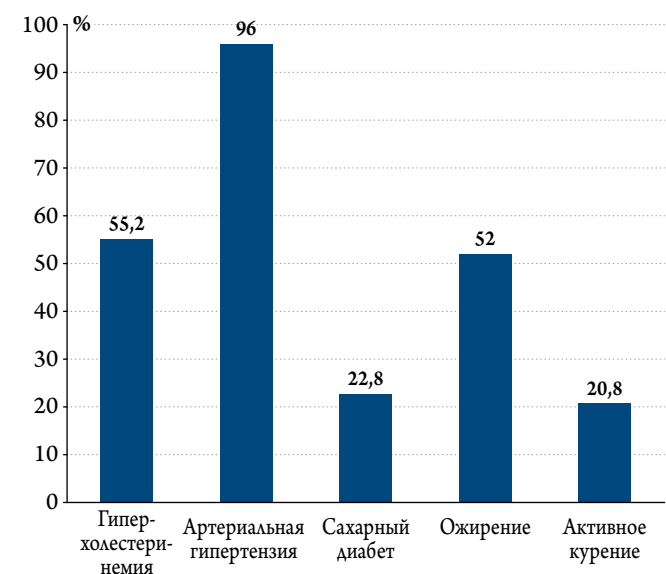
На момент госпитализации для планового ЧКВ моно-терапию антиагрегантами получали 112 (44,8%) пациентов, двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) по поводу недавно проведенного предшествующего этапа реваскуляризации – 92 (36,8%), только антикоагулянты получали 16 (6,4%) больных, сочетание антиагрегантов и антикоагулянтов – 4 (1,6%; все пациенты, принимающие антикоагулянты, имели ФП/ТП). Не получали антитромбоцитарную терапию 26 (10,4%) пациентов, при этом противопоказаний к их назначению не выявлено.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) принимали 200 (80%) пациентов, при этом уровень ЧСС в покое ≤ 60 уд/мин был зарегистрирован у 49 (24,5% от числа принимающих БАБ). Среди 50 пациентов, не принимающих БАБ, противопоказания к их назначению имелись только у 11 пациентов (22% от всех пациентов, не принимавших БАБ).

Средний уровень холестерина в крови в общей группе составил $4,45 \pm 1,32$ ммоль/л (в данном исследовании не оценивался уровень липопротеидов низкой плотности). Статины принимали 196 (78,4%) пациентов, среди них уровень общего холестерина крови менее 4 ммоль/л определен лишь у 112 (57,14% от всех пациентов, получающих статины). Противопоказаний к назначению статинов в данной выборке не выявлено.

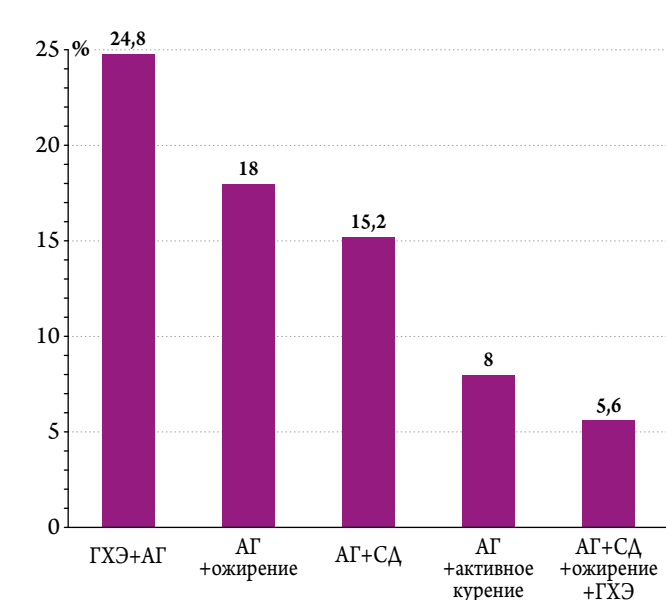
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) либо сартаны принимали 174 (69,6%) пациента, из них у 108 (88,7%) при поступлении в покое АД было менее 140/90 мм рт. ст. Противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ/сартанов в данной выборке не было.

Рисунок 1. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в исследуемой группе



Среди больных с СД 2-го типа (n=57) проводили самоконтроль гликемии чаще 1 раза в неделю только 33 (57,9%), 1 раз в неделю – 9 (15,8%), менее 1 раза в неделю – 15 (26,3%). Средний уровень глюкозы в крови натощак у пациентов данной подгруппы составил $7,97 \pm 2,48$ ммоль/л. Среди пациентов, не имеющих выявленных ранее нарушений углеводного обмена, нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 55 (28,6%), СД – у 15 (7,8% от числа пациентов без ранее установленных нарушений углеводного обмена).

Рисунок 2. Частота выявления сочетания факторов риска среди пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством



ГХЭ – гиперхолестеринемия; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получающих ОМТ (1-я группа), и пациентов без ОМТ (2-я группа)

Параметр	1-я группа (ОМТ), n=120	2-я группа (без ОМТ), n=130	p
Женский пол	56 (46,7)	46 (35,4%)	0,0694
Возраст, годы (M±SD)	64,32±9,36	64,98±10,7	0,6054
СД	27 (22,5)	30 (23,1)	0,9101
ИМ в анамнезе	62 (52,7)	62 (47,7)	0,4296
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	49 (40,8)	41 (31,5)	0,1258
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	13 (10,8)	10 (7,7)	0,3966
Периферический атеросклероз	26 (21,7)	26 (20%)	0,7408
АГ	115 (95,8)	124 (95,4)	0,8777
ЧСС менее 60 уд./мин	27 (22,5)	24 (18,4)	0,4213
Общий холестерин <4 ммоль/л	56 (46,7)	58 (44,6)	0,7391
АД <140/90 мм рт. ст.	70 (58,3)	80 (61,5)	0,6093
Активное курение	23 (19,2%)	29 (22,3)	0,5464
ФК стенокардии			
• I	31 (25,8)	25 (19,2)	0,2109
• II	78 (65)	96 (73,8)	0,1308
• III	10 (8,3)	9 (6,9)	0,6759

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия.

Индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м² выявлен у 120 (48%) пациентов, при этом ожирение III степени (ИМТ более 40 кг/м²) констатировано у 12 (4,8%). Распространенность ФР представлена на рис. 1.

Помимо высокой распространенности ФР у многих пациентов имелось сочетание 2 ФР и более (рис. 2). Сочетание таких ФР, как наличие СД и ИМТ >30 кг/м², было выявлено у 27 (10,8%) пациентов, наличие СД и уровня общего холестерина >4 ммоль/л – у 34 (13,6%). Число пациентов, у которых ИМТ >30 кг/м² сочетался с уровнем общего холестерина >4 ммоль/л, составило 49 (19,6%), а наличие сразу 3 ФР (общий холестерин >4 ммоль/л, СД и ИМТ >30 кг/м²) было выявлено у 16 (6,4%) пациентов. Сочетание АД более 140/90 мм рт. ст. с СД отмечено у 38 (15,2%) человек, с ИМТ >30 кг/м² – у 45 (18%), с активным курением – у 20 (8%). Одновременно АГ, повышенный уровень общего холестерина, СД и курение отмечены у 14 (5,6%) человек.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от факта применения ОМТ при стабильной ИБС: в 1-ю группу (n=120) включены пациенты, принимающие все препараты в полном объеме (48% от всей выборки), во 2-ю группу (n=130) – пациенты, не принимающие

Таблица 2. Клинико-анамнестические характеристики пациентов, проживающих в городах с РСЦ и без такового

Показатель	С РСЦ (n=99)	Без РСЦ (n=151)	p
Женский пол	36 (36,4)	66 (43,7)	0,2518
Возраст, годы (M±SD)	65,18±9,75	64,2±10,33	0,4540
Ожирение	31 (31,3)	54 (35,8)	0,4633
СД	24 (24,2)	33 (21,9)	0,6720
ИМ в анамнезе	55 (55,6)	70 (46,4)	0,1560
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	47 (47,5)	44 (29,1)	0,0034
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	6 (6,1)	17 (11,3)	0,1662
Периферический атеросклероз	14 (14,1)	39 (25,8)	0,0277
АГ	92 (92,9)	148 (98)	0,0457
Активное курение	23 (23,2)	29 (19,2)	0,4466

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. РСЦ – региональные сосудистые центры; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия.

регулярно препараты всех групп (52% от всей выборки). Проводилось сравнение двух групп по клинико-анамнестическим характеристикам и достижению целевых показателей ФР (табл. 1).

Пациенты сравниваемых групп имели одинаковый возраст и гендерное распределение, не имели различий по частоте ранее перенесенных ИМ, коронарной реваскуляризации, одинаково часто сопутствующими заболеваниями были АГ, СД, атеросклероз периферических артерий, одинаково часто пациенты являлись активными курильщиками.

Среди пациентов, принимающих ОМТ (1-я группа), 41,7% проживали в городах, имеющих региональные сосудистые центры (РСЦ), при этом в подгруппе пациентов с достигнутыми целевыми показателями доля пациентов, проживающих в городах с РСЦ, оказалась чуть выше (53,8%). В то же время число пациентов 2-й группы (без ОМТ), проживающих в городах с РСЦ, составило 49 (37,7%). Пациенты, проживающие в городах с РСЦ, достоверно чаще в анамнезе подвергались реваскуляризации, реже страдали АГ и периферическим атеросклерозом (табл. 2).

Обсуждение

Важным результатом настоящего исследования явилась низкая приверженность к ОМТ пациентов, направляемых на плановое ЧКВ. Только 50% пациентов перед плановыми ЧКВ принимают в полном объеме необходимую медикаментозную терапию. При этом только 5% пациентов от всей выборки достигают целевых значений показателей ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как уровень общего холестерина крови, ЧСС,

АД. Пациенты с СД недостаточно часто контролируют уровень глюкозы в крови. Кроме того, выявлена большая доля (28%) пациентов с ранее не установленными нарушениями углеводного обмена. Среди пациентов, направляемых на плановые ЧКВ, высок процент курильщиков (20,8%) и лиц с ожирением (52%).

Полученные результаты согласуются с общероссийскими и мировыми данными. Так, по данным ВОЗ, 50% пациентов с хроническими заболеваниями не выполняют назначений лечащих врачей [3]. По данным исследования EUROASPIRE V, 42% пациентов с установленной ИБС (перенесших ИМ или реваскуляризирующие операции) не достигают целевого уровня АД (АД выше 140/90 мм рт. ст.), у 38% ИМТ составляет более 30 кг/м², курят не менее 19%. Регулярно принимают ацетилсалициловую кислоту 93%, БАБ – 81%, статины – 80% пациентов [4]. Не менее показательны итоги регистрового исследования РЕКОРД-3. Уже через полгода после перенесенного острого коронарного синдрома ДАТТ получают всего 58%, БАБ – 74%, ингибиторы АПФ или сартаны – 63%, статины – лишь 67% [5].

Эффекты реваскуляризирующих операций, как клинические, так и прогностические, имеют прямую зависимость от реализуемой в полном объеме модификации образа жизни и соблюдения рекомендаций по медикаментозной терапии. Пациенты с наличием показаний к плановому ЧКВ должны получать медикаментозную терапию согласно современным рекомендациям, ввиду ее доказанной пользы по снижению симптомов заболевания и улучшению прогноза [2]. К такой терапии относится ряд лекарственных препаратов, обладающих положительным влиянием на прогноз (антиагреганты, статины, иАПФ/сартаны и БАБ). Так, в исследовании ORBITA было показано, что при условии интенсивной ОМТ ЧКВ не показывает преимуществ по сравнению с консервативным ведением пациентов в коррекции симптомов ИБС [6]. В другом исследовании японских авторов продемонстрирована важность ОМТ в группе пациентов, перенесших реваскуляризацию (как КШ, так и ЧКВ) на отдаленном этапе наблюдения. Так, через 8 лет наблюдения частота смерти от всех причин была достоверно ниже в группе пациентов, получающих ОМТ [7].

Действительно, мероприятия по изменению образа жизни и достижению целей вторичной профилактики (контроль АД, уровня липидов, гликемии, отказ от курения, нормализация массы тела) должны начинаться задолго до реваскуляризации и активно продолжаться после выполнения вмешательства [4]. Более того, приводятся данные и об эффектах предпроцедурной терапии по снижению риска развития перипроцедурных осложнений. В исследовании X. L. Wang и соавт. показано, что применение розувастатина в дозе 40 мг за 12 ч до ЧКВ ассоции-

руется с достоверно менее выраженным повышением в сыворотке крови креатинина и цистатина С в первые сутки после выполненного вмешательства [8].

В ряде работ показано, что «жесткий» контроль АД, в том числе пульсового давления крови, перед плановым ЧКВ приводит к улучшению отдаленных результатов вмешательства, а сам показатель пульсового давления может быть рассмотрен в качестве предиктора для оценки прогноза [9, 10].

Среди факторов, отрицательно влияющих на приверженность, можно выделить социально-экономические (средний доход населения, социальный статус, уровень образования), факторы, связанные с организацией медицинской помощи (доступность медицинской помощи, приближенность места проживания к крупной профильной клинике), факторы, связанные непосредственно с самим лечением (необходимость приема нескольких препаратов одновременно, наличие побочных эффектов терапии) [11]. В заключение следует отметить, что финансовые и организационные усилия, направленные на становление высокотехнологичной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России, привели к значительному прогрессу и повышению доступности эндоваскулярных коронарных вмешательств. Вместе с этим преимущество между амбулаторным этапом, осуществляющим отбор и подготовку к ЧКВ, и стационаром в настоящее время недостаточна. Результатом этого является низкая приверженность пациентов к ОМТ и достижению целевых показателей ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, так как носило регистровый характер, выполнялось в условиях обычной практики и не предполагало дополнительной оценки ряда факторов, имеющих прогностическое значение, таких как развернутая липидограмма, активная диагностика нарушений углеводного обмена (глюкозотолерантный тест, оценка уровня гликированного гемоглобина).

Заключение

Пациенты, поступающие для планового чрескожного коронарного вмешательства, принимают оптимальную медикаментозную терапию только в половине случаев, при этом лишь 5,2% демонстрируют достижение целевых значений артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня общего холестерина в крови. Кроме того, выявлен высокий процент активно курящих пациентов, пациентов с ожирением и ранее не установленными нарушениями углеводного обмена.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 30.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
3. Mulhem E, Lick D, Varughese J, Barton E, Ripley T, Haveman J. Adherence to Medications after Hospital Discharge in the Elderly. *International Journal of Family Medicine*. 2013;2013:901845. DOI: 10.1155/2013/901845
4. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
5. Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(3):23–30. [Russian: Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):23-30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
6. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
7. Nakamura Y, Asaumi Y, Miyagi T, Nakai M, Nishimura K, Sugane H et al. Comparison of Long-Term Mortality in Patients With Previous Coronary Artery Bypass Grafting Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention With Versus Without Optimal Medical Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(2):206–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.009
8. Wang X, Zhang T, Hu L, Sun S, Zhang W, Sun Z et al. Comparison of Effects of Different Statins on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Rats: Histopathological and Biochemical Findings. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017(2017):6282486. DOI: 10.1155/2017/6282486
9. Warren J, Nanayakkara S, Andrianopoulos N, Brennan A, Dinh D, Yudi M et al. Impact of Pre-Procedural Blood Pressure on Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2846–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.493
10. Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Modern strategy of treating patients with coronary artery disease: complementarity principle in therapy and new ideas about its role and components. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):112–21. [Russian: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнителности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):112-21]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-112-121
11. Pomeshkina S.A., Solodukhin A.V., Bezzubova A.A., Yanitsky M.S., Barbarash O.L. The relationship between adherence to therapy and the style of communicative interaction of the attending physician and patients undergoing coronary artery bypass graft. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(11):58–64. [Russian: Помешкина С.А., Солодухин А.В., Беззубова В.А., Яницкий М.С., Барбараш О.Л. Связь приверженности к терапии подвергшихся коронарному шунтированию пациентов с их оценкой стиля коммуникативного взаимодействия лечащего врача. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):58-64]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-58-64

Карелкина Е. В., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М.

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЕЛЕКСИПАГ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цель	Представить собственный опыт применения лекарственного препарата селексиपाг на примере пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), включенных в регистр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» и принимавших участие в клинических исследованиях GRIPHON и GRIPHON OL.
Материал и методы	С 2010 г. в исследование включены 26 пациентов с ЛАГ: 20 – с идиопатической ЛАГ, 4 – с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, и 2 – с корригированными врожденными пороками сердца. На момент рандомизации 19 пациентов в течение не менее 1 мес получали терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Среди пациентов, получавших селексиपाг (n=14), 4 достигли высокой индивидуальной поддерживающей дозы (1200–1600 мкг 2 раза в сутки), 4 – средней дозы (600–1000 мкг 2 раза в сутки) и 6 пациентов – низкой дозы (200–400 мкг 2 раза в сутки).
Результаты	Отмечено положительное влияние терапии селексипагом на вторичные конечные точки, в частности, на динамику функционального класса легочной гипертензии, уровень NT-proBNP в сыворотке крови и физическую работоспособность пациентов. Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага, которые стали причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании, наблюдались у одного больного.
Заключение	Для достижения основной цели лекарственной терапии – низкого риска смерти – при назначении селексипага необходимо соблюдать режим титрации и стремиться к достижению максимально высокой индивидуальной поддерживающей дозы.
Ключевые слова	Легочная артериальная гипертензия; селексипаг; GRIPHON; комбинированная терапия
Для цитирования	Karelkina E. V., Goncharova N. S., Simakova M. A., Moiseeva O. M. Experience With Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. Kardiologiya. 2020;60(4):36–42. [Russian: Карелкина Е. В., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Опыт применения лекарственного препарата селексипаг в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2020;60(4):36–42.]
Автор для переписки	Моисеева Ольга Михайловна. E-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

Современная тактика комбинированной терапии успешно зарекомендовала себя в лечении широко-го спектра сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы доказательства эффективности последовательной и стартовой комбинированной терапии получены и в отношении больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), что нашло отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества от 2015 г. [1]. Основой подобного заключения стали результаты трех долгосрочных клинических исследований, в одном из которых, наряду со ставшей традиционной комбинацией ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) и антагонистов эндотелиновых рецепторов (АЭР), оценивалась эффективность нового селективного агониста простаглицлиновых рецепторов [2–4].

Нарушение синтеза эндогенного простаглицлина рассматривается в качестве ключевого механизма развития ЛАГ [5]. Поэтому подтверждена эффективность синтетических аналогов простаглицлина (простаноиды) в лечении заболеваний этой группы [6]. Однако применение

этих препаратов ограничено не только коротким периодом полураспада (менее 5 мин для внутривенного эпопростенола, 20–30 мин для ингаляционного илопростра и 180–270 мин для подкожного трепростенила), но и возможными осложнениями, связанными с системой доставки действующего вещества. Кроме того, простаноиды, обладая высоким сродством к простаглицлиновым (IP) рецепторам, оказывают стимулирующее действие на про-станоидные рецепторы желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и периферических артерий большого круга кровообращения, вызывая диспепсические явления, боли в челюстях и конечностях, системную гипотензию и головную боль. В Российской Федерации из простаноидов зарегистрирован только ингаляционный препарат илопрост, применение которого в краткосрочном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) приводило к улучшению переносимости физической нагрузки и снижению функционального класса легочной гипертензии. Однако длительная монотерапия илопростом не сопровождалась повыше-

нием выживаемости больных с легочной гипертензией и снижением частоты развития осложнений, ассоциированных с ЛАГ. Поэтому в настоящее время илопрост применяется только в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов III функционального класса (ФК) легочной гипертензии в дополнение к пероральным препаратам.

Поиск химически стабильного лекарственного препарата с пероральным путем доставки, избирательно воздействующего на IP-рецепторы, стал ключевым направлением дальнейших научных исследований, в результате которых появился первый и пока единственный непостанойдальный селективный агонист IP-рецепторов – пероральный препарат селексиаг (Апбрави®), зарегистрированный в Российской Федерации 07 июня 2019 г.

Цель настоящего исследования: представить собственный опыт применения лекарственного препарата селексиаг на примере пациентов с ЛАГ, включенных в регистр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» и принимавших участие в клинических исследованиях GRIPHON «Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с целью демонстрации эффективности и безопасности АСТ-293987 у пациентов с легочной артериальной гипертензией» и GRIPHON OL «Долгосрочное открытое исследование без контрольной группы для оценки безопасности и переносимости препарата селексиаг (АСТ-293987) у пациентов с легочной артериальной гипертензией».

Материал и методы

Для анализа использованы данные проспективного наблюдения 26 пациентов с ЛАГ, рандомизированных в клиническое исследование GRIPHON, проводимое на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с 2010 г. и одобренное Центральным этическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации и локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эхокардиографию выполняли на аппарате VIVID 7 Demension, оценка правых камер сердца проводилась в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии от 2015 г. [7]. Гемодинамику оценивали в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Свана-Ганца путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочной артерии и сердечного выброса. Легочное сосудистое сопротивление, ударный объем и сердечный индекс рассчитывали по стандартным формулам. Всем пациентам

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, включенных в исследование GRIPHON на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Показатель	Значение
Возраст, годы	48±15
Женский пол	72% (n=22)
III–IV ФК	81% (n=21)
Структура ЛАГ, %	
ИЛАГ	77
ССД	15
Корр.ВПС	8
Расстояние, пройденное в ТШХ, м	363±72
Эхокардиографические показатели	
Площадь ПП, см ²	26,3±9,2
ПЖ парастер. размер, мм	38±7
ПЖ:ЛЖ	1,19±0,34
Диаметр ЛА, мм	34±7
FAС, %	30±9
TAPSE, мм	18±4
TAS'V, м/с	9±2
Систолическое ДЛА, мм рт. ст.	88±24
Наличие выпота, %	15% (n=4)
Гемодинамические показатели	
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	59±19
ДЗЛК, мм рт. ст.	8±4
ЦВД, мм рт. ст.	6,5 (3,0;10,0)
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,3±0,6
ЛСС, дин·с/см ⁻⁵	855 (531; 1440)
SvO ₂ , %	66±15
Дополнительные исследования	
NT-proBNP, пг/мл	517 (175; 2271)
ОФВ ₁ , %	88±24
ОЕЛ, %	97±12
DLco, %	57±15

ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ССД – системная склеродермия, корр.ВПС – корригированный врожденный порок сердца; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПЖ/ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; TAS'V – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAС – процент изменения площади ПЖ в одном сердечном цикле; ДЛА – давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ЦВД – центральное венозное давление; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ – насыщение кислородом смешанной венозной крови, NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пропептид; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; DLco – диффузионная способность легких. Данные представлены в виде среднего арифметического значения (М) ± среднеквадратичного отклонения (σ) или медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) распределения.

выполняли комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия и бодиплетизмография) с определением стандартных и динамических показателей вентилиации и статических объемов легких на ап-

парате VIASYS Healthcare Hoechberg. Диффузионную способность легких (Dlco) оценивали с помощью двуокиси углерода методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией на уровень гемоглобина. Dlco выражали в процентах от должной величины. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли в центральной лаборатории в рамках клинического исследования.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях – в виде медианы и процентилей. Критерий значимости устанавливали на уровне $p < 0,05$. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, – непараметрический критерий U Манна–Уитни. Выживаемость пациентов рассчитывали с использованием метода Каплана–Мейера.

Результаты

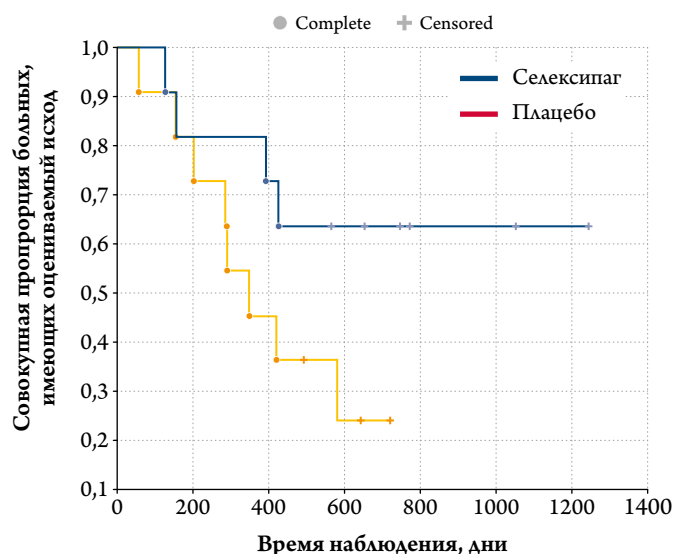
В соответствии с дизайном клинического исследования из регистра Центра отобрано 20 пациентов с идиопатической ЛАГ и 6 больных с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (n=4) и скорректированными врожденными пороками сердца (n=2). Среди включенных в исследование 5 больных имели II ФК, 19 – III ФК и 2 – IV ФК ЛАГ. На момент рандомизации 19 пациентов в течение не менее 1 мес получали терапию ИФДЭ-5 (12 – силденафил, 7 – тадалафил). После скринингового обследования пациентов рандомизированно распределяли в соотношении 1:1 в группу, получающую исследуемый препарат селексиаг, или в группу плацебо. В дальнейшем в течение 12-недельного периода дозу селексиага титровали, начиная с 200 мкг 2 раза в сутки, еженедельно повышая дозу на 200 мкг до максимально переносимой. Максимально допустимая доза селексиага составляла 1600 мкг 2 раза в сутки. Среди пациентов, получавших исследуемый препарат (n=14), только 4 достигли высокой индивидуальной поддерживающей дозы (1200–1600 мкг 2 раза в сутки), 4 – средней (600–1000 мкг 2 раза в сутки) и 6 – низкой (200–400 мкг 2 раза в сутки). Таким образом, медиана индивидуальной поддерживающей дозы селексиага в нашем Центре не превышала 700 мкг (200; 1400) 2 раза в сутки, что принципиально отличалось от структуры поддерживающей дозы в исследовании в целом

(n=1156, среди них 574 – группа селексиага), в котором 42,9% получали высокие дозы, 31,2% – средние и только 23,2% – низкие дозы.

Двойной слепой период исследования GRIPHON был завершен после достижения 331 исхода. В качестве комбинированной первичной конечной точки было выбрано время до первого осложнения, ассоциированного с ЛАГ, или смерти пациента. В качестве вторичных конечных точек оценивали изменения расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), ФК ЛАГ (ВОЗ), уровня NT-proBNP в сыворотке крови, а также госпитализации в связи с утяжелением ЛАГ и смерть больного вследствие ЛАГ или любой другой причины до конца исследования. Как наглядно демонстрируют результаты клинического исследования GRIPHON [4], применение селексиага увеличивало время до наступления первого исхода на 40% (относительный риск – ОР 0,60 при 99% доверительном интервале – ДИ от 0,46 до 0,78; $p < 0,001$). Следует отметить, что эффективность селексиага не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии (ОР 0,57 при 99% ДИ от 0,32 до 1,03) или в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами: ИФДЭ-5 (ОР 0,66 при 99% ДИ от 0,32 до 1,35) или АЭР (ОР 0,66 при 99% ДИ от 0,32 до 1,35). Не выявлена зависимость эффективности препарата от возраста пациента и этиологии заболевания [8, 9].

Сходные тенденции при анализе первичной конечной точки отмечены в нашем центре ($p=0,098$; рис. 1). Отсутствие достоверных различий можно объяснить небольшим объемом анализируемой выборки и более низким процентом больных, получавших высокие индивидуальные поддерживающие дозы.

Рисунок 1. Время наступления оцениваемого исхода в группах приема селексиага и плацебо



Лог-ранговый тест 2, 83; $p=0,098$.

Первый и единственный пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицина¹

БУДЬ ВПЕРЕДИ

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ на ранней стадии в тройной комбинированной терапии³

На **40%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у всех пациентов с ЛАГ независимо от линии терапии²

Апбрави
селексипаг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ⁴

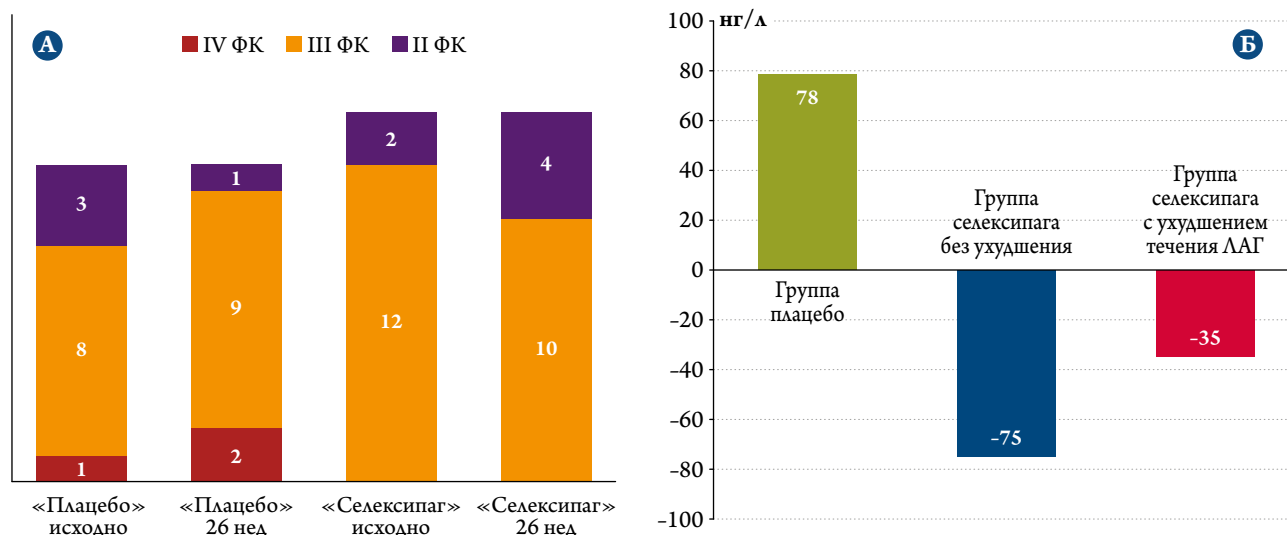
Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селексипаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) I-II-V ФК по классификации ВОЗ, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ и/или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, при совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP2C8 (например, клопидогрелем, деферазироксом, терифлуномидом), у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. Способ применения и дозы: Апбрави применяют внутрь 2 раза в сутки (утром и вечером), запивая необходимым количеством воды. Титрование дозы. Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг 2 раза в день до 1600 мкг 2 раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза - 200 мкг 2 раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг 2 раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. Побочное действие: наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Сокращения: АРЭ - антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения, иФДЭ-5 - ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, ЛАГ - лёгочная артериальная гипертензия, ФК - функциональный класс.

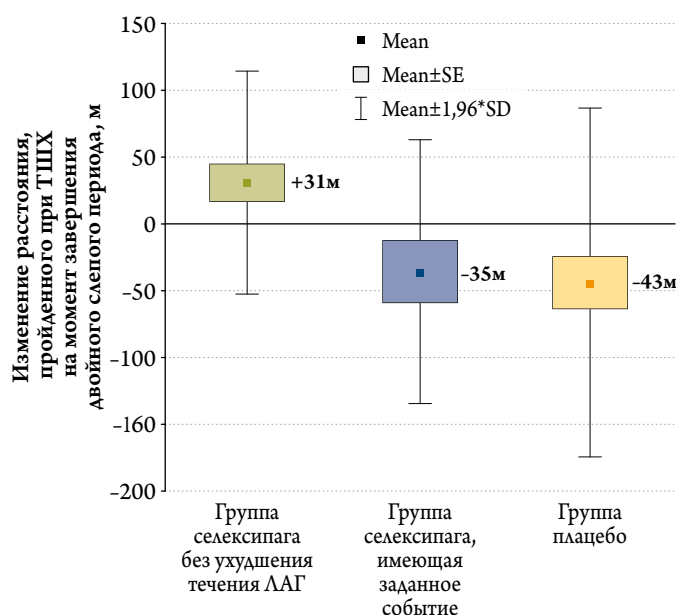
Литература: 1. Noel ZR et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74:1135-41. 2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2015;373(26):2522-2533. 3. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(1):37-47. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационный номер ЛП-005577.

Рисунок 2. Динамика ФК легочной гипертензии (А) и уровня NT-proBNP в сыворотке крови (Б) у больных с ЛАГ на момент завершения двойного слепого периода ($p>0,05$)



ФК – функциональный класс; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пропептид; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Рисунок 3. Изменение расстояния, пройденного при ТШХ, в группе плацебо и селексипага (критерий U Манна–Уитни; $p=0,029$)



ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой;
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Наряду с этим отмечено положительное влияние терапии селексипагом на вторичные конечные точки, в частности, на динамику ФК легочной гипертензии, уровень NT-proBNP в сыворотке крови (рис. 2) и физическую работоспособность пациентов (рис. 3).

Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага, в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% ($p<0,001$) в группе плацебо были причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании GRIPHON. В нашем центре в связи с развитием побочных явлений прекратил участие

Таблица 2. НЯ, ассоциированные с применением селексипага, зарегистрированные в центре

Параметр	Плацебо (n=12)	Селексипаг (n=14)	P
≥1 НЯ, связанного с приемом исследуемого препарата	6 (50)	12 (85,7)	0,046
НЯ, абс. (%)			
Головная боль	3 (25)	10 (71,4)	0,016
Диарея	1 (8,3)	7 (50)	0,016
Боли в челюсти	2 (16,7)	6 (42,9)	0,14
Покраснение лица	0	3 (21,4)	0,044
Миалгии	0	2 (9,4)	0,11
Мышечная слабость	2 (16)	0	0,070
Головокружение	0	1 (10,4)	0,26
Тиреотоксикоз	0	1 (10,4)	0,26

НЯ – нежелательные явления.

в исследовании 1 (3,8%) пациент. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом агониста IP-рецепторов, были головная боль, диарея, боль в челюсти и покраснение лица (табл. 2). Следует отметить, что побочные явления чаще регистрировались в процессе титрации препарата, что во многом ограничивало достижение максимальной поддерживающей дозы. Гипертиреоз, связанный с увеличением синтеза гормонов в фолликулярных клетках щитовидной железы за счет гиперпродукции циклического аденозинмонофосфата на фоне повышения концентрации простагличина [10], крайне редко регистрируется при приеме селексипага (1,4%), но в нашем центре он стал причиной прекращения приема препарата. Полученные данные подчеркивают важность аккуратной титрации препарата, направленной на минимизацию побочных эффектов и достижение максимально переносимой дозы препарата.

Обсуждение

Селекспаг представляет собой пролекарство, которое гидролизуется в печени с образованием активного метаболита MRE-269, обладающего свойствами высоко-селективного агониста IP-рецепторов. При проведении исследований на модели монокроталиновой легочной гипертензии препарат продемонстрировал способность улучшать функциональное состояние эндотелия сосудов легких, сдерживать гипертрофию/гиперплазию гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов и гипертрофию правого желудочка, что в итоге сопровождалось улучшением выживаемости экспериментальных животных [11]. Благодаря высокой функциональной селективности, селекспаг и его метаболит не оказывали стимулирующее действие на гладкие мышцы желудка, что позволило минимизировать такие характерные для простаноидов побочные эффекты, как тошнота и рвота. Фармакокинетика селекспага и его активного метаболита пропорциональна дозе. Их максимальная концентрация достигается через 2,5 и 4 ч соответственно, тогда как стабильности концентрации удастся добиться только через 3 дня. Данный факт подчеркивает важность медленной титрации препарата, за счет которой снижается риск развития побочных эффектов. Селекспаг безопасен в комбинации с ингибиторами органических анионотранспортных полипептидов, р-гликопротеинов и СYP3A4, что расширяет возможности применения препарата у больных с лекарственной и ассоциированной ЛАГ. В рамках II фазы РКИ (n=43) применение селекспага сопровождалось не только снижением легочного сосудистого сопротивления на 30,3%, но также оказывало положительное влияние на физическую работоспособность пациентов (ТШХ +24,2 м при 95% ДИ от 23,7 до 72,2 м) и основные гемодинамические показатели, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания: сердечный индекс +0,5 (0,13–0,83) л/мин/м² (p=0,01) и давление в правом предсердии –3,2 (0,8–5,7) мм рт. ст. (p=0,02) [12].

С учетом ряда ограничений, связанных с использованием ТШХ в качестве основного показателя оценки результатов ранее проводимых РКИ, в середине 2000-х годов было предложено использовать в новых регистрационных исследованиях, посвященных оценке эффективности ЛАГ-специфической терапии, комбинированные конечные точки, отражающие время до наступления клинического ухудшения [13]. Подобный подход применен при проведении РКИ GRIPHON, что позволило не только подтвердить эффективность селекспага в сдерживании прогрессирования заболевания, но и впервые продемонстрировать преимущества трехкомпонентной комбинированной терапии с использованием селекспага по сравнению с ранее проводимой двухкомпонентной терапией ИФДЭ-5 и АЭР: снижение риска

на 37% (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,44 до 0,90). Причем эффективность трехкомпонентной пероральной комбинированной терапии у пациентов со II ФК была выше, чем с III ФК (ВОЗ): на 64% (ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,14 до 0,91) и 26% (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,50 до 1,10) соответственно [14]. Если учесть, что годовая летальность пациентов II и III ФК, исходно стратифицированных как промежуточный риск, составляет 17%, то переход в зону низкого риска на фоне терапии практически нивелирует различия по выживаемости этих пациентов с пациентами, исходно стратифицированными в зону низкого риска смерти [15].

В последние годы в качестве альтернативы эскалации ЛАГ-специфической терапии за счет добавления второго и третьего препарата обсуждается тактика замены препарата одной группы лекарственным средством из другой группы. В этой связи перспективными для дальнейшей оценки представляются единичные наблюдения успешного перевода пациентов, находящихся в стабильном состоянии, с терапии простаноидами на пероральный прием селекспага [16].

Современная тактика лечения больных ЛАГ направлена на достижение статуса низкого риска смерти, который подразумевает низкий ФК ЛАГ (I–II), хорошую толерантность к физической нагрузке (расстояние, пройденное при ТШХ, >440 м), благоприятный профиль гемодинамики по данным катетеризации правых камер сердца (давление в правом предсердии <8 мм рт. ст., сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м²), низкий уровень NT-proBNP (<330 нг/л) и отсутствие признаков дисфункции правого желудочка. Согласно теории формирования ЛАГ, одновременное воздействие на различные пути патогенеза может не только предотвратить прогрессирование заболевания, но и позволит более эффективно влиять на его исходы. Подтверждением действенности подобной тактики служат результаты мета-анализа 15 РКИ (n=3 906), в которых показано снижение риска прогрессирования ЛАГ на 38% (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,50 до 0,77), улучшение гемодинамических показателей и физической работоспособности пациентов (ТШХ +23 м при 95% ДИ от 15,9 до 30,1 м) на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [17]. На основании проведенных РКИ сделан вывод о целесообразности ранней комбинированной ЛАГ-специфической терапии даже у пациентов с II ФК ЛАГ, которых можно отнести к зоне как низкого, так и промежуточного риска смерти. В 2018 г. Кельнский консенсус экспертов ЛАГ и 6-й Всемирный симпозиум по легочной гипертензии предложили новый подход в назначении стартовой комбинированной терапии, согласно которому даже пациентам с низким риском смерти показана стартовая комбинированная терапия для стабильного достижения зоны низ-

кого риска [18, 19]. Вместе с тем большинство больных ЛАГ продолжают получать монотерапию, что и определяет по-прежнему низкую трехлетнюю выживаемость пациентов I группы легочной гипертензии, варьирующую от 67 до 74% [15, 20].

Заключение

Следует подчеркнуть важность результатов исследования GRIPHON для клинической практики, наглядно продемонстрировавших эффективность селексипага не только для улучшения физической работоспособности пациентов, но прежде всего для предупреждения

прогрессирования ЛАГ в рамках как моно-, так и двух- и трехкомпонентной комбинированной терапии независимо от возраста пациента, этиологии и функционального класса ЛАГ. Для достижения основной цели лекарственной терапии – низкого риска смерти – при назначении селексипага необходимо соблюдать режим титрации и стремиться к достижению максимально высокой индивидуальной поддерживающей дозы.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 24.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
- Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
- Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016;71(1):73–83. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207170
- Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine*. 2010;104(1):9–21. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.07.015
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
- Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1602493. DOI: 10.1183/13993003.02493-2016
- Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani H et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(3):352–9. DOI: 10.1002/ehj.1375
- Satoh M, Aso K, Nakayama T, Saji T. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Endocrine Journal*. 2017;64(12):1173–80. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0155
- Baker WL, Darsaklis K, Singhvi A, Salerno EL. Selexipag, an Oral Prostacyclin-Receptor Agonist for Pulmonary Arterial Hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*. 2017;51(6):488–95. DOI: 10.1177/1060028017697424
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012;40(4):874–80. DOI: 10.1183/09031936.00137511
- Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018
- Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018;18(1):37–47. DOI: 10.1007/s40256-017-0262-z
- Kyllhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(47):4175–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx257
- Frost A, Janmohamed M, Fritz JS, McConnell JW, Poch D, Fortin TA et al. Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the TRANSIT-1 study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(1):43–50. DOI: 10.1016/j.healun.2018.09.003
- Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(12):1520–30. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.03.004
- Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*. 2018;272S:37–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
- Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017

Крюков Е. В., Кранин Д. Л., Гайдуков А. В., Федоров А. Ю.,
Назаров Д. А., Замский К. С., Варочкин К. А.

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко»
Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ВЫРАЖЕННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ВЫСОКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА

Цель	Улучшение качества лечения больных старческого возраста с выраженным аортальным стенозом (АС).
Материал и методы	Стеноз аортального клапана АС – самая частая клапанная патология у кардиохирургических пациентов: операции коррекции стеноза аортального клапана составляют от 10 до 22% оперативных вмешательств, выполняемых на открытом сердце. С 2010 по 2017 гг. в Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко проходили лечение 125 больных старше 75 лет, страдающие выраженным АС. Основой данного исследования стало внедрение в 2013 г. в нашей клинике малоинвазивных методов лечения: внутриаортальной баллонной вальвулопластики (ВАБВП) аортального клапана и транскатетерного протезирования аортального клапана (ТКПАК).
Результаты	В группе больных, которым проводилась исключительно медикаментозная терапия, госпитальная летальность составила 2%. В максимальный срок наблюдения (3 года) выживаемость составила 50,5%. Летальность за 3 года послеоперационного наблюдения в группе больных, которым выполнено протезирование АК в условиях искусственного кровообращения, составила 16,6%. Трехлетней летальности в группе больных, которым была выполнена ТКПАК, не отмечено. Подтвержден кратковременный положительный эффект, ВАБВП.
Заключение	Создан алгоритм оказания помощи больным с выраженным АС старше 75 лет, определено место ВАБВП в этапности лечения больных этой группы. Использование разработанного подхода к лечению данной группы больных позволило на 32% ($p < 0,05$) увеличить число случаев оказания радикальной хирургической помощи.
Ключевые слова	Аортальный стеноз; протезирование аортального клапана; внутриаортальная баллонная вальвулопластика
Для цитирования	Kryukov E.V., Kranin D.L., Gajdukov A.V., Fedorov A.Yu., Nazarov D.A., Zamckiy K.S. et al. The Distinguish Method of Severe Aortic Stenosis Treatment Geriatric High Mortality Risk Patients. Kardiologiya. 2020;60(4):43–47. [Russian: Крюков Е. В., Кранин Д. Л., Гайдуков А. В., Федоров А. Ю., Назаров Д. А., Замский К. С. и др. Дифференцированный подход к выбору метода лечения больных старческого возраста с выраженным аортальным стенозом высокого хирургического риска. Кардиология. 2020;60(4):43–47.]
Автор для переписки	Варочкин Константин Анатольевич. E-mail: k.varochkin@gmail.com

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности взрослого населения планеты [1]. Патология клапанов сердца – одна из самых частых причин оказания хирургической помощи больным с ССЗ [2]. Самым распространенным приобретенным пороком сердца является аортальный стеноз (АС) [3]. До внедрения антибактериальной терапии в широкую практику на первом месте среди причин АС была острая ревматическая лихорадка (ОРЛ). В ретроспективном исследовании клиники Мейо за период 1965–1980 гг. причиной АС в 56% случаев была ОРЛ, в 24% – двустворчатый аортальный клапан (АК) и в 20% – сенильный стеноз АК. Эффективная тактика лечения и профилактики кардиальных осложнений ОРЛ с 50-х годов прошлого века начала изменять струк-

туру причин развития АС. К 1985 г. ОРЛ как причина стеноза АК в экономически развитых странах уже составляла 5–15% [4]. Снижение заболеваемости ОРЛ закономерно привело к тому, что к 1990 г. среди причин АС на первый план вышел дегенеративный стеноз двух- и трехстворчатого АК. А в XXI веке самой частой причиной стеноза устья аорты уже является сенильная дегенерация трехстворчатого АК. Второй и третьей по частоте причиной АС в настоящее время служат дегенерация двустворчатого АК и ревматический стеноз [5]. Другие причины не превышают 1% и включают активный инфекционный эндокардит, 2-й тип гомозиготной липопропротеинемии, системную красную волчанку, синдром мукополисахаридоза (MPS I-S), болезнь Фабри, охроноз [6–10].

Несмотря на развитие иммунологических и генетических методов исследования, причины развития АС не определены. Глубокое секвенирование генетического кода и иммуногистохимическое исследование створок АК выявили более быстрое развитие дегенерации АК при наличии белков NOTCH1 и GATA-5. Наличие аллели rs10455872 связывают с увеличением риска развития АС в 1,5–2,0 раза [11, 12]. Несмотря на проводимые исследования, разорвать патогенетическую цепочку развития дегенерации АК и последующей декомпенсации сердечной деятельности терапевтическими методами в настоящий момент не представляется возможным. Пока единственным эффективным методом коррекции выраженного стеноза АК остается протезирование АК.

Летальность в группе больных старческого возраста, которым было выполнено протезирование АК, сохраняется на высоком уровне и достигает 15%. Ввиду тяжелой сопутствующей патологии и высокого риска смерти в периоперационный период 30% больных отказываются от протезирования АК в условиях искусственного кровообращения (ИК). Поиск альтернативных методов протезирования АК на открытом сердце привел к разработке метода внутриаортальной баллонной вальвулопластики (ВАБВП). Доказана лишь кратковременная эффективность этой операции [13], через 1–1,5 мес наступал рестеноз АК [14]. Следующим этапом развития малоинвазивной хирургии АК было создание протеза-стенда.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных старческого возраста с выраженным АС.

Материал и методы

В Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко в период с 2010 по 2017 г. проходили лечение 643 больных с АС. Критериями включения в исследование были наличие выраженного АС, подтвержденного при эхокардиографии (площадь аортального отверстия менее 1 см², средний градиент давления на АК >40 мм рт. ст., скорость кровотока >4,0 м/с), и возраст больных >75 лет. Из 643 были отобраны 125 пациентов, соответствующих критериям включения (табл. 1).

Ввиду высокого хирургического риска 89 больным была проведена консервативная терапия, 13 больным предложено протезирование АК в условиях ИК, 8 больным выполнена ВАБВП и затем 7 из них выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана (ТКПАК). Группа больных, которым выполнено ТКПАК, составила 20 человек. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

В группе больных (n=89), которым проводилась исключительно медикаментозная терапия, госпитальная ле-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Параметр	Значение
Мужчины	101
Женщины	24
Средний возраст, годы	81,7±2,7
Индекс массы тела, кг/м ²	25±2,4
Проявления ХСН на момент проведения операции (ФК по NYHA), %	
• II	24
• III	60
• IV	16
Показатели ЭхоКГ	
КДР ЛЖ, см	5,5±0,5
КСР ЛЖ, см	3,6±0,7
ФВ, %	60,3±10,3
Площадь отверстия АК, см ²	0,8±0,2
Средний систолический градиент на АК, мм рт. ст.	53,4±13,3
Максимальная скорость потока крови через АК, м/с	5,1±0,6
DVI	0,18±0,03
VTI	0,19±0,02
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	36,7±11,6

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса; АК – аортальный клапан; DVI (Doppler velocity index) – отношение скорости; VTI – интеграл линейной скорости потока; ЛА – легочная артерия.

тальность составила 2%; 15,7% больных умерли в течение первых 6 мес. В максимальный срок наблюдения (3 года) выживаемость в этой группе составила 50,5%. Процедура протезирования АК в условиях ИК была выполнена 12 больным. У 17% больных имелась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA, у 67% – III ФК, у 17% – II ФК. Индекс EuroScore I составил 22,2±1,6%, EuroScore II – 6,0±0,5%. Индекс коморбидности Чарлсона достигал 10±2 балла, гериатрический кумулятивный индекс коморбидности – 19±2. Случаев смерти в интраоперационный период и в течение года наблюдения не отмечено. В раннем послеоперационном периоде случаи развития инфаркта миокарда и инсультов отсутствовали. У 40% больных наблюдалось транзиторное (до 7 сут) нарушение ритма сердца, что потребовало временной электрокардиостимуляции (ЭКС). Всем больным были имплантированы биологические протезы клапанов, продолжительность ИК составила 121±30,3 мин, пережатия аорты – 79,3±15,2 мин. Летальность за 3 года послеоперационного наблюдения достигала 16,6%.

Больные, которым была выполнена ВАБВП АК (n=8), имели ХСН IV ФК по NYHA. Средний возраст пациентов составил 84,6±3,25 года, индекс коморбидности

Таблица 2. Данные ЭхоКГ у больных до и после операции ВАБВП АК

Показатель	До операции	1-е сутки после операции
Максимальный градиент систолического давления на АК, мм рт. ст.	108±15	88,3±12,6
Средний градиент систолического давления на АК, мм рт. ст.	50±12	43,3±7,5
Максимальная скорость стенотической струи на АК, м/с	5,0±0,3	4,05±0,3
DVI	0,18±0,01	0,22±0,04
VTI	0,19±0,02	0,26±0,03

Чарлсона – $18 \pm 5,4$ балла, гериатрический кумулятивный индекс коморбидности – 28 ± 3 . Риск по шкале Euroscore I составил $69,5 \pm 12\%$, Euroscore II – $42,3 \pm 4\%$. Продолжительность операции ВАБВП – $50,2 \pm 8,5$ мин. Время рентгенографии – $12,4 \pm 4,2$ мин. В 8 из 10 случаев операция выполнялась без введения контрастного вещества. Использовались баллоны Atlas Gold LD 20x40; Maxi LD 18x40, 16x40, 14x40, Nucleus 22x40. Ушивание места пункции проводили устройством Proglide. Осложнений процедуры не отмечено.

Всем больным в предоперационном периоде требовалась инотропная поддержка дофамином ($7,6 \pm 2,2$ мкг/кг/мин), после операции отмечена стабилизация гемодинамики. Результаты изменения внутрисердечной гемодинамики представлены в табл. 2. Следующим этапом 7 больным была выполнена операция ТКПАК, 2 больным – процедура ВАБВП выполнялась дважды, так как на момент операции были абсолютные противопоказания к радикальной коррекции порока АК. Один больной 88 лет, с крайне высоким индексом коморбидности Чарлсона (вероятность смерти в течение года 94%, в данную госпитализацию 50%), умер от прогрессирования сердечной недостаточности на 4-й день после последней процедуры ВАБВП. При патологоанатомическом исследовании макроскопических признаков разрыва створок выявлено не было, что можно объяснить разъединением створок АК методом ВАБВП по ходу комиссур. Диаметр отверстия АК составил 13 мм, что служит доказательством эффективной вальвулотомии АК аортальным баллоном.

ТКПАК было выполнено 20 больным. Хирургический риск по шкале EuroScore I составил $46,4 \pm 5,3\%$, EuroScore II – $5,0 \pm 0,8\%$, индекс коморбидности Чарлсона – 23 ± 2 балла, гериатрический кумулятивный индекс коморбидности – 25 ± 2 . Продолжительность операции ТКПАК достигала 84 ± 11 мин, рентгенографии – 12 мин. Среднее количество йодсодержащего контраста для выполнения процедуры – 300 мл. Всем больным имплантирован клапан CoreValve Transcatheter Aortic Valve размер 23–31 (рис. 1). Установка постоянной системы электрокардиостимуляции потребовалась 4 больным. В течение

Рисунок 1. Причины проведения консервативной терапии при наличии выраженного аортального стеноза у больных старше 75 лет с высоким хирургическим риском



максимального срока наблюдения (3 года) летальных исходов не было.

Продолжительность пребывания в отделении реанимации и стационаре у больных, которым было выполнено ТКПАК, оказалась меньше, чем у больных после протезирования АК с ИК ($2,3 \pm 1,4$ сут против $3,6 \pm 1,2$ сут и $4,6 \pm 1,7$ сут против $12,8 \pm 3,7$ сут соответственно; $p < 0,05$). У всех пациентов ХСН после операции протезирования АК соответствовала II ФК по NYHA.

Обсуждение

С 2013 г. в Центре сердечно-сосудистой хирургии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко внедрены методики эндоваскулярной коррекции аортального стеноза: ВАБВП АК и транскатетерная имплантация аортального клапана. Появление новых методов лечения продиктовало переосмысление алгоритма лечения больных с выраженным АС.

В 2010–2013 гг. в нашей клинике пролечены 60 больных старше 75 лет с выраженным аортальным стенозом. Все больные были осмотрены мультидисциплинарным консилиумом. До 2013 г. было два варианта лечения таких больных: консервативная терапия и операция протезирования АК в условиях ИК. Более чем в 50% случаев возможность радикальной коррекции порока была сопряжена с крайне высоким риском для пациента. Доминирующие позиции среди монокаузальных причин, по которым больным не была выполнена хирургическая коррекция порока АК, занимали рецидивирующее течение онкологического процесса (25%) и отказ больного от лечения (25%; см. рис. 1).

При этом только у 33% больных были абсолютные противопоказания к операции: болезни крови, тяжелая хроническая обструктивная болезнь, острая фаза системной болезни (ревматоидный артрит, миеломная болезнь), острая стадия язвенной болезни желудка. Из 60 пациентов, которые имели показания к протезированию АК, лишь 10% было проведено радикальное хирургическое лечение порока сердца.

Рисунок 2. Алгоритм дифференцированного подхода к выбору метода лечения больных старческого возраста с высоким хирургическим риском и выраженным АС



АС – аортальный стеноз; ВАБВП – внутриаортальная баллонная вальвулопластика; ТКПАК – транскатетерное протезирование аортального клапана; ИК – искусственное кровообращение.

В 2013 г. с внедрением в практику метода ВАБВП и ТКПАК был разработан новый алгоритм лечения таких пациентов (рис. 2). Результаты работы согласно разработанному алгоритму приведены в табл. 3.

В настоящее время метод транскатетерной имплантации АК широко применяется во всем мире. Ряд центров нашей страны имеет опыт выполнения нескольких сотен таких операций. В исследование, выполненном в Свердловской областной клинической больнице № 1 Екатеринбурга в 2012–2018 гг., вошел 251 больной. В работе была применена простая рандомизация больных с использованием таблицы случайных цифр, согласно которой 128 больным было выполнено транскатетерное протезирование АК, 123 – протезирование АК в условиях ИК. Средний возраст больных составил $67,2 \pm 9,94$ года. В группе больных, которым была выполнена эндоваскулярная коррекция АК, частота развития послеоперационных осложнений достигала 10,7%, в группе больных, которым была выполнена операция в условиях ИК, – 30,9% [15].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина» выполнено проспек-

тивное исследование у больных из группы высокого хирургического риска. Исследование включало анализ лечения 140 пациентов, которым была выполнена операция ТКПАК. Максимальный срок наблюдения составил 1 год, годовичная летальность – 9%. Интересным выводом данной работы является выявление индекса коморбидности Чарлсона >5 и исходно низкого уровня качества жизни как предикторов послеоперационных осложнений [16].

Несмотря на широкое освещение как в отечественной, так и в зарубежной литературе методик коррекции АС, окончательно не определены критерии отбора больных для эндоваскулярного метода или операции в условиях ИК. Ряд последних крупных зарубежных исследований (Evolut, Partner 3) был направлен на определение показаний к операции ТКПАК у больных из группы низкого хирургического риска. В исследовании Evolut с марта 2016 г. по ноябрь 2018 г. участвовали 1468 больных, которым была выполнена радикальная коррекция АС. Средний возраст больных составил 74 года. Больные были рандомизированы на 2 группы: 725 была выполнена операция ТКПАК, 678 – операция в условиях ИК. Все больные относились к группе низкого хирургического риска (STS 1,9%). Максимальный срок наблюдения составил 24 мес. Двухлетняя летальность и число инвалидизирующих инсультов в группе больных, которым было выполнено ТКПАК, составили 5,3%, в группе ИК – 6,7%. Летальность больных в группах не различалась (4,5%). Частота развития послеоперационных осложнений (кровотечения, нарушения ритма сердца, сердечно-сосудистая и почечная недостаточность) в группе больных, которым было выполнено ТКПАК, была достоверно реже [17].

Заключение

Результатом выполненной нами работы является создание алгоритма дифференцированного подхода к выбо-

Таблица 3. Эффективность нового алгоритма лечения больных старческого возраста с выраженным аортальным стенозом и высоким хирургическим риском

Показатель	До внедрения нового алгоритма	После внедрения нового алгоритма
Число больных с выраженным АС старше 75 лет	60	65
Число операций протезирования АК с ИК	6	7
Число процедур ВАБВП	0	10
Число операций ТКПАК	0	20
Больные, которым была выполнена радикальная коррекция АС, %	10	41,53

АС – аортальный стеноз; АК – аортальный клапан; ИК – искусственное кровообращение; ВАБВП – внутриаортальная баллонная вальвулопластика; ТКПАК – транскатетерное протезирование аортального клапана.

ру метода лечения больных старше 75 лет с выраженным аортальным стенозом. Использование данного подхода в нашей клинике позволило на 32% ($p < 0,05$) увеличить число случаев оказания радикальной хирургической помощи больным из группы высокого хирургического риска. Трехлетняя выживаемость в группе больных, которым была выполнена операция ТКПАК, составила 100%. Отдельным методом лечения больных с выраженным АС в на-

стоящее время становится внутриаортальная баллонная вальвулопластика. Доказан ее кратковременный эффект, требующий дополнительных процедур ВАБВП или протезирования аортального клапана в будущем [18].

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mathers CD, Iburg KM, Salomon JA, Tandon A, Chatterji S, Ustün B et al. Global patterns of healthy life expectancy in the year 2002. *BMC Public Health*. 2004;4 (1):66. DOI: 10.1186/1471-2458-4-66
- Spitzer E, Thoraxcenter, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands, Cardialysis, Clinical Trial Management and Core Laboratories, Rotterdam, the Netherlands, Hahn RT, New York Presbyterian Hospital/ Columbia University Medical Center, New York, NY, US, Cardiovascular Research Foundation, New York, NY, US et al. Aortic Stenosis and Heart Failure: Disease Ascertainment and Statistical Considerations for Clinical Trials. *Cardiac Failure Review*. 2019;5 (2):99–105. DOI: 10.15420/cfr.2018.4.1.2
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38 (36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Sadée AS, Becker AE, Verheul JA. The congenital bicuspid aortic valve with post-inflammatory disease – a neglected pathological diagnosis of clinical relevance. *European Heart Journal*. 1994;15 (4):503–6. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060534
- Dzemishkevich S.L. Aortic valve defects in adults: current pathology and indications for surgery. *Atmosfera. Cardiology*. 2003;2:2–4. [Russian: Дземешкевич С.Л. Пороки аортального клапана у взрослых: современная патология и показания к операции. *Атмосфера. Кардиология*. 2003;2:2–4]
- Roberts WC, Ewy GA, Glancy DL, Marcus FI. Valvular Stenosis Produced by Active Infective Endocarditis. *Circulation*. 1967;36 (3):449–51. DOI: 10.1161/01.CIR.36.3.449
- Roberts WC, Ferrans VJ, Levy RI, Fredrickson DS. Cardiovascular pathology in hyperlipoproteinemia: anatomic observations in necropsy patients with normal or abnormal lipoprotein patterns. *The American Journal of Cardiology*. 1973;31 (5):557–70. DOI: 10.1016/0002-9149(73)90323-8
- Pritzker MR. Acquired Aortic Stenosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 1980;93 (3):434. DOI: 10.7326/0003-4819-93-3-434
- Fischer TA, Lehr H-A, Nixdorff U, Meyer J. Combined aortic and mitral stenosis in mucopolysaccharidosis type I-S (Ullrich-Scheie syndrome). *Heart*. 1999;81 (1):97–9. DOI: 10.1136/hrt.81.1.97
- Cardiovascular pathology. Silver MD, editor -New York: Churchill Livingstone;1983. –599–618 p. [Obstruction to blood flow related to the aortic valve]. ISBN 978-0-443-08049-4
- Theodoris CV, Li M, White MP, Liu L, He D, Pollard KS et al. Human Disease Modeling Reveals Integrated Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of NOTCH1 Haploinsufficiency. *Cell*. 2015;160 (6):1072–86. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.035
- Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121 (7):2876–87. DOI: 10.1172/JCI44555
- Nour D, Allahwala U, Hansen T, Muthukrishna N, Choong C, Hansen P et al. Comparison of Aortic Gradient Assessment Modalities in Balloon Aortic Valvuloplasty; is there a Correlation Between Echocardiographic and Invasively Obtained Aortic Gradients? *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28: S390. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.06.S95
- Kryukov E.V., Chernetsov V.A., Kranin D.L., Gaydukov A.V., Nazarov D.A., Fedorov A.Yu. et al. First experience of transcatheter aortic valve implantation in medical center in Russia. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center*. 2017;12 (1):21–4. [Russian: Крюков Е.В., Чернецов В.А., Кранин Д.Л., Гайдуков А.В., Назаров Д.А., Федоров А.Ю. и др. Первый опыт транскатетерной имплантации аортального клапана в многопрофильном лечебном учреждении. *Вестник Национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова*. 2017;12 (1):21–4]
- Molchanov A.N., Romashkin V.V., Urvantseva I.A. Long-term results of surgical treatment of aortic defects in elderly patients. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2019;2:57–65. [Russian: Молчанов А.Н., Ромашкин В.В., Урванцева И.А. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения аортальных пороков у пациентов старшего возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;2:57–65]. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-2-57-65
- Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Kretov E.I., Prokhorikhin A.A., Tarkova A.R., Baystrukov V.I. et al. Efficiency of transcatheter aortic valve implantation in patients with high surgical risk: long-term results of a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24 (1):56–61. [Russian: Каменская О.В., Логинова И.Ю., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Таркова А.Р., Байструков В.И. и др. Эффективность транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов высокого хирургического риска: отдаленные результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24 (1):56–60]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-56-61
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380 (18):1706–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885
- Jones DR, Chew DP, Horsfall MJ, Chuang AM, Sinhal AR, Joseph MX et al. Effect of Balloon Aortic Valvuloplasty on Mortality in Patients With Severe Aortic Stenosis Prior to Conservative Treatment and Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Heart, Lung and Circulation*. 2019; S1443–9506 (19) 31327–7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.06.717

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

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПРИ НАЛИЧИИ СИМПТОМА БЕНДОПНОЭ

Цель	Оценка риска возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с промежуточной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) в зависимости от наличия симптома бендопноэ.
Материал и методы	В исследование были включены 104 пациента с диагнозом ХСН II стадии и ФВ левого желудочка $\geq 40\%$. Средний возраст пациентов составил $72,8 \pm 10,6$ года. Всем пациентам была выполнена проба для выявления симптома бендопноэ. Было сформировано 2 группы: 1-я – 69 пациентов с симптомом бендопноэ; 2-я – 35 пациентов с отрицательной пробой. За пациентами в течение 24 мес проводилось наблюдение, оценивалась комбинированная конечная точка (ККТ): смерть, госпитализация по поводу любых ССО.
Результаты	Среднее время возникновения симптома бендопноэ составляло $17,3 \pm 6,61$ с. Через 2 года наблюдения комбинированная конечная точка (ККТ) была выявлена у 36 (34,6%) пациентов, из них в 1-й группе – у 30 (43,5%) пациентов, во 2-й группе – у 6 (17,1%). Всего умерли 12 пациентов, из них 9 имели симптом бендопноэ. В связи с ССО госпитализирован 21 пациент в 1-й группе. Риск развития ККТ достоверно увеличивался у мужчин в 1,7 раза (относительный риск – ОР 1,7 [1,1; 2,6]) по сравнению с женщинами, наличие симптома бендопноэ увеличивало риск развития ККТ в 1,4 раза (ОР 1,4 [1,1; 1,9]), тогда как наличие бендопноэ у пациентов мужского пола увеличивало риск в 2,3 раза (ОР 2,3 [1,4; 3,6]).
Заключение	Результаты исследования демонстрируют неблагоприятное влияние симптома бендопноэ на риск возникновения ККТ в течение двухлетнего наблюдения за пациентами с ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса.
Ключевые слова	Бендопноэ; хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса; декомпенсация; летальный исход
Для цитирования	Gasanova A. D., Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov G. P. Risk Assessment of Development of the Major Adverse Cardiac Events in Patients With Chronic Heart Failure With a Preserved and Intermediate Ejection Fraction in the Presence of a Bendopnea Symptom. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):48–53. [Russian: Гасанова А. Д., Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П. Оценка риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса при наличии симптома бендопноэ. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):48–53.]
Автор для переписки	Драгунов Дмитрий Олегович. E-mail: tamops2211@gmail.com

Рост качества и доступности медицинской помощи в Российской Федерации способствует увеличению продолжительности жизни населения, в том числе у коморбидных пациентов. В связи с этим мы видим увеличение числа пациентов, доживающих до сердечной недостаточности, и среди них все больше выявляется пациентов с фракцией выброса (ФВ) более 50%. Безусловно, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как исход заболеваний играет большую социально-экономическую роль, а также вносит весомый вклад в частоту госпитализации, инвалидизацию и смертность пациентов [1]. При этом у пациентов с ХСН одной из основных является жалоба на нарушение дыхания. Каждый тип нарушения дыхания – ортопноэ, ночная пароксизмальная

одышка, одышка при физической нагрузке и в покое – указывает на особенности внутрисердечной гемодинамики и участие камер сердца в патологическом процессе. В 2014 г. был описан еще один симптом нарушения дыхания у пациентов с ХСН, получивший название «бендопноэ» (от англ. bend – «наклон» и греч. арнео – «отсутствие дыхания»), отражающий увеличение давления заполнения правого предсердия, и как следствие, повышение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) [2].

Возможность проведения пробы на выявление симптома бендопноэ на приеме у врача, ее простота и отсутствие необходимости в дополнительном инструментальном оборудовании увеличивают клинический интерес

к такой пробе. Кроме того, остается открытым вопрос об использовании симптома бендопноэ для оценки прогноза выживаемости у пациентов с ХСН. Проведены исследования, изучающие влияние симптома бендопноэ на риск возникновения неблагоприятных исходов у пациентов с систолической недостаточностью, тогда как влияние бендопноэ на выживаемость и риск госпитализации у пациентов с диастолической дисфункцией недостаточно изучено.

Целью нашего исследования была оценка риска возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включающих инфаркт миокарда и головного мозга, госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН и сердечно-сосудистую смерть, у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ в зависимости от наличия или отсутствия симптома бендопноэ [3].

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с правилами «Надлежащей клинической практики» (ICH GCP). Был проанализирован регистр «Ведение хронических больных с множественными заболеваниями» (1040 амбулаторных карт), были отобраны амбулаторные карты пациентов, в которых были зафиксированы следующие данные:

- 1) диагноз ХСН;
- 2) результаты эхокардиографии в течение 3 мес, предшествующих исследованию.

Критерии включения:

- возраст ≥ 55 лет у женщин и ≥ 60 лет у мужчин (критерии включения в Регистр);
- наличие установленного и верифицированного диагноза ХСН II стадии;
- стабильная терапия в течение 3 мес согласно стандартам лечения ХСН до включения в исследование;
- ФВ левого желудочка 40% и более по результатам эхокардиографии за предшествующие 3 мес;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

- маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам, недееспособность;
- хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, онкологические заболевания, анемия любой этиологии, приобретенные и врожденные пороки сердца;
- злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами;
- наличие хирургического вмешательства в течение 3 мес до исследования.

Критериям включения соответствовали 119 пациентов, однако связь удалось установить со 104 пациентами, которые и были включены в окончательный анализ.

Все пациенты, включенные в исследование, были приглашены на прием, на котором была проведена проба для выявления симптома бендопноэ, определены тяжесть ХСН, наличие других симптомов нарушения дыхания. По результатам пробы пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с симптомом бендопноэ (1-я группа) и пациенты с отрицательной пробой (2-я группа). За пациентами в течение 24 мес проводилось наблюдение, оценивалась комбинированная конечная точка (ККТ): смерть, госпитализация по поводу любых ССО.

Порядок проведения пробы

После пятиминутного отдыха пациент, сидя на стуле, нагибается вперед как при завязывании шнурков или надевании носков. Если в течение 30 с после начала пробы появляется одышка, то он должен сообщить об этом врачу, который фиксирует время ее возникновения (в секундах). Через 30 с после наклона пробу прекращают. В отсутствие одышки в течение 30 с во время наклона туловища вперед пробу считают отрицательной (бендопноэ нет).

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R с программной средой RStudio. Нормальность распределения определяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Применяли методы непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD) или медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Различия между переменными проверяли с помощью дисперсионного анализа, критерия Стьюдента при правильном распределении и критерия Манна–Уитни при неправильном. Если данные были представлены в номинальной шкале, различия изучали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для изучения риска и/или шанса возникновения события строили таблицы 2×2 и рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ). Для изучения риска возникновения события в зависимости от времени строили модель пропорциональных рисков Кокса, графики Каплана–Мейера. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Оценка пробы определения симптома бендопноэ: положительная проба выявлена у 69 (66,35%) пациентов – 1-я группа; отрицательная проба – у 35 (33,65%) – 2-я группа. Среднее время возникновения симптома бендопноэ составляло $17,3 \pm 6,61$ с.

Таблица 1. Клиническая характеристика группы (n=104)

Показатель	1-я группа (n=69)	2-я группа (n=35)	p
Возраст, годы	72,2±10,5	72,1±10,7	0,68
Пол, м/ж (n)	40/29	18/17	0,67
САД, мм рт. ст.	128,5±16,2	125,3±20,1	0,36
ДАД, мм рт. ст.	77,1±11,2	74,9±11,4	0,23
Пульсовое АД, мм рт. ст.	50,6±13,2	49,9±15,9	0,62
ЧСС, уд/мин	70,9±9,8	73,1±11,8	0,8
Окружность талии, см	101,8±12	103,2±14,3	0,68
ИМТ, кг/м ²	31,5±5,0	29,8±5,5	0,15
Сахарный диабет, % (n)	36,2 (25)	31,4 (11)	0,78
ИБС, % (n)	87 (60)	82,9 (29)	0,78
Гипертоническая болезнь, % (n)	97,1 (67)	91,9 (32)	0,42
Фибрилляция предсердий, % (n)	33,3 (23)	37,1 (13)	0,86
Цереброваскулярная болезнь, % (n)	71 (49)	62,9 (22)	0,53
ХБП, % (n)	57,6 (60)	25,9 (27)	0,13
Креатинин, мкмоль/л	103±42,1	96,9±24,8	0,47
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	58,2±16,5	61,2±18	0,33
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,4	4,7±1,2	0,41
ЛНП, ммоль/л	2,8±1,2	2,4±0,9	0,4
ТГ, ммоль/л	1,9±1,6	1,5±1,0	0,06
НbA1C, %	6,5±1,3	6,3±1,7	0,24
ФВ, %	55,3±9,8	49,8±12,3	0,024
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	127,7±43,6	139±41,4	0,21
Ингибиторы АПФ, % (n)	40,5 (28)	40 (14)	0,15
Антагонисты рецепторов ангиотензина, % (n)	45,5 (33)	52 (19)	0,26
Бета-адреноблокаторы, % (n)	69,5 (48)	82,8 (29)	0,38
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, % (n)	44,9 (31)	51,4 (18)	0,29
Диуретики, % (n)	52,2 (36)	57,2 (20)	0,34

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; НbA1C – гликированный гемоглобин; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Оценка основных клинических характеристик

Все пациенты, включенные в исследование (n=104), были сопоставимы по основным клиническим характеристикам вне зависимости от наличия симптома бендопноэ (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 72,8±10,6 года. В 1-й группе окружность талии в среднем в группе составляла 101,8±12 см (у мужчин 114±13,2 см, у женщин 100±9,41 см), во 2-й группе – 103,2±14,3 см (p=0,682), у мужчин 102±9,6 см, у женщин 105±16,5 см. В структуре заболеваний в обеих группах имелись ишемическая болезнь сердца и/или гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий. В 1-й группе 36,2% пациентов имели сахарный диабет 2-го типа, во 2-й группе – 31,4%, из них 14 пациентов получали инсулинотерапию.

Оценка тяжести ХСН

Распределение по функциональному классу (ФК) ХСН в 1-й группе было следующим: I ФК – 13,04% (n=9), II ФК – 50,73% (n=35), III ФК – 36,23%

(n=25); во 2-й группе: I ФК – 22,86% (n=8), II ФК – 57,14% (n=20), III ФК – 17,14% (n=6), IV ФК – 2,86% (n=1) (p=0,09).

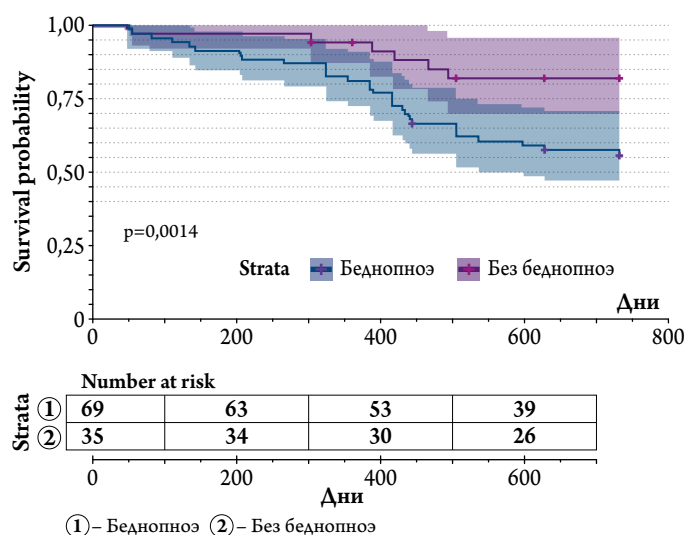
В изучаемой когорте пациентов (n=104) ночная пароксизмальная одышка была у 36 (34,6%), из них в сочетании с симптомом бендопноэ – у 27 (75%). Ортопноэ выявлено 82 (78,8%) пациентов, из них с симптомом бендопноэ – у 56 (68,3%). Одышку имели 99 (95%) пациентов, из них с симптомом бендопноэ было 66 (67%).

Оценка влияния симптома бендопноэ на ККТ

Медиана наблюдения за пациентами составила 24,4 мес независимо от группы наблюдения. Через 2 года наблюдения ККТ была выявлена у 36 (34,6%) пациентов, из них в 1-й группе – у 30 (43,5%), во 2-й группе – у 6 (17,1%). Всего умерли 12 больных, из них у 9 (75%) имелся симптом бендопноэ. Госпитализирован в связи с ССО был 21 пациент в 1-й группе.

С помощью графика Каплана–Мейера была проанализирована ККТ пациентов в группах наблюдения (рис. 1).

Рисунок 1. Анализ выживаемости пациентов с ХСН и симптомом бендопноэ



Риск возникновения ККТ в течение 2 лет был достоверно выше в группе пациентов с симптомом бендопноэ. На рис. 2 можно видеть, что большинство событий в группах наблюдения произошло до 200-го дня наблюдения.

При построении модели пропорциональных рисков Кокса на первом этапе были включены все предикторы с бинарным откликом, в дальнейшем предикторы, не влияющие на модель, были исключены из анализа. На втором этапе была построена модель только со значимыми предикторами, что позволило выявить два предиктора с наибольшей степенью влияния на увеличение риска ККТ – пол и симптом бендопноэ (см. рис. 2). Риск развития ККТ достоверно увеличивался у мужчин в 1,7 раза (ОР 1,7 [1,1; 2,6]) по сравнению с женщинами, наличие симптома бендопноэ увеличивало риск развития ККТ в 1,4 раза (ОР 1,4 [1,1; 1,9]), тогда как наличие бендопноэ у мужчин увеличивало риск в 2,3 раза (ОР 2,3 [1,4; 3,6]) (рис. 3).

Обсуждение

Интерес к новому симптому сердечной недостаточности появился после проведенного в 2014 г. исследования J. T. Thibodeau и соавт. [2], в котором прямым методом сравнивали внутрисердечную гемодинамику у пациентов с положительным симптомом бендопноэ и без него. У пациентов с положительным симптомом были более высокими давление в правом желудочке и ДЗЛК. При этом в ходе выполнения пробы у пациентов с положительной пробой, в отличие от контрольной группы, не изменялся сердечный индекс.

Согласно современному пониманию физиологии внутрисердечной гемодинамики, ДЗЛК во время диастолы соответствует давлению заполнения левого предсердия.



акрихин

Люди заботятся о Людях



+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

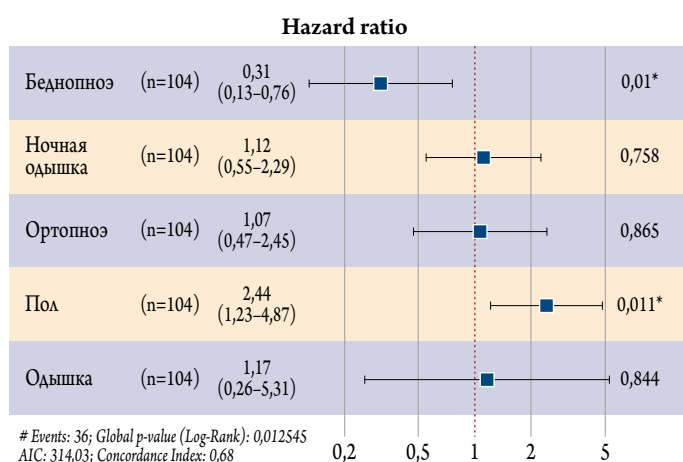
1. По сравнению с плацебо. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг. 3. Сусеков А.В., Кобалова Ж.Д., Гуревич В.С. и соавт. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(55):47-57. 4. Gagne C et al. Efficacy and Ezetimibe Added to Ongoing TATIN THERAPY FOR Treatment of Patients With Primary Hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002;90:1084-1091.

* ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

** ХС – холестерин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Рисунок 2. Модель влияния прогностических факторов на риск возникновения событий комбинированной конечной точки



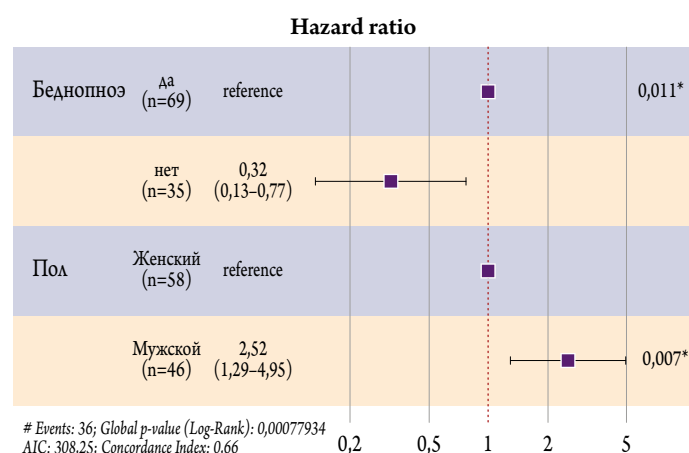
* – $p < 0,05$

А тот факт, что диастолическое давление в левом предсердии отражает давление в левом желудочке, позволяет использовать ДЗЛК для оценки диастолической функции левого желудочка, т. е. на основании этого мы можем судить об уровне преднагрузки. Таким образом, результаты, полученные в ходе проведения пробы бендопноэ, позволяют высказаться об уровне задержки жидкости в малом круге кровообращения [2].

Согласно данным мета-анализа [4], распространенность бендопноэ среди пациентов с систолической ХСН колеблется от 18 до 31,6% вне зависимости от возраста и пола. Кроме того, в указанном мета-анализе установлено, что по результатам проведенных исследований нет достоверной связи между наличием симптома бендопноэ и такими сопутствующими заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и фибрилляция предсердий [3, 5–7].

Довольно часто возникает дискуссия о влиянии абдоминального ожирения на риск возникновения симптома бендопноэ. В опубликованных исследованиях на этот счет нет единого мнения. Так, в некоторых исследованиях получены данные о связи абдоминального ожирения и бендопноэ [6, 7], однако результаты исследования, проведенного J. T. Thibodeau и соавт. [2] (симптом бендопноэ присутствовал у 28% пациентов), а также наши предыдущие работы [8] (в исследование включены 42 пациента с бендопноэ) такой связи не демонстрируют. В настоящем исследовании группа с симптомом бендопноэ и контрольная группа были сопоставимы по окружности талии и индексу массы тела (ИМТ) (в 1-й группе окружность талии в среднем составляла $101,8 \pm 12$ см, во 2-й группе – $103,2 \pm 14,3$ см ($p = 0,682$), ИМТ в 1-й груп-

Рисунок 3. Модель влияния симптома бендопноэ и пола пациентов на риск возникновения комбинированной конечной точки



* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

пе в среднем составил $31,5 \pm 5,0$ кг/м², во 2-й группе – $29,8 \pm 5,5$ кг/м² ($p = 0,1585$). Таким образом, в связи с гомогенностью групп оценить влияние ожирения на риск возникновения бендопноэ не представлялось возможным. Этот вопрос требует проведения отдельного исследования.

Исследования симптома бендопноэ позволили обратить внимание на гендерные различия у этих пациентов, при этом показано, что мужской пол сам ассоциирован с возникновением симптома бендопноэ (ОШ 8,45 при 95% ДИ от 2,5 до 28,5) [9], а также достоверно влияет на риск повторной госпитализации [10]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами приведенных выше исследований. Так, бендопноэ у мужчин повышает риск развития неблагоприятных исходов в 2,3 раза (ОР 2,3 [1,4; 3,6]). Однако изучение влияния гендерной принадлежности на развитие неблагоприятных исходов у пациентов с бендопноэ предполагает более обширное популяционное исследование.

Пока не существует крупных популяционных клинических исследований по изучению неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН с симптомом бендопноэ. Так, в исследовании С. G. Sajeev и соавт. [10] частота госпитализации по поводу ХСН у пациентов с ортопноэ была выше, чем с бендопноэ, однако следует отметить, что пациентов с ортопноэ было в исследуемой группе в 2 раза больше. Связь бендопноэ с риском смерти у пациентов в этом исследовании не изучалась, что, по признанию авторов, обусловлено небольшой выборкой и непродолжительным периодом наблюдения (12 мес). Стоит отметить, что опубликованные исследования по изучению симптома бендопноэ в большинстве случаев не превышают период наблюдения 12 мес, тогда как длительность нашего исследо-

вания составляла 2 года. Так, в исследовании R. Baeza-Trinidad и соавт. [11] наблюдение за пациентами длилось 6 мес, была установлена связь с более высокой смертностью у пациентов с симптомом бендопноэ. Однако полученные результаты вызывают вопросы в связи с тем, что изучалась когорта пациентов с декомпенсацией ХСН, средний возраст которых составлял $81,8 \pm 8,3$ года, а также все пациенты имели сниженную ФВ, что, несомненно, ассоциировано с более тяжелым состоянием пациентов [6, 11]. В нашем исследовании пациенты были моложе (средний возраст $72,8 \pm 10,6$ года), в изучаемой когорте отсутствовали пациенты с систолической ХСН, а также доля пациентов с декомпенсированной ХСН составляла 30%. Наше исследование также показало достоверное повышение в 1,4 раза (ОР 1,4 [1,1; 1,9]) риска возникновения ККТ (смерть, госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН или другими ССО) у пациентов с симптомом бендопноэ.

В 2017 г. было опубликовано наблюдательное исследование J. T. Thibodeau и соавт. [5], проведенное в амбулаторной группе пациентов с положительным симптомом бендопноэ. В сравнении с проведенным нами исследованием, для изучаемой J. T. Thibodeau и соавт. популяции неблагоприятные исходы наступали в первые 3 мес наблюдения за пациентами, тогда как полученные нами данные демонстрируют статистически значимое увеличение числа изучаемых исходов

к 200-му дню наблюдения. Возможно, это связано с тем, что, в отличие от нашей когорты, включенные пациенты были в основном с III ФК и IV ФК по NYHA [5].

Ранее нами обсуждалась возможность использования симптома бендопноэ как маркера декомпенсации ХСН. Было установлено, что при сочетании ХСН III ФК с симптомом бендопноэ риск декомпенсации ХСН увеличивался в 4,8 раза (ОР 4,8 при 95% ДИ от 1,5 до 15,1) [8].

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют неблагоприятное влияние симптома бендопноэ на риск возникновения комбинированной конечной точки в течение двухлетнего наблюдения за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса.

Ограничения исследования

Малое число летальных исходов, что потребовало от нас оценивать ККТ; группа исследователей не вмешивалась в лечебный процесс, а только осуществляла наблюдение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. ESC Heart Failure. 2014;1(1):4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005
2. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC. Heart failure. 2014;2(1):24–31. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.07.009
3. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies: The Story of Major Adverse Cardiac Events and Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(7):701–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.034
4. Pranata R, Yonas E, Chintya V, Alkatiri AA, Budi Siswanto B. Clinical significance of bendopnea in heart failure—Systematic review and meta-analysis. Indian Heart Journal. 2019;71(3):277–83. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.05.001
5. Thibodeau JT, Jenny BE, Maduka JO, Divanji PH, Ayers CR, Araj F et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. American Heart Journal. 2017;183:102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.011
6. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD, El Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure: Assessment of bendopnea impact on decompensated HF. European Journal of Heart Failure. 2017;19(1):111–5. DOI: 10.1002/ejhf.610
7. Dominguez-Rodriguez A, Thibodeau JT, Abreu-Gonzalez P, Ayers CR, Jimenez-Sosa A, Aranda JM et al. Association Between Bendopnea and Key Parameters of Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Advanced Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2016;22(2):163–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.013
8. Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Gasanova A.D., Latyshev T.V. Quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and the bendopnea symptom. Kardiologiya. 2019;59(6S):24–32. [Russian: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Гасанова А.Д., Латышев Т.В. Качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и симптомом бендопноэ. Кардиология. 2019;59(6S):24–32]. DOI: 10.18087/cardio.2507
9. Larina V.N., Golovko M.G., Zakharova M.I., Bogush N.L., Porjadin G.V. Clinical and prognostic significance of bendopnea in elderly outpatients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):45–50. [Russian: Ларина В.Н., Головки М.Г., Захарова М.И., Богущ Н.Л., Порядин Г.В. Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):45–50]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-45-50
10. Sajeev CG, Rajan Nair S, George B, Rajesh GN, Krishnan MN. Demographical and clinicopathological characteristics in heart failure and outcome predictors: a prospective, observational study: Prognostic predictors in heart failure. ESC Heart Failure. 2017;4(1):16–22. DOI: 10.1002/ehf2.12119
11. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD, Gómez-Del Mazo M, Ariño-Pérez de Zabalza I. Evolution of bendopnea during admission in patients with decompensated heart failure. European Journal of Internal Medicine. 2018;51:e23–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.02.026

Новикова Т. Н.¹, Ашуров А. Б.¹, Киселева М. В.²,
Плотникова М. О.³, Подопригра Е. А.¹, Сайганов С. А.¹, Хагуш А. Л.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 96», Санкт-Петербург, Россия

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Оценка частоты назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) при фибрилляции предсердий (ФП), изучение влияния длительной антитромботической терапии (АТТ) на функцию почек.
Материал и методы	Ввиду высокой медицинской и социальной значимости ФП в настоящее время большое внимание уделяется изучению правильности назначения АКТ при ФП в клинической практике. Проведен ретроспективный анализ 776 историй болезни стационарных больных с ФП. Оценка влияния длительной АТТ на функцию почек изучена у 70 пациентов, имевших повторные госпитализации: 25 больных, получавших лечение варфарином, 25 – прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), 20 – ацетилсалициловой кислотой (АСК).
Результаты	В январе 2014 г. на догоспитальном этапе 74,3% больных не получали АТТ, 14,7% получали анти-тромбоцитарные препараты и только 11% пациентов принимали антикоагулянты. В стационаре в январе 2014 г. АКТ назначалась 74,3% больных (58,6% варфарин, 15,7% ПОАК), 20,6% получали антитромбоцитарные препараты, 5,1% больных выписывались без АТТ. В январе 2019 г. число пациентов, получающих на догоспитальном этапе АКТ, увеличилось до 58,1% (13,8% – варфарин, 44,3% – ПОАК); 12% пациентов принимали антитромбоцитарные препараты, 29,9% не получали АТТ. Число пациентов, принимающих варфарин, в стационаре увеличилось до 14,8%, ПОАК – до 70,6% (ривароксабан – 33,4%, апиксабан – 25,5%, дабигатран – 11,7%). Число пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты, уменьшилось до 3,7%, число пациентов без АТТ сократилось до 10,9%. Исходно не было статистически значимого различия по средней скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в трех группах. За период наблюдения только в группе варфарина получено статистически значимое снижение СКФ по отношению к исходному. При сравнении СКФ в трех группах на завершающем этапе получено статистически значимое различие между средней СКФ в группе варфарина и группе ПОАК, в группе варфарина и группе АСК.
Заключение	Среди назначаемых и принимаемых пациентами антикоагулянтов в настоящее время лидируют ПОАК, среди ПОАК наиболее часто назначаемым препаратом является ривароксабан. Темпы снижения СКФ на фоне терапии ПОАК более низкие, чем на фоне терапии варфарином. Несмотря на более низкие темпы снижения СКФ на фоне терапии АСК по сравнению с варфарином, АСК не показана для профилактики инсульта при ФП в связи с низкой эффективностью.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; прямые пероральные антикоагулянты; варфарин; ривароксабан
Для цитирования	Novikova T. N., Ashurov A. B., Kiseleva M. V., Plotnikova M. O., Podoprighora E. A., Sayganov S. A. et al. Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. Kardiologiya. 2020;60(4):54–61. [Russian: Новикова Т. Н., Ашуров А. Б., Киселева М. В., Плотникова М. О., Подопригра Е. А., Сайганов С. А. и др. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2020;60(4):54–61.]
Автор для переписки	Новикова Татьяна Николаевна. E-mail: novikova-tn@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение ритма. Распространенность этой аритмии в популяции достигает 2–5% [1, 2]. Крайне редко ФП является единственным заболеванием пациента, чаще всего она возникает на фоне другой патологии, такой как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хро-

ническая сердечная недостаточность, хронические болезни почек (ХБП), сахарный диабет [1–4]. ФП негативно влияет на прогноз, ухудшая течение любой сопутствующей ей патологии. Если говорить об осложнениях ФП, прежде всего, следует назвать кардиоэмболические инсульты. Согласно данным литературы, от 20 до 30% ише-

мических инсультов (ИИ) являются следствием эмболических осложнений ФП [1, 2, 5, 6]. Наличие ФП ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии и смерти по любой причине [1, 2, 5]. Уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз позволяет своевременно назначенная и грамотно подобранная антикоагулянтная терапия (АКТ) [7]. Варфарин уменьшает риск развития инсульта при ФП на 64% по сравнению с плацебо [2, 8, 9]. Появившиеся около 10 лет назад и широко вошедшие в клиническую практику прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) превзошли варфарин или были, как минимум, также эффективны и безопасны, как варфарин в ключевых рандомизированных клинических исследованиях [1, 2, 5, 6, 9–17]. Прием антикоагулянтов сопряжен с риском кровотечений [18]. Наиболее уязвима в плане кровотечений на фоне АКТ популяция пациентов, страдающих ФП в сочетании с ХБП, а также популяция пожилых пациентов [1]. Задача врача – выбрать для каждого пациента с учетом его коморбидных состояний максимально эффективный и безопасный антикоагулянт с оптимальным соотношением пользы и риска [7]. Ввиду высокой медицинской и социальной значимости ФП в настоящее время большое внимание уделяется изучению правильности назначения АКТ при ФП в клинической практике [2, 4, 19, 20].

Цель исследования: оценка частоты назначения АКТ в клинической практике пациентам, страдающим ФП, имеющим высокий риск развития ИИ и системных эмболий, а также изучение влияния длительной антитромботической терапии (АТТ) на функцию почек.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ за период с 1 января 2014 г. по 31 января 2019 г. 776 историй болезни стаци-

онарных больных городского антиаритмического центра при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», страдающих неклапанной ФП и ФП на фоне клапанных пороков сердца второго типа по классификации EHRA [16]. Критерии включения: наличие ФП в клиническом диагнозе пациентов, верифицированной с помощью 12-канальной записи электрокардиограммы (ЭКГ) или суточного мониторинга ЭКГ, возраст 18 лет и старше.

Для оценки влияния длительной АТТ на функцию почек из 776 отобрано 70 пациентов, страдающих ФП и постоянно принимающих антитромботические препараты для профилактики ИИ и системных эмболий (25 больных на фоне терапии варфарином, 25 – на фоне терапии ПОАК и 20 – на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой – АСК), у которых за период с 1 января 2014 г. по 30 июня 2018 г. имелась как минимум одна госпитализация в 2014 г. и не менее одной госпитализации в 2018 г., во время которых определяли уровень креатинина, что позволяло рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и проследить ее динамику. Риск развития ИИ оценивали по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск кровотечений – по шкале HAS-BLED, СКФ – по формуле CKD-EPI, клиренс креатинина (КК) – по формуле Кокрофта–Голта.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием методов описательной статистики с помощью статистического пакета Statistica версии 10.0.

Результаты

Возрастной и гендерный состав нашей популяции пациентов представлены на рис. 1. ФП – удел старших возрастных групп. Средний возраст наших пациентов составил 67,5±12,3 года, 62% были старше 65 лет, 37% – старше 75 лет. В возрасте моложе 65 лет среди пациентов, страдающих ФП, преобладали мужчины, в возрасте от 65 до

Рисунок 1. Возрастной и гендерный состав больных с фибрилляцией предсердий

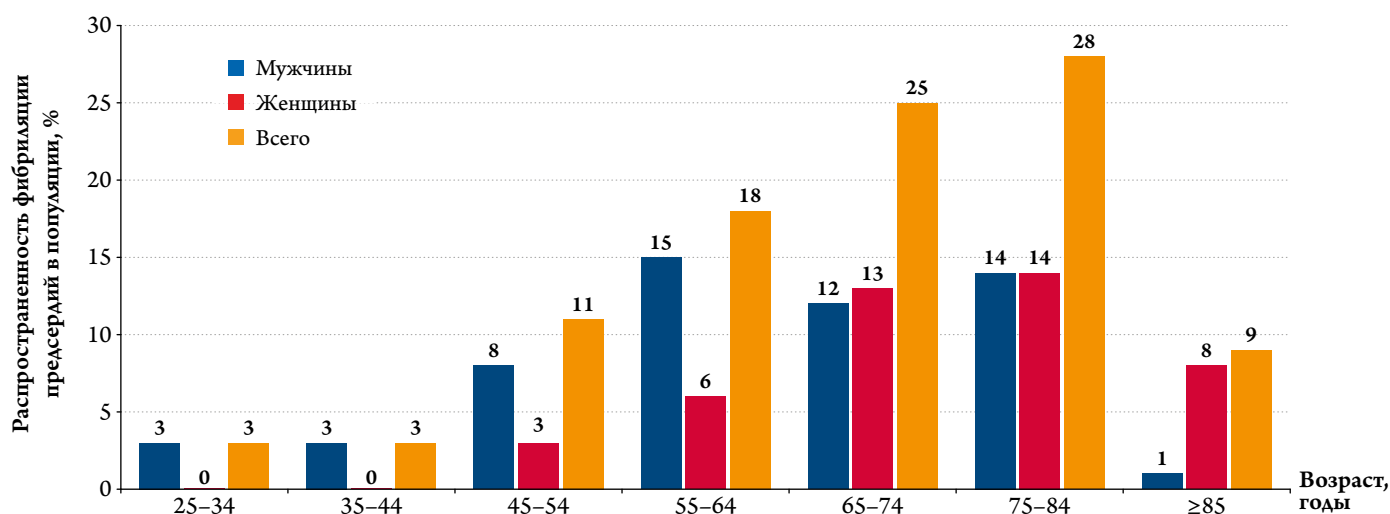
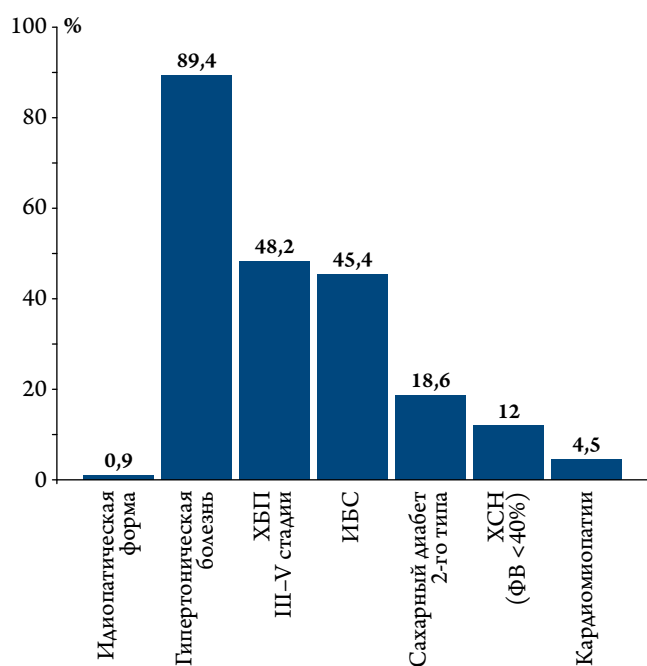


Рисунок 2. Распространенность коморбидных состояний при фибрилляции предсердий



ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса.

84 лет число мужчин и женщин было сопоставимым, начиная с 85 лет нашими пациентами были преимущественно женщины. Идиопатическая форма ФП встречалась редко, только у 0,9% больных (рис. 2). Чаще всего ФП ассоциировалась с артериальной гипертензией (у 89,4% больных). Вторая по частоте выявления коморбидная патология – ХБП III–V стадии (у 48,2% больных). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 45,4% больных, сахарный диабет – у 18,6%, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса – у 12,0%, кардиомиопатии – у 4,5%. Большинство пациентов имели высокий риск развития ИИ и системных эмболий (рис. 3, А). Средняя оценка риска по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3,9±1,8 балла, при этом у каждого четвертого пациента риск был крайне высок (≥6 баллов). Распределение пациентов в зависимости от оценок риска кровотечений представлено на рис. 3, Б. Средняя оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED равнялась 2,1±1,1 балла. Высокий риск кровотечений (≥3 балла) зарегистрирован у 30,2% больных.

По данным за январь 2014 г., среди пациентов, нуждающихся в АКТ, на догоспитальном этапе 74,3% не получали АТТ, 14,7% получали антитромбоцитарные препараты (АСК или клопидогрел либо их комбинацию), и только 11,0% пациентов принимали антикоагулянты (7,3%

Рисунок 3. Оценка риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc (А) и риска кровотечений по шкале HAS-BLED (Б)

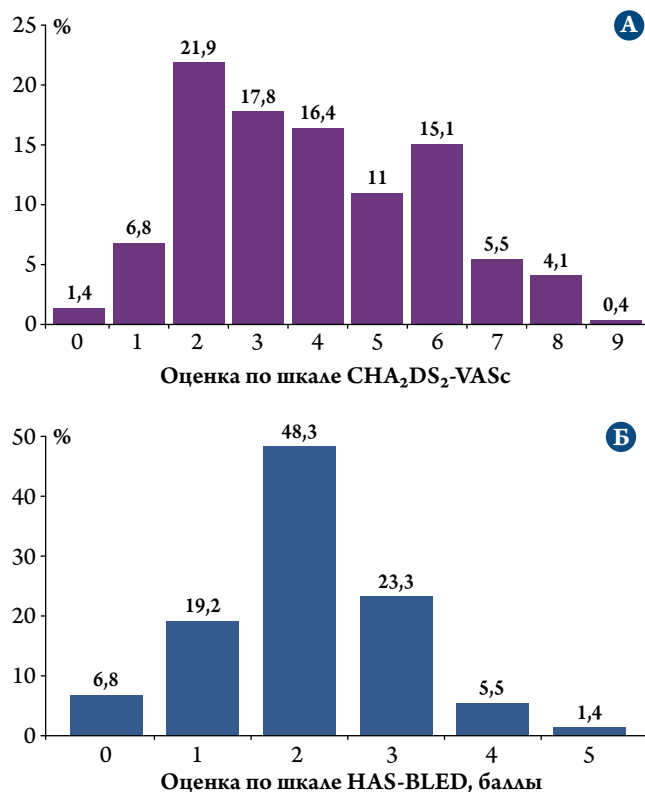
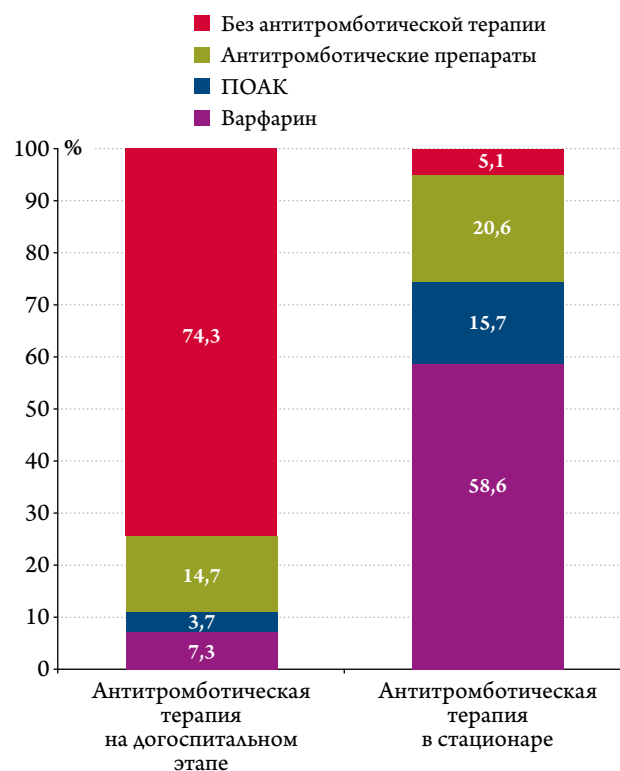
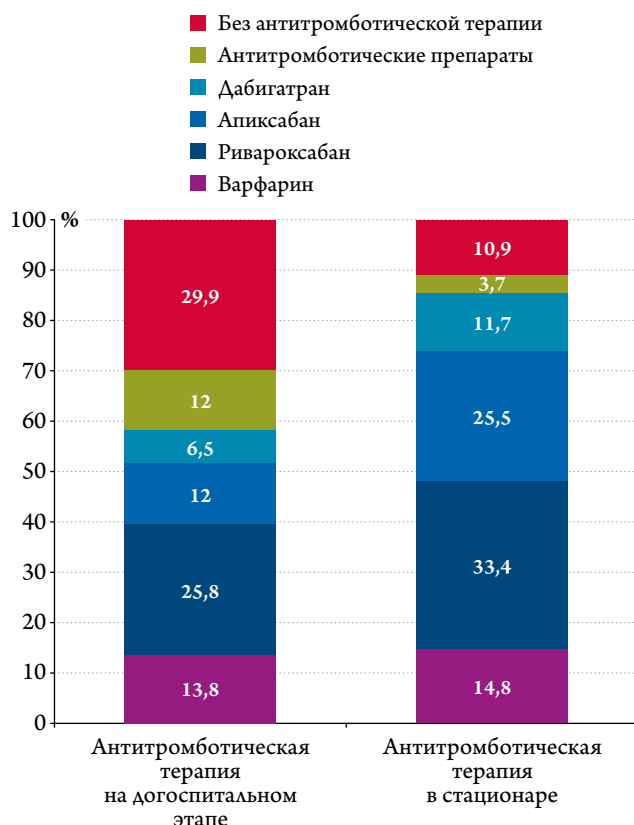


Рисунок 4. Частота назначаемости антитромботических препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе и в стационаре в январе 2014 г.



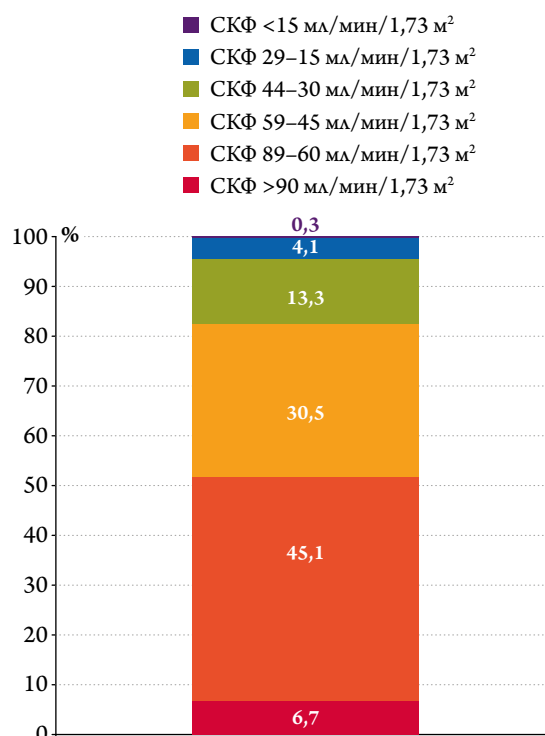
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

Рисунок 5. Частота назначения анти тромботических препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе и в стационаре в январе 2019 г.



варфарин, 3,7% ПОАК; рис.4). В стационаре в январе 2014 г. АКТ назначалась и рекомендовалась при выписке 74,3% больных (58,6% – варфарин, 15,7% – ПОАК), 20,6% получали анти тромботические препараты, 5,1% больных выписывались без АТТ. Выяснилось, что больные, не получавшие АТТ, были достоверно старше больных, получавших те или иные анти тромботические препараты (средний возраст $76,1 \pm 14,0$ и $68,6 \pm 12,9$ года соответственно; $p < 0,05$). Больные, получавшие анти тромботические препараты (средний возраст $71,2 \pm 14,1$ года), были достоверно ($p = 0,03$) старше больных, получавших АКТ (средний возраст $66,6 \pm 12,3$ года). Больные, получавшие анти тромботические препараты, имели достоверно более высокий риск развития ИИ (средняя оценка по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $4,6 \pm 1,9$ балла), чем больные, получавшие антикоагулянты (средняя оценка по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $3,7 \pm 1,8$ балла; $p = 0,003$). Риск развития ИИ у больных без АТТ был также высоким ($3,7 \pm 0,9$ балла) и достоверно не отличался от риска у больных, получавших АКТ ($p = 0,90$). Таким образом, оказалось, что пожилые пациенты с высоким риском развития ИИ, нуждающиеся в АКТ, либо не получали антикоагулянты, либо получали анти тромботические препараты, протективные эффекты которых существенно ниже, чем у антикоагулянтов. При анализе причин отказа от назначения АКТ боль-

Рисунок 6. Распространенность нарушений функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий



СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ным старших возрастных групп установлено, что ведущей причиной была невозможность на амбулаторном этапе контролировать международное нормализованное отношение (МНО) или приобретать дорогостоящие ПОАК.

В 2016 г. число больных с ФП, получающих в стационаре антикоагулянты, увеличилось до 89,0%, из них 48,9% назначался варфарин, 40,1% – ПОАК, 8,8% получали анти тромботические препараты, 2,2% больных не получали АТТ, хотя она была показана.

В январе 2019 г. среди пациентов, нуждающихся в АКТ, на догоспитальном этапе 58,1% получали АКТ, из них 13,8% – варфарин, 44,3% – ПОАК (ривароксабан – 25,8%, апиксабан – 12,0%, дабигатран – 6,5%), 12,0% принимали анти тромботические препараты, 29,9% не получали АТТ (рис.5). В стационаре антикоагулянты были назначены 85,4% пациентов. Число пациентов, принимающих варфарин, увеличилось незначительно – до 14,8%. Число пациентов, принимающих ПОАК, увеличилось до 70,6% (ривароксабан – 33,4%, апиксабан – 25,5%, дабигатран – 11,7%). Число пациентов, принимающих анти тромботические препараты, уменьшилось до 3,7%, число пациентов без АТТ сократилось до 10,9%.

Учитывая важность оценки функции почек для обеспечения безопасности АКТ, у всех больных определяли СКФ для выявления ХБП и оценки степени ее тяжести. Пациентам, нуждающимся в АКТ, кроме СКФ рассчитывали КК для выбора показанного при данном КК ан-

тикоагулянта и его дозы [21]. СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² имела у 6,7% больных, от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² – у 45,1%, от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП IIIa стадии) – у 30,5% больных, от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП IIIb стадии) – у 13,3%, от 29 до 15 мл/мин/1,73 м² (ХБП IV стадии) – у 4,1% больных, <15 мл/мин/1,73 м² (ХБП V стадии) – у 0,3% больных (рис. 6). Для анализа влияния длительной АТТ на функцию почек среди 776 пациентов отобрано 70. Из них 25 получали варфарин, другие 25 – ПОАК (ривароксабан получали 60%, дабигатран 36%, апиксабан 4%); 20 больных получали АСК. Группа АСК включена в исследование в связи с тем, что, к сожалению, АСК до сих пор, несмотря на отсутствие показаний, продолжает назначаться в клинической практике для профилактики ИИ и системных эмболий пациентам, страдающим ФП. В связи с этим представлялось важным оценить ее влияние на СКФ.

Исходно различие групп по возрасту и СКФ было статистически незначимым. Средняя СКФ в группе варфарина исходно составила $63,7 \pm 14,7$ мл/мин/1,73 м², в группе ПОАК – $63,8 \pm 21,2$ мл/мин/1,73 м², в группе АСК – $62,4 \pm 17,2$ мл/мин/1,73 м² ($p > 0,05$). Средний возраст в группе варфарина достигал $70,8 \pm 10,3$ года, в группе ПОАК – $69,6 \pm 10,6$ года, в группе АСК – $72,06 \pm 12,29$ года ($p > 0,05$). За период наблюдения в группе варфарина получено статистически более значимое снижение СКФ по отношению к исходному (средняя СКФ $48,1 \pm 11,2$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,002$), в группе ПОАК средняя СКФ также была ниже исходной – $62,4 \pm 16,0$ мл/мин/1,73 м², но различие оказалось статистически незначимым; в группе АСК средняя СКФ снизилась до $58,25 \pm 10,48$ мл/мин/1,73 м², однако, как и в группе ПОАК, различие оказалось статистически незначимым. При сравнении СКФ в трех группах на завершающем этапе получено статистически значимое различие между средней СКФ в группе варфарина и группе ПОАК ($p = 0,01$), в группе варфарина и группе АСК ($p = 0,02$). В группе АСК имела тенденция к более выраженному снижению СКФ в динамике по сравнению с группой ПОАК, однако это различие не было статистически значимым.

Обсуждение

Полученные нами данные подтвердили результаты предыдущих российских эпидемиологических исследований, выявивших большое число сопутствующих заболеваний у пациентов, страдающих ФП. У наших пациентов обнаружено частое сочетание ФП и ХБП, в связи с чем возникает необходимость тщательного контроля за функцией почек и выбора антикоагулянта, эффективность и безопасность которого детально изучены у пациентов с сочетанием ФП и ХБП. У таких пациентов важен регулярный контроль не только КК для свое-

временной коррекции АКТ при прогрессивном ухудшении функции почек, но и СКФ для оценки степени тяжести ХБП и своевременного направления пациента к нефрологу. В нашей клинике пациентам, принимающим ПОАК, рекомендуемая частота оценки КК и, соответственно, СКФ определяется согласно рекомендациям по использованию ПОАК Европейской ассоциации аритмологов [22]. Исходно у всех пациентов перед назначением перорального антикоагулянта определяются СКФ и КК. При исходном КК >60 мл/мин и возрасте пациента <75 лет дальнейшее определение КК рекомендуется ежегодно (в возрасте ≥ 75 лет – не реже одного раза в 6 мес). При КК ≤ 60 мл/мин очередная дата определения КК рассчитывается по формуле: КК:10 [22].

Приход в клиническую практику ПОАК изменил парадигму АКТ для профилактики ИИ и системных эмболий при ФП. Удобство приема ПОАК, отсутствие необходимости регулярного контроля параметров свертывающей системы, эффективность и безопасность препаратов позволили существенно улучшить профилактику ИИ и системных эмболий при ФП и увеличить число пациентов, принимающих антикоагулянты. Наше исследование продемонстрировало увеличение за 5 лет (с января 2014 г. по январь 2019 г.) частоты приема пациентами антикоагулянтов на догоспитальном этапе с 11 до 58,1%, в стационаре – с 74,3 до 85,4%. В то же время по-прежнему сохраняется небольшой процент пациентов, принимающих для профилактики ИИ и системных эмболий АСК, хотя она, согласно современным национальным и международным рекомендациям, не показана. Самые пожилые, а соответственно, и самые уязвимые в плане ИИ пациенты порой не получают АКТ. Врач, не назначивший пациенту без достаточных на то оснований АКТ при ФП и мотивирующий отказ от назначения только преклонным возрастом пациента, сознательно подвергает его риску развития инвалидизирующего ИИ и преждевременной смерти. Применение у пациентов старших возрастных групп ПОАК позволяет надежно защитить их от ИИ без увеличения риска развития внутричерепных кровотечений [1].

В настоящее время большое число пациентов как на догоспитальном этапе, так и в стационаре принимают ПОАК. Частота назначения варфарина в стационаре снизилась с 58,6% в 2014 г. до 14,8% в 2019 г. Среди ПОАК лидирующая позиция как по частоте назначения в стационаре, так и по приему пациентами на догоспитальном этапе принадлежит ривароксану. Прежде всего, это обусловлено тем, что эффективность и безопасность ривароксана по сравнению с варфарином при ФП в исследовании ROCKET AF изучены в популяции пациентов с высоким риском развития ИИ и системных эмболий; эти пациенты по своим клиничес-

ким характеристикам максимально приближаются к реальной российской клинической практике. Так, средняя оценка риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS₂ в исследовании ROCKET AF составила 3,5 балла, у больных нашей популяции – 3,9 балла (расчет по шкале CHA₂DS₂-VASc). В связи с высокой вероятностью получить ожидаемый клинический эффект врачу комфортнее работать с препаратом, эффективность и безопасность которого изучены в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с риском исходов, сопоставимым с рисками курируемых им пациентов.

На выбор препарата не только врачами, но и пациентами, существенно влияют кратность его приема и простота схемы назначения. Среди зарегистрированных в Российской Федерации ПОАК только ривароксабан назначается один раз в сутки, что позволяет повысить приверженность к терапии, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Учитывая распространенность сочетанной патологии ФП и ХБП той или иной степени, которая в последние годы прогрессивно увеличивается не только в России, но и в целом в мире, при назначении АКТ такой категории больных важно ориентироваться на имеющуюся доказательную базу эффективности и безопасности препаратов [21]. Исследование ROCKET AF является единственным рандомизированным клиническим исследованием, в котором изучалась специальная «почечная» доза ПОАК при ФП. Дизайн исследования предусматривал назначение сниженной дозы ривароксабана (15 мг) пациентам с КК 49–30 мл/мин (пациенты с КК <30 мл/мин не включались в исследование) [11].

ФП и ХБП имеют тесную двунаправленную причинно-следственную связь. Дисфункция почек предрасполагает к развитию ФП. ФП ассоциируется с увеличением частоты нарушений функции почек и повышенным риском развития и прогрессирования ХБП вследствие гемодинамических нарушений кровоснабжения почек из-за низкого ударного объема во время коротких сердечных циклов [21]. Ухудшению фильтрационной функции почек на фоне ФП способствуют также тромбоемболии почечных артерий, которые не всегда дают клиническую симптоматику и могут быть недиагностированными. В большом когортном исследовании с участием пациентов с ХБП (n=206 229) наличие сопутствующей ФП сопровождалось увеличением риска развития терминальной стадии ХБП на 67% в течение среднего периода наблюдения 5 лет [23]. В проспективном исследовании CRIC выявлено трехкратное повышение риска развития терминальной стадии ХБП у пациентов с сочетанием ХБП и ФП в течение среднего периода наблюдения 5,9 года [24]. Учитывая распространенность ХБП III стадии (43,8%) в нашей популяции, наличие специальной «почечной»

дозы антикоагулянта, эффективность и безопасность которой изучены в крупном рандомизированном клиническом исследовании, представляется чрезвычайно важным.

При наблюдении за 70 пациентами с повторными госпитализациями в течение 4,5 лет мы обнаружили статистически менее значимое снижение СКФ в группе пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с варфарином, что полностью согласуется с результатами анализа post-hoc исследования RE-LY [25]. Системные эффекты варфарина не ограничиваются угнетением синтеза активных форм четырех факторов коагуляционного каскада (X, IX, VII, II). Варфарин нарушает функционирование всех витамин К-зависимых белков [26]. Одним из побочных эффектов варфарина является торможение витамин К-зависимого карбоксилирования регуляторных костных морфогенетических белков, таких как остеокальцин, матриксный Gla-протеин (MGP), Gla-богатый протеин (GRP). Эти белки в карбоксилированном состоянии образуют кальций-связывающие центры в костной ткани и обеспечивают захват кальция костной тканью. Одновременно белки MGP и GRP в карбоксилированном состоянии являются ингибиторами кальцификации гладкомышечных клеток. При дефиците витамина К нарушаются процессы карбоксилирования регуляторных костных белков, в результате чего усиливается кальцификация интимы и меди сосудов, в том числе почечных. Кальцификация небольших по своему диаметру почечных артерий приводит к ухудшению кровоснабжения почек и нарушению их фильтрационной функции. Процессы преобразования витамина К в человеческом организме сложны. Варфарин блокирует один из этапов превращения витамина К. Угнетая витамин К-эпоксидредуктазу, варфарин препятствует образованию в организме пациента биохимической формы витамина К, необходимой для синтеза факторов коагуляционного каскада и активации ингибиторов кальцификации гладкомышечных клеток. Ситуация усугубляется при наличии у пациента исходно низкого уровня витамина К. Установлено, что ХБП ассоциируется с дефицитом витамина К [27]. В связи с этим назначение варфарина коморбидному пациенту, страдающему ФП на фоне ХБП, может существенно ускорить процессы кальцификации сосудов и ухудшить фильтрационную функцию почек. ПОАК, напротив, не только не ускоряют процессы кальцификации почечных артерий, но и обладают гемостатическими сосудистыми протективными эффектами [26]. ПОАК ингибируют передачу сигнала через активируемые протеазами рецепторы тромбина (PAR1), отвечающие за коагуляцию, атерогенез и воспаление. Благодаря этому свойству ПОАК могут подавлять воспаление и процессы образования атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке.

Заключение

Внедрение прямых пероральных антикоагулянтов в клиническую практику способствовало увеличению числа пациентов, принимающих антикоагулянты для профилактики инсульта и системных эмболий при неклапанной фибрилляции предсердий и фибрилляции предсердий на фоне клапанных пороков сердца II типа по классификации ЕНРА. Среди назначаемых и принимаемых пациентами антикоагулянтов в настоящее время лидируют прямые пероральные антикоагулянты. Их широкая распространенность оправдана, их эффективность и безопасность по ряду параметров выше варфарина. Прямые пероральные антикоагулянты не оказывают негативного влияния на функцию почек. Темпы снижения скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии прямыми пероральными антикоагулянтами ниже, чем при терапии варфарином. Среди прямых пероральных антикоагулянтов самым часто назначаемым препаратом в России является ривароксабан – хорошо изученный в популяции коморбидных пациентов препарат, имеющий апробированную в рандомизированном клиническом исследовании специальную «почечную» дозу.

В нашем исследовании на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой по сравнению с варфарином получена тенденция к более низким темпам снижения скорости клубочковой фильтрации. Однако эти результаты не являются основанием назначать ацетилсалициловую кислоту пациентам, страдающим фибрилляцией предсердий. В настоящее время ацетилсалициловая кислота не показана для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий в связи с низкой эффективностью.

Благодарность

Авторы благодарят компанию «Байер» за спонсорскую помощь в публикации статьи, а также графического дизайнера Д. В. Новикова за помощь в подготовке статьи к публикации.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при научной поддержке компании «Байер».

Статья поступила 10.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologiia*. 2018;58(10):45–52. [Russian: Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2018;58(10):45–52]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10177
2. Panchenko E.P., Accetta G., Libis R.A., Miller O.N., Novikova T.N., Nagibovich O.A. Characteristics of Risk Factors and Prescribed Antithrombotic Therapy in Patients With Recent non-Valvular Atrial Fibrillation in the Russian Federation (According to the Results of the International Register GARFIELD-AF). *Kardiologiia*. 2017;57(4):38–44. [Russian: Панченко Е.П., Аксета Г., Либис Р.А., Миллер О.Н., Новикова Т.Н., Нагибович О.А. Характеристика факторов риска и назначаемой антитромботической терапии у пациентов с недавно возникшей неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF). *Кардиология*. 2017;57(4):38–44]
3. Radha B., Sayganov S.A., Gromiko T.Yu. Atrial fibrillation and myocardial infarction of inferior localization. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(1):46–52. [Russian: Радха Б., Сайганов С.А., Громько Т.Ю. Фибрилляция предсердий у больных с инфарктом миокарда нижней локализации. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2015;7(1):46–52]. DOI: 10.17816/mechnikov20157146-52
4. Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Yuzkov Yu.V. et al. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):146–54. [Russian: Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзков Ю.В. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):146–54]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154
5. 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
6. Novikova T.N. Stroke prevention in non-valvular form of atrial fibrillation. *Translational medicine*. 2014;2:5–12. [Russian: Новикова Т.Н. Профилактика инсульта при неклапанной форме фибрилляции предсердий. *Трансляционная медицина*. 2014;2:5–12]
7. Yavelov I.S. Main indications for peroral anticoagulants: how to choose an optimal drug. *Good Clinical Practice*. 2017;3:53–60. [Russian: Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат. *Качественная клиническая практика*. 2017;3:53–60]
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(12):857–67. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
9. Shubik Yu.V. Antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *New oral anticoagulants*. Medical Council. 2014;11:38–49. [Russian: Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Новые пероральные антикоагулянты. *Медицинский совет*. 2014;11:38–49]
10. 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
11. 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
12. 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

13. 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
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
15. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. -М.: VNOA;2017. - 702 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. - М.:ВНОА, 2017. - 702с. ISBN: 978-5-9500922-0-6 (Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>)]
16. 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
17. 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
18. Novikova N.A., Volovchenko A.N., Oldakovskiy V.I. Gastrointestinal complications of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;6(118):57–63. [Russian: Новикова Н.А., Воловченко А.Н., Олдаковский В.И. Гастроэнтерологические осложнения антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;6(118):57-63]
19. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., Jilenko A.V., Anikina O.S. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):116–23. [Russian: Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В., Аникина О.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):116-23]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123
20. Atakanova A.N., Kadyraliev J.K., Erlich A.D. Analysis of the frequency of using various anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real practice. *Eurasian heart journal*. 2017;4:110–3. [Russian: Атаканова А.Н., Кадыралиев Ж.К., Эрлих А.Д. Анализ частоты использования различных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;4:110-3]
21. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
22. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507. DOI: 10.1093/europace/euv309
23. Bansal N, Fan D, Hsu C, Ordóñez JD, Marcus GM, Go AS. Incident Atrial Fibrillation and Risk of End-Stage Renal Disease in Adults With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2013;127(5):569–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992
24. Bansal N, Xie D, Tao K, Chen J, Deo R, Horwitz E et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(7):1189–96. DOI: 10.2215/CJN.10921015
25. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(23):2481–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
26. van Gorp R, Schurgers L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538–57. DOI: 10.3390/nu7115479
27. Petkova N.Y., Petrova K.B., Bliznakova M.I., Paskalev D.N., Galunska B.T. The new face of vitamin K – more than blood clotting factor. *Nephrology*. 2018;22(1):29–37. [Russian: Петкова Н.И., Петрова К.Б., Близнакова М.И., Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т. Новый об-раз витамина К – больше, чем фактор свертывания крови. *Нефрология*. 2018;22(1):29-37]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37

Побожева И. А.^{1,2}, Разгильдина Н. Д.¹, Полякова Е. А.²,
Пантелеева А. А.^{1,2}, Беляева О. Д.², Нифонтов С. Е.², Галкина О. В.²,
Колодина Д. А.², Беркович О. А.², Баранова Е. И.², Пчелина С. Н.^{1,2}, Мирошникова В. В.¹

¹ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

² «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА АДИПОНЕКТИНА В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Цель	Определить экспрессию гена адипонектина (<i>ADIPOQ</i>) и содержание высокомолекулярной формы адипонектина (ВМАН) в эпикардиальной (ЭЖТ) и подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материалы и методы	Были исследованы парные образцы ЭЖТ и ПЖТ, сыворотки крови 74 пациентов с ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования, и 16 лиц без ИБС (группа сравнения). Уровень матричной РНК (мРНК) оценивали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для оценки уровня ВМАН в ЭЖТ и ПЖТ использовался метод вестерн-блоттинг. Концентрацию адипонектина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование с целью определения толщины ЭЖТ и коронароангиографию для определения тяжести коронарного атеросклероза.
Результаты	Концентрация адипонектина в сыворотке крови была ниже у пациентов с ИБС, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Уровень мРНК гена <i>ADIPOQ</i> , а также ВМАН в ПЖТ был ниже у пациентов с ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,020$ и $p = 0,003$ соответственно). Уровень ВМАН в ЭЖТ был ниже при толщине ЭЖТ более 8 мм по сравнению с этим показателем у пациентов с ИБС и толщиной ЭЖТ ≤ 8 мм ($p = 0,034$).
Заключение	Снижение концентрации антиатерогенного адипонектина сыворотки крови и снижение экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ПЖТ (мРНК, ВМАН) ассоциированы с ИБС.
Ключевые слова	Эпикардиальная жировая ткань; подкожная жировая ткань; экспрессия гена адипонектина; адипонектин; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Pobozheva I. A., Razgildina N. D., Polyakova E. A., Panteleeva A. A., Belyaeva O. D., Nifontov S. E. et al. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):62–69. [Russian: Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):62–69]
Автор для переписки	Побожева Ирина Александровна. E-mail: perhaps_to_be@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, характеризующееся нарушением кровоснабжения миокарда, которое развивается на фоне гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий.

К преобладающим типам жировой ткани млекопитающих относят белую и бурую жировую ткань. Большая часть жировой ткани человека представлена белой жировой тканью, которую, в свою очередь, делят на подкожную и висцеральную. Было показано, что региональное распределение белой жировой ткани является более сильным предиктором метаболических рисков для здоровья: накопление жира в висцеральной жировой ткани повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Исследования последних лет показывают,

что важную роль в развитии атеросклероза коронарных артерий и ИБС может играть такой тип висцеральной жировой ткани, как эпикардиальная (ЭЖТ) [1–5].

Согласно современным представлениям, жировая ткань, в частности ЭЖТ, является эндокринным органом, секретирующим гормоноподобные агенты – адипокины. Адипокины регулируют углеводный и липидный метаболизм, чувствительность тканей к инсулину, свертываемость крови и воспалительные реакции, при этом их действие может быть как системным, так и локальным. Исследование ЭЖТ представляет особый интерес вследствие ее анатомической близости к миокарду и коронарным артериям, а также потенциальной возможности оказывать местное воздействие на коронарное русло через паракринные механизмы [5–8].

Адипонектин является одним из важнейших адипокинов, секретируемых жировой тканью. Этот адипокин регулирует энергетический гомеостаз, участвуя в метаболизме жирных кислот и глюкозы, и обладает противовоспалительным и антиатерогенным эффектами [9, 10]. Адипонектин крови уменьшает сосудистое воспаление и препятствует проатеросклеротическим процессам, то есть адгезии моноцитов, трансформации макрофагов в пенистые клетки, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [11]. Низкие концентрации адипонектина в плазме крови отмечаются при ожирении, сахарном диабете 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваниях [12, 13].

Адипонектин циркулирует в крови в виде тримера, гексамера и мультимера. При этом мультимер, т.е. высокомолекулярный адипонектин (ВМАН), имеет наибольшую биологическую активность [14]. ВМАН стимулирует продукцию оксида азота II в клетках эндотелия, участвует в подавлении окислительного стресса и препятствует развитию воспаления. Низкий уровень ВМАН в плазме крови связан с инсулинорезистентностью и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Установлено, что высокий уровень ВМАН и соотношение ВМАН/общий адипонектин связаны с меньшим риском развития ИБС [16].

Следует отметить, что в настоящее время остается неясным – какой тип жировой ткани организма человека отвечает за пул адипонектина крови. Исходя из этого, исследования, посвященные оценке экспрессии гена *ADIPOQ* в различных типах жировой ткани, являются актуальными.

Исследования экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ при ожирении и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии остаются единичными в связи с трудностями получения материала. В двух исследованиях было обнаружено снижение уровня матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у лиц с метаболическим синдромом и ИБС [17, 18]. В исследовании G. Iacobellis с соавт. было установлено, что уровень общего адипонектина в ЭЖТ был ниже у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС [19]. Исследования уровня ВМАН как в ЭЖТ, так и в подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов с ИБС ранее не проводились.

В настоящем исследовании проведена оценка уровня мРНК гена *ADIPOQ* и ВМАН в парных образцах ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС и пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий (группа сравнения). Также у пациентов с ИБС изучены взаимосвязи измеряемых параметров с уровнем общего адипонектина в сыворотке крови, клиническими и эхокардиографическими (ЭхоКГ) характеристиками, а также выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Материалы и методы

Образцы ЭЖТ и ПЖТ, а также сыворотки периферической крови были получены от 74 пациентов с ИБС при выполнении операции коронарного шунтирования (35% женщин, 65% мужчин, средний возраст $61,8 \pm 8,5$ год). В группу сравнения были включены 16 пациентов, оперированных по поводу клапанных пороков сердца, без клинических признаков ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий (50% женщин и 50% мужчин, средний возраст $67,6 \pm 15,3$ лет). Всем обследованным с целью подтверждения и оценки выраженности атеросклероза коронарных артерий или для доказательства отсутствия их атеросклеротического поражения была выполнена коронароангиография. Толщину ЭЖТ измеряли методом эхокардиографии. Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension. Основные ЭхоКГ показатели оценивали фазированным матричным секторным датчиком M4S. «Золотым» стандартом оценки толщины ЭЖТ является компьютерная томография сердца и магнитно-резонансная томография [20, 21]. В то же время эти исследования характеризуются трудоемкостью выполнения, необходимостью наличия специально обученного персонала, высокой стоимостью и, в случае компьютерной томографии, лучевой нагрузкой для пациента, что существенно ограничивает возможность их широкого применения в клинической практике для оценки выраженности эпикардального ожирения [21]. Измерения ЭЖТ проводили в трех точках и оценивали толщину в миллиметрах: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в венечной борозде с дальнейшей оценкой среднего значения. Также у обследованных был проведен анализ показателей индекса массы тела и окружности талии. Все пациенты с ИБС получали терапию антиагрегантами, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/сартанами и статинами в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [22, 23].

Полученные образцы тканей замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до момента исследования. Образцы крови центрифугировали при 3000 об./мин в течение 20 мин с целью получения сыворотки крови. Далее в отдельные стерильные микропробирки отбирались образцы сыворотки и помещались в морозильную камеру на хранение при температуре -80°C до проведения эксперимента.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Тотальная РНК была выделена из биоптатов ЭЖТ и ПЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasyMiniKit (Qiagen, США). Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (кДНК) была получена методом обратной транскрипции с использованием набора Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США). Чистоту препарата РНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Biorad, США) по отношению поглощения при длинах волн 260 и 280 нм (критерий чистоты 2). Отсутствие деградации РНК было проверено с помощью электрофореза в 1% агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации).

Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПЖТ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США). Использовались разработанные в программе PrimerExpress праймеры и зонды, меченные различными флуорофорами («ДНК-синтез», Россия). Последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 1.

Амплификацию проводили в 30 мкл смеси, содержащей 2,5 мМ $MgCl_2$, 0,25 мМ каждого из dNTP, 0,2 мМ каждого праймера и 0,4 мМ зонда для гена *ADIPOQ*, 0,1 мМ каждого праймера и зонда для референсных генов, 50 нг кДНК, 2,5 единицы активности TaqM полимеразы и 3 мкл соответствующего 10X ПЦР буфера (АлкорБио, Россия) в следующем температурно-временном режиме: 1 цикл – 95°C, 15 мин – предварительная денатурация; плавление 95°C – 10 сек., отжиг 58°C – 20 сек., синтез 72°C – 10 сек; 40 циклов. Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены как минимум в трех повторах. Каждая плашка содержала контрольный образец, в качестве которого для всего цикла экспериментов использовалась пулированная кДНК жировой ткани, полученной от представителей группы сравнения, и отрицательный контроль (без матрицы) соответственно в трех повторах. Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* рассчитывали с использованием метода относительных измерений $\Delta\Delta C_t$ с модифи-

кацией для нескольких референсных генов и выражали в относительных единицах [24].

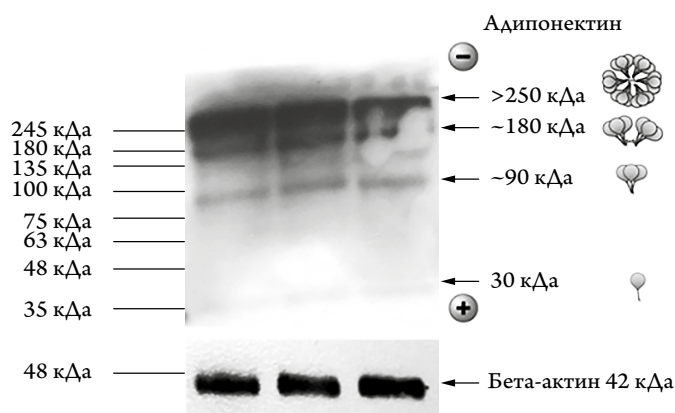
Уровень ВМАН в ЭЖТ и ПЖТ определяли методом вестерн-блот. Образцы жировой ткани лизировали в растворе (50 мМ Tris, pH 8,0, 150 мМ NaCl, 1% Triton X-100, 0,5% дезоксихолат натрия, 0,1% SDS), включающем ингибиторы протеаз (Roche, Швейцария). Количество общего белка определяли по методу Бредфорда на планшетном спектрофотометре BioRadxMark (США). Электрофорез выполнялся в условиях, необходимых для сохранения ВМАН: без добавления β -меркаптоэтанола в 4X буфер Лаемли (Biorad, США) и без кипячения образцов, чтобы избежать денатурации и распада комплексов с использованием камеры для вертикального электрофореза VE-2 (Helicon, Россия). В работе использовались первичные поликлональные антитела кролика к адипонектину (1:100; Almabion, Россия), β -актину (1:1000; NB600–503, NovusBiologicals, США) и вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (1:3000; ab6721, Abcam, Великобритания). Связанные с соответствующим белком на фрагментах мембраны вторичные антитела идентифицировали с использованием набора Amersham ECLTMPlusSystem (Amersham, Великобритания). Данные вестерн-блоттинга анализировали с помощью программы Image J (Версия 1.38a для Windows, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Содержание ВМАН нормировали к содержанию β -актина. Полосы ВМАН визуализировали на уровне выше 250 кДа (рис. 1).

Концентрацию общего адипонектина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor, Чехия) согласно инструкции производителя. Оптическая плотность оценивалась на планшетном спектрофотометре BioRad (США). Построение стандартной кривой проводили со стандартами из набора.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS 23.0. Соответствие данных нормальному распределению проверялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае соответствия данных нормальному распределению (большинство

Таблица 1. Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов

Ген	Прямой (F) и обратный (R) праймеры и TaqMan® зонды
<i>ADIPOQ</i> (целевой ген)	F: 5'- CCTGGTGAGAAGGGTGAGA - 3' R: 5'- GGTTTCACCGATGTCTCCCT - 3' 5' - (FAM) AGGAGATCCAGGTCTTATGGT (BHQ1) - 3'
<i>RPLPO</i> (референсный ген)	F: 5'- GATCAGGGACATGTTGCTGG - 3' R: 5'- GACTTCACATGGGGCAATGG - 3' 5' - (ROX) CAATAAGGTGGCAGCTGCTGC (BHQ2) - 3'
<i>ACTB</i> (референсный ген)	F: 5'- CGTGCTGCTGACCGAGG - 3' R: 5'- ACAGCCTGGATAGCAACGTAC - 3' 5' - (HEX) CCAACCGCGAGAGGATGACCCAGAT (BHQ1) - 3'

Рисунок 1. Пример вестерн-блота с обозначением форм адипонектина: мультимера, гексамера, тримера, мономера

Условия электрофореза: использовали 10% полиакриламидный гель, 1x трис-глициновый буфер, маркер молекулярного веса (ab116028, Абсат, Великобритания); температура +4° С.

клинических и биохимических характеристик пациентов) использовали t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены, соответственно, как средние значения $\pm$ стандартное отклонение, или медиана (мин – макс). Для анализа корреляции между количественными характеристиками пользовались методом Спирмена. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

Результаты

Характеристика обследуемых лиц представлена в таблице 2. Доля пациентов с множественным поражением коронарного русла среди пациентов с нормальным весом и пациентов с абдоминальным ожирением не различалась. Отсутствие значимых различий концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности

в сыворотке крови пациентов с ИБС и группы сравнения, по всей видимости, связано с применением пациентами с ИБС гиполипидемических препаратов.

Концентрация адипонектина в сыворотке крови, а также уровни экспрессии гена *ADIPOQ* и уровень ВМАН в ЭЖТ и ПЖТ в исследуемых группах представлены в таблице 3. Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ИБС была ниже, чем содержание общего адипонектина в сыворотке крови у лиц группы сравнения ($p < 0,001$). Была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови и индексом массы тела среди всех обследованных ($r = -0,419$, $p < 0,01$).

Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ не отличался от уровня его экспрессии в ПЖТ ($p = 0,6$), в то время как уровень ВМАН был выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ ($p < 0,001$). Уровень мРНК гена *ADIPOQ* и относительный уровень ВМАН в ПЖТ у пациентов с ИБС были ниже, чем в ПЖТ лиц группы сравнения ($p = 0,020$ и $p = 0,003$ соответственно) (табл. 3). Не выявлено статистически значимых различий в экспрессии гена *ADIPOQ*, а также в уровне ВМАН в ЭЖТ у лиц с ИБС и группы сравнения.

В подгруппах пациентов в зависимости от степени поражения коронарных артерий, а также в зависимости от наличия избыточного веса или ожирения, различий в концентрации общего адипонектина в сыворотке крови и содержания мРНК и ВМАН в ЭЖТ и ПЖТ не выявлено. Мы предположили, что содержание мРНК и ВМАН в ЭЖТ может зависеть от степени эпикардального ожирения. Так как прямой взаимосвязи толщины ЭЖТ с измеряемыми параметрами в данном исследовании не обнаружено, а референсные значения толщины ЭЖТ не установ-

Таблица 2. Клинические и биохимические характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца и группы сравнения

Показатель	Группа пациентов с ИБС, n=74	Группа сравнения, n=16	p
Возраст, лет	61,8 $\pm$ 8,5	60,5 $\pm$ 13,0	нз
Пол			
Мужчины	55	8	–
Женщины	19	8	–
ИМТ, кг/м ²	28,5 $\pm$ 4,2	25,5 $\pm$ 4,0	нз
ОТ, см	98,0 $\pm$ 9,2	86,4 $\pm$ 14,1	нз
Толщина ЭЖТ, мм	6,5 $\pm$ 2,5	5,3 $\pm$ 1,9	нз
Абдоминальное ожирение, N (%)	35 (47)	7 (43)	
Количество пораженных коронарных артерий			
1–2	27	0	–
3 и более	47	0	–
ОХС, ммоль/л	4,8 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 1,0	нз
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,7–2,4)	1,1 (0,5–1,8)	нз
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 $\pm$ 1,4	2,8 $\pm$ 0,5	нз
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,4–5,1)	1,1 (0,4–3,8)	0,048

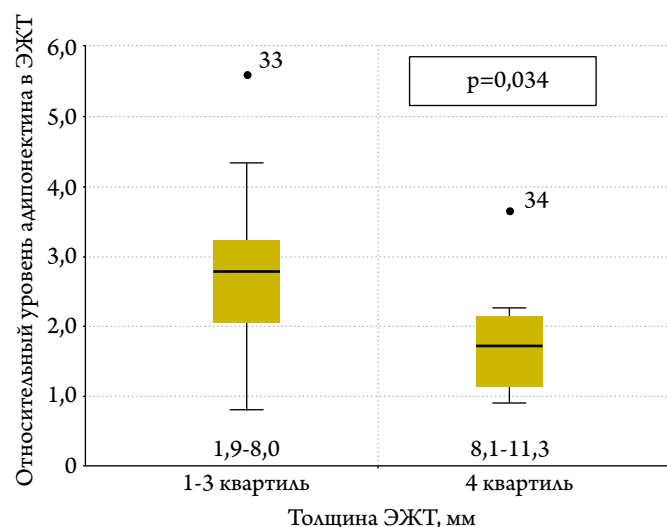
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – обхват талии, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, p – уровень статистической значимости, нз – не выявлено статистически значимых различий.

Таблица 3. Концентрация адипонектина в сыворотке крови, относительные уровни экспрессии гена *ADIPOQ* и относительные уровни высокомолекулярного адипонектина в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с ИБС, медиана (мин-макс)	Группа сравнения, медиана (мин-макс)	p*
Концентрация адипонектина в сыворотке крови (нг/мл)	22,10 (6,00–54,00)	29,60 (7,00–79,00)	0,001
ЭЖТ			
мРНК <i>ADIPOQ</i>	0,31 (0,01–5,61)	0,16 (0,02–3,18)	нз
ВМАН	2,35 (0,80–5,61)	1,93 (0,75–4,34)	нз
ПЖТ			
мРНК <i>ADIPOQ</i>	0,27 (0,01–7,34)	0,74 (0,27–8,25)	0,020
ВМАН	0,77 (0,31–2,41)	1,10 (0,70–2,40)	0,003

ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ВМАН – относительный уровень высокомолекулярного адипонектина, p – уровень статистической значимости, нз – не выявлено статистически значимых различий, мРНК *ADIPOQ* – относительный уровень экспрессии матричной РНК гена *ADIPOQ*. * – U-критерий Манна-Уитни.

Рисунок 2. Относительный уровень высокомолекулярного адипонектина в эпикардиальной жировой ткани у обследованных пациентов в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани



лены, нами проведен сравнительный анализ содержания мРНК и ВМАН в ЭЖТ на основании разделения на квартили по толщине ЭЖТ (1,9–4,4 мм – 1 квартиль, 4,5–8,0 мм – 2–3 квартили, 8,1–11,3 мм – 4 квартиль). Было выявлено более низкое значение уровня ВМАН в ЭЖТ в подгруппе пациентов с толщиной ЭЖТ более 8 мм, чем у пациентов с толщиной ЭЖТ ≤ 8 мм (рис. 2).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей экспрессии гена *ADIPOQ* и содержания биологически активной мультимерной формы адипонектина в ЭЖТ и ПЖТ при ИБС. Оценка относительного уровня ВМАН в парных образцах ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС была проведена впервые.

Согласно результатам проспективного исследования Т. Pischon с соавт., низкая концентрация адипонектина в плазме периферической крови ассоциирована с разви-

тием ИБС и с более высоким риском инфаркта миокарда у мужчин [16]. Наше исследование показало, что концентрация общего адипонектина в сыворотке крови выше у представителей группы сравнения, то есть у обследованных без клинически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем у пациентов с ИБС. С другой стороны, поскольку ВМАН считается биологически активной формой адипонектина [14], именно он может отвечать за антиатерогенный эффект адипонектина. Было показано, что низкий уровень ВМАН в сыворотке крови ассоциирован с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как курение, ожирение, и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности [25, 26]. Напротив, при повышении уровня ВМАН наблюдалось снижение частоты субклинического атеросклероза [27].

Нами показано, что у пациентов с ИБС относительный уровень ВМАН в ПЖТ, как и уровень мРНК гена *ADIPOQ* был ниже, чем в группе сравнения. Однако не было обнаружено корреляции между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* и уровнем ВМАН в ПЖТ. Ранее в исследовании М. I. Jonas с соавт. был показан более низкий уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ (мРНК, белок) у пациентов с ожирением по сравнению с этим показателем в группе сравнения [28]. Аналогичные данные о сниженной экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ у женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с экспрессией данного гена у женщин с нормальным весом получены нами и другими исследователями ранее [29, 30]. Сниженная экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ была также выявлена ранее у пациентов с диабетом [31]. В нашем исследовании не было выявлено различий в экспрессии гена *ADIPOQ* в зависимости от степени ожирения. Снижение экспрессии и содержания адипонектина в ПЖТ может быть ассоциировано с наличием ИБС вне зависимости от ожирения.

Нами не было получено статистически значимых различий в экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у лиц с ИБС

и у обследованных контрольной группы без признаков коронарного атеросклероза. Данные об экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ на фоне сердечно-сосудистой патологии носят противоречивый характер. Ранее было показано, что уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у пациентов с ИБС снижен, и значение этого показателя отрицательно коррелировало с увеличением числа артерий, пораженных атеросклерозом [32]. Кроме того, по данным литературы, ранее был выявлен более низкий уровень мРНК *ADIPOQ* в ЭЖТ у пациентов с ИБС и сахарным диабетом по сравнению со значением этого показателя в группе сравнения [17, 18, 31]. В нашем исследовании различий в концентрации общего адипонектина в сыворотке крови и уровне экспрессии гена *ADIPOQ* (мРНК, ВМАН) в ПЖТ и ЭЖТ в зависимости от степени поражения коронарных артерий выявлено не было. Аналогично полученным нами данным, ранее было показано, что уровень мРНК *ADIPOQ* в ЭЖТ не отличался в группе пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения коронарных артерий [17].

Ранее нами и другими авторами было показано, что экспрессия гена *ADIPOQ* выше в ПЖТ, чем в висцеральной [30, 33]. ЭЖТ является разновидностью висцеральной жировой ткани и непосредственно прилегает к миокарду и коронарным артериям [5]. По данным нашего исследования, уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ был сопоставим с таковым в ПЖТ, что согласуется с результатами исследования Y. Du с соавт., в котором также не было получено статистически значимых различий в экспрессии гена *ADIPOQ* между ЭЖТ и ПЖТ у объединенных групп [17]. В нашем исследовании выявлено большее содержание ВМАН в ЭЖТ по сравнению с ПЖТ. Учитывая, что адипокины ЭЖТ могут быть локально вовлечены в регуляцию воспалительных и атерогенных процессов в стенках коронарных артерий, адипонектин ЭЖТ оказывает местный противовоспалительный и сосудопротективный эффекты [32, 34, 35].

С другой стороны, содержание ВМАН в ЭЖТ у пациентов с ИБС статистически значимо не отличалось от группы сравнения. Отсутствие различий между исследуемыми группами может быть связано с тем, что толщина ЭЖТ у представителей контрольной группы была сопоставима с таковой у пациентов с ИБС. В то время как уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ не коррелировал с толщиной ЭЖТ, нами выявлены низкие уровни ВМАН в ЭЖТ при значениях толщины ЭЖТ более 8 мм. Ряд данных указывает на существование корреляционной связи между развитием ИБС и толщиной ЭЖТ [36, 37]. Согласно данным мета-анализа, толщина ЭЖТ, установленная методом ЭхоКГ, выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС [38]. По данным нескольких исследований, толщина ЭЖТ >7 мм была связана с субклиниче-

ским атеросклерозом [39] и ИБС у женщин [40]. Также показано, что у пациентов с толщиной ЭЖТ >6 мм в пожилом возрасте возрастает риск развития ИБС вне зависимости от пола [41]. В исследовании С. Lu с соавт. на 500 пациентах было показана ассоциация 4-го квартиля (объем ЭЖТ >216,15 см³) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, такими как инфаркт миокарда и смерть [42]. Согласно исследованию L. E. Sadea с соавт., толщина ЭЖТ может быть предиктором снижения резерва коронарного кровотока у женщин [43]. Таким образом, представляется целесообразным оценка ряда потенциальных факторов риска ИБС в подгруппах пациентов, разделенных по толщине ЭЖТ. Выявленное более низкое значение уровня ВМАН в ЭЖТ в подгруппе обследованных с толщиной ЭЖТ более 8 мм по сравнению с подгруппой с толщиной ЭЖТ ≤8 мм может быть связано с нарушением процесса мультимеризации адипонектина при разрастании ЭЖТ. В частности мультимеризация адипонектина в адипоцитах может быть затруднена вследствие стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного ожирением [44]. Также снижение содержания адипонектина может наблюдаться на фоне повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов при разрастании ЭЖТ [32].

Наше исследование имеет некоторые ограничения: малочисленность группы сравнения и сопоставимая толщина ЭЖТ в исследуемых группах, связанные с трудностью забора образцов ЭЖТ у лиц, не страдающих ИБС и не нуждающихся в проведении коронарного шунтирования.

Заключение

В данной работе проведено сопоставление экспрессии адипонектина (мРНК, ВМАН) в ПЖТ и ЭЖТ у пациентов с ИБС и в группе сравнения. Полученные данные показали сравнимую относительную экспрессию гена *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПЖТ и позволили предположить, что уровень ВМАН в ЭЖТ может быть ассоциирован с толщиной эпикардального жира.

У пациентов с ИБС концентрация общего адипонектина в сыворотке крови, а также уровень мРНК гена *ADIPOQ* и уровень ВМАН в ПЖТ ниже, чем у обследованных без признаков клинически значимого атеросклероза коронарных артерий.

Полученные данные позволяют предположить влияние экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ на развитие ИБС.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-315-00382).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 12.03.19

- W-hite U, Ravussin E. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease. *Diabetologia*. 2019;62(1):17–23. DOI: 10.1007/s00125-018-4732-x
- Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Current Opinion in Pharmacology*. 2016;27:13–8. DOI: 10.1016/j.coph.2016.01.004
- Iwasaki K, Urabe N, Kitagawa A, Nagao T. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(2):301–9. DOI: 10.1007/s10554-017-1227-7
- Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of Medical Science*. 2017;13(4):864–74. DOI: 10.5114/aoms.2016.63259
- Chistiakov DA, Grechko AV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Orekhov AN. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology. *Atherosclerosis*. 2017;263:361–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.017
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(10):536–43. DOI: 10.1038/ncpcardio0319
- Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Comprehensive Physiology*. 2017;7(3):1051–82. DOI: 10.1002/cphy.c160034
- Douglass E, Greif S, Frishman WH. Epicardial Fat: Pathophysiology and Clinical Significance. *Cardiology in Review*. 2017;25(5):230–5. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000153
- Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006;57(Suppl 6):103–13. PMID: 17228091
- Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: Anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*. 2012;94(10):2143–9. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.06.030
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(1):134–41. PMID: 11752030
- Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M et al. Adiponectin Reduces Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2002;106(22):2767–70. DOI: 10.1161/01.CIR.0000042707.50032.19
- Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179–88. DOI: 10.1001/jama.2009.976
- Rutkowski JM, Scherer PE. Isolation and Quantitation of Adiponectin Higher Order Complexes. *Methods in Enzymology*. 2014;537:243–59. DOI: 10.1016/B978-0-12-411619-1.00013-6
- Belyaeva O.D., Brovin D.L., Berezina A.V., Karonova T.L., Chubenko E.A., Berkovich O.A., et al. Total and high-molecular weight adiponectin level in hypertensive women with abdominal obesity. *Arterial Hypertension*. 2014;20(5):442–9. [Russian: Беляева О.Д., Бровин Д.Л., Березина А.В., Каронова Т.Л., Чубенко Е.А., Беркович О.А. и др. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):442–9]
- Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM et al. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):322–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.011
- Du Y, Ji Q, Cai L, Huang F, Lai Y, Liu Y et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):90. DOI: 10.1186/s12933-016-0406-5
- Gormez S, Demirkan A, Atalar F, Caynak B, Erdim R, Sozer V et al. Adipose Tissue Gene Expression of Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- α and Leptin in Metabolic Syndrome Patients with Coronary Artery Disease. *Internal Medicine*. 2011;50(8):805–10. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4753
- Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29(6):251–5. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.11.002
- Norlén A, Alvéén J, Molnar D, Enqvist O, Norrlund RR, Brandberg J et al. Automatic pericardium segmentation and quantification of epicardial fat from computed tomography angiography. *Journal of Medical Imaging*. 2016;3(3):034003. DOI: 10.1117/1.JMI.3.3.034003
- Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiography assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(4):81–7. [Russian: Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(4):81–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87
- Bokeria L. A., Aronov D. M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics*. 2016;7(3–4):5–71. [Russian: Бокерия Л. А., Аронов Д. М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3–4):5–71]
- 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
- Miroshnikova V.V., Panteleeva A.A., Bazhenova E.A., Demina E.P., Usenko T.S., Nikolaev M.A. et al. Regulation of ABCA1 and ABCG1 gene expression in the intraabdominal adipose tissue. *Biomedical Chemistry*. 2016;62(3):283–9. [Russian: Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Баженова Е.А., Демина Е.П., Усенко Т.С., Николаев М.А. и др. Регуляция экспрессии генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в интраабдоминальной жировой ткани. *Биомедицинская химия*. 2016;62(3):283–9]. DOI: 10.18097/PBMC20166203283
- Ogorodnikova AD, Wassertheil-Smoller S, Mancuso P, Sowers MR, Rajpathak SN, Allison MA et al. High-Molecular-Weight Adiponectin and Incident Ischemic Stroke in Postmenopausal Women: A Women's Health Initiative Study. *Stroke*. 2010;41(7):1376–81. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576546
- Brovin D.L., Belyaeva O.D., Pchelina S.N., Berezina A.V., Karonova T.L., Bazhenova E.A. et al. Common Carotid Intima-Media Thickness, Levels of Total and High-Molecular Weight Adiponectin in Women With Abdominal Obesity. *Kardiologiya*. 2018;58(6):29–36. [Russian: Бровин Д.Л., Беляева О.Д., Пчелина С.Н., Березина А.В., Каронова Т.Л., Баженова Е.А. и др. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением. *Кардиология*. 2018;58(6):29–36]. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10122
- Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Djousse L, Zieman SJ, Mukamal KJ et al. Total and High-Molecular-Weight Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(1):255–63. DOI: 10.1210/jc.2012-2103
- Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Domienik-Karłowicz J et al. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(1):95. DOI: 10.1186/s13098-017-0293-2
- Sadashiv, Tiwari S, Paul BN, Kumar S, Chandra A, Dhananjai S et al. Adiponectin mRNA in adipose tissue and its association with metabolic risk factors in postmenopausal obese women. *Hormones*. 2013;12(1):119–27. DOI: 10.1007/BF03401293

30. Razgildina N.D., Brovin D.L., Pobozheva I.A., Panteleeva A.A., Miroshnikova V.V., Belyaeva O.D. et al. Adiponectine gene expression in subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue in women with varying degrees of obesity. *Tsitologiya*. 2018;60(7):531–5. [Russian: Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожьева И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Беляева О.Д. и др. Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения. *Цитология*. 2018;60(7):531–5]. DOI: 10.31116/tsitol.2018.07.08
31. Bambace C, Sepe A, Zoico E, Telesca M, Oliosio D, Venturi S et al. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes. *Heart and Vessels*. 2014;29(1):42–8. DOI: 10.1007/s00380-012-0315-9
32. Eiras S, Teixeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*. 2008;43(2):174–80. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.05.006
33. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004;219(1–2):9–15. DOI: 10.1016/j.mce.2004.03.002
34. Iacobellis G, Tiziana di Gioia C, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V et al. Epicardial Adipose Tissue Adiponectin Expression is Related to Intracoronary Adiponectin Levels. *Hormone and Metabolic Research*. 2009;41(03):227–31. DOI: 10.1055/s-0028-1100412
35. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2016;118(11):1786–807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885
36. Tachibana M, Miyoshi T, Osawa K, Toh N, Oe H, Nakamura K et al. Measurement of epicardial fat thickness by transthoracic echocardiography for predicting high-risk coronary artery plaques. *Heart and Vessels*. 2016;31(11):1758–66. DOI: 10.1007/s00380-016-0802-5
37. Fuller B, Garland J, Anne S, Beh R, McNevin D, Tse R. Increased Epicardial Fat Thickness in Sudden Death From Stable Coronary Artery Atherosclerosis: The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 2017;38(2):162–6. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000310
38. Ansari MA, Mohebbati M, Poursadegh F, Foroughian M, Sepehri Shamloo A. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician*. 2018;10(9):7249–58. DOI: 10.19082/7249
39. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(3):211–7. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.05.002
40. Chu C-Y, Lee W-H, Hsu P-C, Lee M-K, Lee H-H, Chiu C-A et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: *Medicine*. 2016;95(11):e2874. DOI: 10.1097/MD.0000000000002874
41. Lu C, Jia H, Wang Z. Association between epicardial adipose tissue and adverse outcomes in coronary heart disease patients with percutaneous coronary intervention. *Bioscience Reports*. 2019;39(5):BSR20182278. DOI: 10.1042/BSR20182278
42. Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H, Özbiçer S, Hayran M, Haberal A et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):580–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.038
43. Liu M, Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28(1):25–31. DOI: 10.1016/j.beem.2013.06.003
44. Toczylowski K, Hirnle T, Harasiuk D, Zabielski P, Lewczuk A, Dmistruk I et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):310. DOI: 10.1186/s12967-019-2060-7

Коновалова Т. В., Перепеч Н. Б.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Цель	Разработка метода прогнозирования желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) на основании результатов эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования.
Материалы и методы	На первом этапе в исследование был включен 121 пациент кардиологического отделения Городской клинической больницы №31 г. Санкт-Петербурга (группа расчета) с симптомами и клиническими признаками СНсФВ (медиана возраста 62 года). Для проверки точности полученной формулы была сформирована группа контроля, в которую вошли 42 больных СНсФВ (медиана возраста 59 лет). Всем пациентам были выполнены ЭхоКГ в покое и холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Применялась классификация ЖЭ В. Lown и М. Wolf (1971) в модификации М. Ryan (1975). Результаты оценки определялись по максимально значимой зарегистрированной градации. ЖЭ III градации и выше рассматривали как ЖЭ высоких градаций.
Результаты	С помощью логистического регрессионного анализа данных пациентов из группы расчета была построена статистическая модель для прогнозирования вероятности возникновения ЖЭ высоких градаций у больных с СНсФВ в зависимости от наличия факторов риска (ЭхоКГ критериев) и разработана соответствующая формула. Согласно полученным данным, наибольший вклад в модель вносят: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p=0,007$; Wald=7,44), индекс конечно-диастолического объема (ИКДО) ($p=0,044$; Wald=4,13) и степень диастолической дисфункции (ДД) ($p<0,0001$; Wald=19,90). Для проверки точности формулы проведен анализ в группе контроля. По итогам обоих этапов, получены следующие значения: чувствительность метода для группы расчета составила 77,8%, специфичность – 82,4%, точность – 81,0%; для группы контроля – 81,8%, 70% и 76,2% соответственно; для обеих групп вместе – 79,3%, 80,0% и 79,8% соответственно. При проведении ROC-анализа полученной модели прогнозирования площадь под ROC-кривой (AUC) для группы расчета составила 0,852 (95% ДИ: 0,776-0,910; $p<0,0001$), для группы контроля – 0,818 (95% ДИ: 0,669-0,920; $p<0,0001$), для обеих групп вместе – 0,855 (95% ДИ: 0,792-0,905; $p<0,0001$), что свидетельствует о хорошем качестве модели прогнозирования.
Заключение	ЭхоКГ предикторами возникновения ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ являются степень ДД, ИКДО и толщина МЖП. Разработанный метод прогнозирования ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ с использованием выведенной формулы имеет высокие чувствительность, специфичность и точность.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; внезапная сердечная смерть; нарушения ритма сердца; желудочковая экстрасистолия; прогнозирование
Для цитирования	Konovallava T. V., Perepech N. B. The method for prediction of high-grade premature ventricular contractions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):70–76. [Russian: Коновалова Т. В., Перепеч Н. Б. Способ прогнозирования желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):70–76]
Автор для переписки	Коновалова Татьяна Витальевна. E-mail: nekrasova_t13@mail.ru

Половина пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), превышающую 50% [1, 2]. Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) и различных групп современных фармакологических препаратов привело к увеличению выживаемости пациентов с ХСН и сниженной ФВ

ЛЖ, тогда как прогноз больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) не претерпел значительных изменений в отсутствие исследований, демонстрирующих положительное влияние терапевтических воздействий на смертность [3]. Согласно результатам мета-анализов проспективных исследований, в течение 4-летнего периода наблюдения умирает до 32,1% пациентов с наличием данного патологического синдрома [4].

Стратификация риска внезапной сердечной смерти (ВСС), являющейся причиной фатального исхода каждого 4-го пациента с СНсФВ, по-прежнему остается актуальным вопросом [5–7]. Ведущая роль жизнеугрожающих ЖА в генезе смертей пациентов со сниженной ФВ хорошо известна [8, 9], однако механизмы развития ВСС у больных с СНсФВ недостаточно изучены [10]. Имеются лишь данные экспериментальных исследований, подтверждающие наличие ассоциации между ВСС и ЖА при СНсФВ [11]. Клиническое подтверждение превалирования данного механизма ВСС ожидается получить после завершения продолжающегося исследования VIP-HF (Ventricular Tachyarrhythmia Detection by Implantable Loop Recording in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; NCT01989299), выполняемого с применением имплантируемых петлевых регистраторов с целью изучения частоты ЖА у пациентов с СНсФВ и высоким риском развития аритмической смерти.

Наличие диастолической дисфункции (ДД) и морфологических изменений левых камер сердца, сопровождающих СНсФВ, создает предпосылки для развития нарушений сердечного ритма. Фиброз и гипертрофия ЛЖ, обуславливающие формирование ДД, приводят к электрическому ремоделированию миокарда и, как следствие, к появлению ЖА [12]. Наличие гипертрофии ЛЖ, дилатации полости ЛЖ и его ДД ассоциируются с более частым возникновением ЖА и более высокими грациями желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) [13–15]. Результаты многочисленных исследований доказали, что прогностическая значимость ЖЭ высоких граций по классификации B. Lown и M. Wolf (1971) в модификации M. Ryan (1975) (полиморфной, парной ЖЭ и неустойчивых эпизодов желудочковой тахикардии) велика как у пациентов без структурных изменений сердца, так и у пациентов с гипертрофией ЛЖ и ХСН. Наличие этих вариантов ЖА ассоциируется с более высокой частотой госпитализаций и риском смерти, возникновением или ухудшением течения ХСН [16–18].

Проведение холтеровского мониторингирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) у пациентов с ХСН, в том числе с сохраненной ФВ, для выявления прогностически неблагоприятных вариантов ЖА рекомендуется только при наличии сердцебиений или иных симптомов, предположительно связанных с аритмиями. Однако зачастую нарушения ритма не сопровождаются клинически выраженной симптоматикой. В отличие от ХМ ЭКГ эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование должно проводиться всем больным с ХСН для оценки структуры и функции сердца (класс рекомендаций 1, уровень доказанности C) [19]. Помимо определения структурно-функциональных характеристик сердца, ЭхоКГ позволяет выявить

предикторы возникновения ЖЭ высоких граций. Таким образом, результаты ЭхоКГ исследования пациентов с СНсФВ могут служить основой для формирования группы больных с высоким риском ВСС, нуждающихся в тщательном наблюдении, проведении ХМ ЭКГ, применении других методов дополнительного обследования и, возможно, назначении антиаритмической терапии.

Цель исследования

Разработка метода прогнозирования ЖЭ высоких граций у пациентов с СНсФВ на основании результатов ЭхоКГ исследования.

Материалы и методы

На первом этапе в одномоментное (поперечное) исследование был включен 121 пациент (группа расчета) с клиническими симптомами и признаками СНсФВ, в том числе 96 (79,3%) женщин и 25 (20,7%) мужчин, медиана возраста составила 62 (58; 69) года. В дальнейшем для проверки точности полученной формулы была сформирована группа контроля, в которую вошли 42 больных СНсФВ, в том числе 33 (78,6%) женщины и 9 (21,4%) мужчин (медиана возраста – 59 лет). Отбор пациентов для включения в исследование осуществлялся во время их планового стационарного лечения в кардиологическом отделении Городской клинической больницы №31 г. Санкт-Петербурга. Диагноз СНсФВ устанавливался согласно российским национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ [19]. В качестве критерия сохраненной ФВ принимались значения этого показателя, составляющие не менее 50% при определении по методу Simpson. Критериями исключения являлись: наличие постоянной и персистирующей форм фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда в анамнезе, гемодинамически значимых пороков клапанов сердца (степень выраженности от умеренной и выше), хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнялись тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) с целью определения функционального класса (ФК) ХСН, ЭхоКГ и односуточное ХМ ЭКГ.

Эхокардиография в покое проводилась на аппарате Vivid 4 (General Electric, США). Все измерения и расчеты были выполнены в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) и Американского эхокардиографического общества (American Society of Echocardiography, ASE) [20, 21]. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле «площадь-длина». Рассчитывали индексы массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), объема левого

предсердия (ИОЛП) и конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) считали равным сумме максимального градиента трикуспидальной регургитации в постоянно-волновом доплеровском режиме и значению давления в правом предсердии, которое определяли по диаметру нижней полой вены и степени ее коллабироваия. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в импульсно-волновом режиме измеряли показатели трансмитрального кровотока: пиковые скорости раннего (Е), позднего (А) диастолического наполнения и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), рассчитывали отношение Е/А в покое. При помощи тканевого доплеровского исследования были оценены скорости движения перегородочной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (Е'), рассчитывалось отношение Е/Е'. Нарушение диастолической функции диагностировали при наличии снижения перегородочной и латеральной скоростей Е' до значений менее 8 и 10 см/с соответственно и увеличении рассчитанного ИОЛП до 34 мл/м² и более. При отсутствии этих изменений констатировали наличие нормальной диастолической функции ЛЖ и степень ДД оценивали как нулевую. При наличии ДД для определения ее степени применяли следующие критерии: ДД I степени – снижение отношения Е/А менее 0,8 и удлинение DT более 200 мс; ДД II степени – отношение Е/А более 0,8, но менее 2, отношение Е/Е' более 8; ДД 3 степени – Е/А более 2 в сочетании с укорочением DT до значений менее 160 мс.

Носимые аппараты «КАРДИОТЕХНИКА-04–8 (М)» (ИНКАРТ, Россия) были использованы для выполнения ХМ ЭКГ. Для оценки выявляемых ЖА применялась классификация ЖЭ В. Lown и М. Wolf (1971) в модификации М. Ryan (1975): 0 градация – отсутствие ЖЭ за 24 часа мониторингового наблюдения; I градация – менее 30 ЖЭ за любой час мониторингования; II градация – более 30 ЖЭ за любой час мониторингования; III градация – полиморфные ЖЭ; IVa градация – парные монотормфные ЖЭ; IVб градация – парные полиморфные ЖЭ; V градация – неустойчивые эпизоды ЖТ – три или более подряд ЖЭ с частотой более 100 в 1 минуту. Результаты оценки определялись по максимально значимой зарегистрированной градации. При наличии ЖЭ III градации и выше констатировали ЖЭ высоких градаций.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft, США). Характеристика объектов исследования осуществлялась с помощью методов описательной статистики. Полученные результаты представлены в ви-

де среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, а в случаях распределения, отличного от нормального, в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля) – Me (LQ; UQ). Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами, в зависимости от параметров распределения, использовались t-критерий Стьюдента при наличии нормального распределения и тест Манна-Уитни (для двух групп) при распределении, отличном от нормального. Для оценки статистической значимости относительных показателей анализ таблиц сопряженности проводился с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью моделирования взаимосвязи параметров ЭхоКГ и случаев возникновения ЖЭ высоких градаций проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Относительный вклад отдельных признаков в развитие ЖЭ высоких градаций выражался величиной статистики Вальда. При оценке уравнения регрессии применялся метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза вероятности регистрации ЖЭ высоких градаций на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (показатель «точность»). Были рассчитаны чувствительность и специфичность полученной модели.

Результаты

Пациенты группы расчета были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ЖЭ высоких градаций. В 1-ю подгруппу вошли 85 (70,2%) пациентов без ЖЭ высоких градаций. 2-ю подгруппу составили 36 (29,8%) пациентов с ЖЭ высоких градаций.

Согласно данным, представленным в таблице 1, подгруппы пациентов с наличием и отсутствием ЖЭ высоких градаций были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Пациенты 2-й подгруппы были несколько старше пациентов 1-й подгруппы, имели худшие результаты ТШХ и более высокий ФК ХСН. Однако указанные различия не были статистически достоверны. Проводимая пациентам двух сравниваемых подгрупп фармакотерапия была сопоставима.

По результатам ЭхоКГ, у пациентов с наличием ЖЭ высоких градаций были выявлены более высокие значения ряда показателей в сравнении с больными без ЖЭ высоких градаций (табл. 2): КДО, ИКДО, толщины

Таблица 1. Основные клинико-функциональные характеристики пациентов группы расчета и группы контроля

Показатель	Группа расчета				Группа контроля, n=42	p ₂
	Подгруппа 1, n=85	Подгруппа 2, n=36	p ₁	Всего, n=121		
Возраст, лет	62 (58; 66)	66 (59; 73)	0,19	62 (58; 69)	59 (55; 67)	0,19
Женский пол, n (%)	68 (80)	28 (77,8)	0,78	96 (79,3)	33 (78,6)	0,92
ИБС, n (%)	45 (52,9)	20 (55,6)	0,79	65 (53,7)	19 (45,2)	0,34
ГБ, n (%)	85 (100)	36 (100)	1,00	121 (100)	42 (100)	1,00
ИМТ, кг/м ²	31,8±5,1	31,2±5,5	0,56	31,6±5,2	31,8±4,5	0,81
ФК ХСН по NYHA, класс	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,08	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,28
ТШХ, м	440,6±70,2	423,7±95,5	0,28	435,5±78,6	422,4±59,0	0,32
Наличие жалоб на перебои в работе сердца, n (%)	46 (54,1)	23 (63,9)	0,32	69 (57,0)	23 (54,8)	0,80
ФВ ЛЖ, %	62,9±3,3	62,8±3,8	0,93	62,9±3,4	62,9±3,0	0,96

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; p₁ – различия между подгруппами 1 и 2; p₂ – различия между группой расчета и группой контроля.

Рисунок 1. Анализ ROC-кривой, группа расчета. AUC=0,852

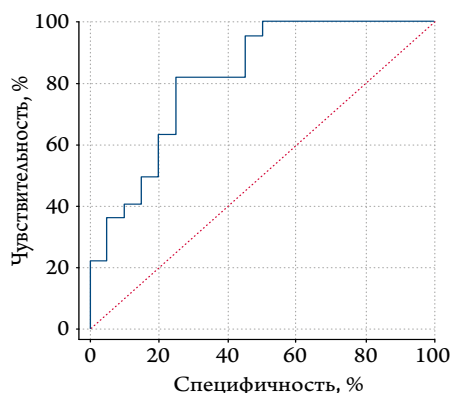


Рисунок 2. Анализ ROC-кривой, группа контроля. AUC=0,818

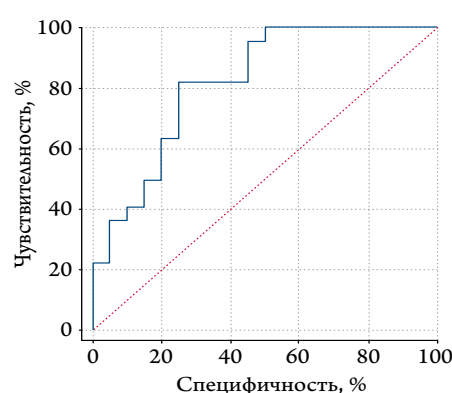


Рисунок 3. Анализ ROC-кривой, группа расчета и группа контроля. AUC=0,855

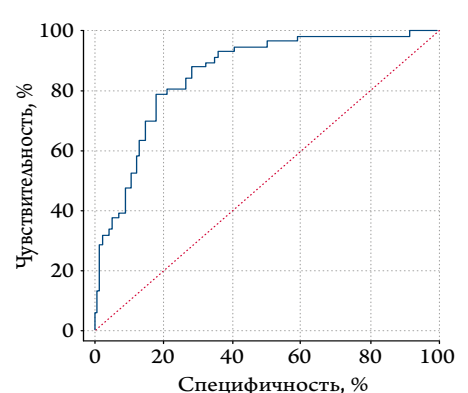


Таблица 2. Эхокардиографические параметры пациентов с наличием и отсутствием ЖЭ высоких градаций

Показатель	Подгруппа 1, n=85	Подгруппа 2, n=36	p
КДО, мл	96,2±20,5	106,1±21,0	0,02
ИКДО, мл/м ²	50,6±8,7	55,90±9,13	0,003
ММЛЖ, г	196,3±35,1	206,0±41,8	0,19
ИММЛЖ, г/м ²	103,7±15,9	108,5±18,2	0,15
Толщина МЖП, см	1,12 (1,05; 1,21)	1,20 (1,10; 1,25)	0,009
ОЛП, мл	62,2±13,9	70,2±16,4	0,007
ИОЛП, мл/м ²	32,8±6,3	37,0±7,5	0,002
СДЛА, мм рт. ст.	27,0 (25,0; 32,0)	32,0 (30,0; 35,0)	0,0003
Е, м/с	0,68±0,16	0,71±0,16	0,38
А, м/с	0,85±0,13	0,87±0,16	0,47
Е/А	0,79 (0,71; 0,88)	0,83 (0,71; 0,93)	0,51
Е', см/с	8,5 (7,5; 9,5)	7,8 (7,0; 8,8)	0,005
Е/Е'	8,04±2,05	9,01±1,55	0,01
Степень ДД	0 (0; 1)	2 (1; 2)	<0,00001

КДО – конечно-диастолический объем; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е' – средняя скорость движения фиброзного кольца митрального клапана; ДД – диастолическая дисфункция.

Таблица 3. Логистическая регрессионная модель прогнозирования ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ ($\chi^2=43,250$, $p<0,001$)

Показатель	Const.B0	МЖП	ИКДО	Степень ДД
Коэффициент	-14,25	7,19	0,06	1,66
Стандартная ошибка	3,62	2,64	0,03	0,37
p	0,0001	0,007	0,04	0,00002
-95% ДИ	-21,42	1,97	0,01	0,92
+95% ДИ	-7,07	12,41	0,12	2,39
χ^2 Вальда	15,47	7,47	4,13	19,90
p	0,00008	0,006	0,04	0,00001
ОШ (единицы)	0,00000006	1325,78	1,06	5,26
-95% ДИ	0,0000000005	7,16	1,00	2,52
+95% ДИ	0,0008	245585,30	1,13	11,00
ОШ (ранги)	–	22,01	25,25	27,71
-95% ДИ	–	2,33	1,08	6,34
+95% ДИ	–	207,87	588,11	121,07

Const.B0 – коэффициент регрессии; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ДД – диастолическая дисфункция; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

межжелудочковой перегородки (МЖП), ОЛП, ИОЛП, СДЛА, E/E' и степени ДД. Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (среднее значение E') у пациентов 2-й подгруппы, напротив, была ниже, чем у пациентов 1-й подгруппы ($p=0,005$).

С помощью логистического регрессионного анализа данных ЭхоКГ и ХМ ЭКГ 121 пациента группы расчета была построена статистическая модель для прогнозирования вероятности возникновения ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ в зависимости от наличия факторов риска (ЭхоКГ критериев) (табл. 3).

Согласно полученным данным, статистически значимыми показателями для прогнозирования ЖЭ высоких градаций являются толщина МЖП ($\text{Wald}=7,44$; $\exp(B)=1325,783$; $p<0,01$), ИКДО ($\text{Wald}=4,13$; $\exp(B)=1,06$; $p<0,01$) и степень ДД ($\text{Wald}=19,90$; $\exp(B)=5,26$; $p<0,01$).

На основании полученных данных была выведена формула для определения вероятности возникновения ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ:

$$P = \frac{\exp(-14,25 + (7,19) \times x + (0,06) \times y + (1,66) \times z)}{1 + \exp(-14,25 + (7,19) \times x + (0,06) \times y + (1,66) \times z)},$$

где P – прогностический коэффициент ЖЭ высоких градаций, x – толщина МЖП (см), y – ИКДО ($\text{мл}/\text{м}^2$), z – степень ДД ЛЖ. При $P \geq 0,4$ прогнозируют ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ.

Из 36 пациентов с ЖЭ высоких градаций по результатам ХМ ЭКГ у 28 (78%) пациентов значение прогностического коэффициента, рассчитанного по формуле, превышало 0,4, у 8 (22%) пациентов прогноз оказался неверен. Среди 85 больных без ЖЭ высоких градаций в 70 (82%) случаях ЖЭ высоких градаций не прогнозировалась при использовании заявляемого способа, в 15 (18%) случаях прогноз был ложноположительным.

Вторым этапом проводилась проверка точности полученной формулы. С этой целью была сформирована контрольная группа, которую составили 42 пациента с СНсФВ, клинико-функциональные характеристики которых были сопоставимы с показателями пациентов группы расчета (табл. 1).

В группе контроля по результатам ХМ ЭКГ ЖЭ высоких градаций была диагностирована у 22 (52%) пациентов, из них у 18 (82%) пациентов прогноз с применением разработанного способа оказался верен. У 20 (48%) больных ЖЭ высоких градаций выявлена не была, при этом в 14 (70%) случаях ЖЭ высоких градаций не прогнозировалась, в 6 (30%) случаях прогноз был ложноположительным.

Для группы расчета чувствительность метода составила 77,8%, специфичность – 82,4%, точность – 81,0%; для группы контроля – 81,8%, 70% и 76,2% соответствен-

но; для обеих групп вместе – 79,3%, 80,0% и 79,8% соответственно.

При проведении ROC-анализа полученной модели площадь под ROC-кривой (AUC) для группы расчета составила 0,852 (95% ДИ: 0,776–0,910; $p<0,0001$), для группы контроля – 0,818 (95% ДИ: 0,669–0,920; $p<0,0001$), для обеих групп вместе – 0,855 (95% ДИ: 0,792–0,905; $p<0,0001$), что свидетельствует о хорошем качестве модели прогнозирования (рис. 1–3).

Обсуждение

ЖА являются частой диагностической находкой при обследовании больных с СНсФВ. Так, по данным регистра исследования ЭПОХА-О-ХСН, желудочковые нарушения ритма сердца выявлялись у 39,7% пациентов с данным патологическим синдромом [22]. В нашем исследовании доля пациентов с ЖЭ только III–V градаций составила 29,8%. Это означает, что почти у каждого третьего пациента можно прогнозировать ухудшение течения ХСН, увеличение частоты госпитализаций и риска смерти, обусловленные наличием ЖА [16–18].

Появление ЖЭ является как следствием ХСН, так и фактором, способствующим ее прогрессированию. Фиброз, концентрическая гипертрофия и ремоделирование ЛЖ, лежащие в основе формирования ДД, обуславливают электрическое ремоделирование миокарда в виде замедления проведения электрических импульсов, увеличения продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов и возникновения ранних постдеполяризаций, тем самым способствуя развитию ЖА [12]. С другой стороны, ряд исследований показал, что наличие частой ЖЭ может приводить к нарушению релаксации миокарда, ассоциируется с увеличением размеров ЛП и снижением систолических скоростей митрального кольца [23, 24]. Результаты нашей работы подтверждают наличие у пациентов с СНсФВ и ЖЭ высоких градаций признаков структурного ремоделирования левых камер сердца в виде увеличения КДО, ИКДО, толщины МЖП, ОЛП и ИОЛП, повышения СДЛА, а также нарушений диастолы: снижение E' , повышение E/E' и, соответственно, степени ДД.

В то время как предикторы ЖА и ВСС у пациентов со сниженной ФВ и лиц с ИБС определены и хорошо изучены, прогнозирование развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма при наличии сохраненной ФВ до сих пор остается нерешенной в полной мере задачей. В литературе описываются следующие независимые предикторы ВСС у пациентов с СНсФВ: возраст, мужской пол, сопутствующий сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, уровень натрийуретических пептидов и продолжительность госпитализаций [25–27]. Однако знание данных клинических факторов риска в большин-

стве случаев не отражается на диагностической тактике у больных с СНсФВ, так как проведение ХМ ЭКГ, которое позволило бы выявить ЖА, показано, согласно рекомендациям, только при наличии обусловленной аритмией симптоматики [19].

В работе Кузнецова В.А. с соавт. описан способ прогнозирования ЖА высоких градаций у пациентов с ИБС [28, 29]. Авторами исследовались больные, включенные в регистр проведенных операций коронарной ангиографии как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ, а также лица с перенесенным инфарктом миокарда. У пациентов с ЖА высоких градаций ФВ ЛЖ была ниже, и снижение ФВ ЛЖ являлось статистически значимым показателем для прогноза ЖА высоких градаций, что нашло отражение в формуле расчета вероятности ее возникновения. Помимо ФВ в предложенную математическую модель были включены такие предикторы ЖА высоких градаций как возраст и конечно-диастолический размер ЛЖ. В других источниках подтверждается значимость дилатации ЛЖ в качестве фактора риска ВСС больных ИБС [30]. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными – ИКДО является независимым предиктором ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ, вероятность возникновения которой увеличивается на 6% при возрастании ИКДО на 1 мл/м².

Другим известным фактором риска ВСС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является гипертрофия ЛЖ. Чаще всего в качестве показателя, характеризующего гипертрофию ЛЖ, используется ИММЛЖ [31, 32]. В то же время существуют доказательства значимости толщины МЖП как независимого фактора риска смерти пациентов с ИБС даже при наличии нормальной ИММЛЖ [33]. Согласно данным выполненного нами исследования, увеличение толщины МЖП на 0,01 см повы-

шает вероятность возникновения ЖЭ высоких градаций у больных с СНсФВ в 13 раз.

Показатели диастолической функции, E' и E/E', также могут применяться с целью прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СНсФВ, в частности сердечно-сосудистой смерти и внеплановых госпитализаций [34–36]. Проведенные нами расчеты подтвердили значимость ДД в качестве фактора риска развития ЖА – при увеличении степени ДД на 1 градацию вероятность развития ЖЭ высоких градаций у больных с СНсФВ увеличивается в 5 раз.

Таким образом, с помощью логистического регрессионного анализа была построена статистическая модель, позволяющая прогнозировать ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ по заданным значениям степени ДД, ИКДО и толщины МЖП. Результаты расчетов свидетельствуют об очень хорошем качестве модели с чувствительностью 79,3%, специфичностью 80,0% и точностью 79,8%. Ее применение в клинической практике позволит отбирать больных, которым целесообразно выполнение ХМ ЭКГ даже при отсутствии жалоб на перебои в работе сердца или иных симптомов, обусловленных нарушениями ритма сердца.

Выводы

Эхокардиографическими предикторами возникновения ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ являются степень ДД, ИКДО и толщина МЖП. Разработанный метод прогнозирования ЖЭ высоких градаций у пациентов с СНсФВ с использованием выведенной формулы имеет высокие чувствительность, специфичность и точность.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.05.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cleland J. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal*. 2003;24(5):442–63. DOI: 10.1016/S0195-668X(02)00823-0
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):317–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.046
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
- Somaratne JB, Berry C, McMurray JJV, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(9):855–62. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp103
- Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation*. 2010;121(12):1393–405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614
- Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghiad M et al. Mode of Death in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):556–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.078
- Masaroni D, Limongelli G, Rubino M, Valente F, Vastarella R, Ammendola E et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2017;4(1):3. DOI: 10.3390/jcdd4010003
- Bokeria O.L., Biniashvili M.B. Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly aritmologii*. 2013;10(2):69–79. [Russian: Бокерия О. Л., Биниашвили М. Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы аритмологии*. 2013;10(2):69–79]. DOI: 10.15275/annaritm.2013.2.2
- Bigger JT. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75(5 Pt 2):IV28–35. PMID: 3552300
- Vaduganathan M, Patel RB, Shah SJ, Butler J. Sudden cardiac death in heart failure with preserved ejection fraction: a target for therapy? *Heart Failure Reviews*. 2016;21(4):455–62. DOI: 10.1007/s10741-016-9525-z

11. Cho JH, Zhang R, Aynaszyan S, Holm K, Goldhaber JI, Marbán E et al. Ventricular Arrhythmias Underlie Sudden Death in Rats with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2018;11(8):e006452. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006452
12. Nekrasova T.V., Perepech N.B. Cardiac arrhythmias in patients with heart failure and preserved ejection fraction. A review. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2014;3:27–37. [Russian: Некрасова Т.В., Перепеч Н.Б. Нарушения ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014;3:27–37]
13. Chatterjee K, Massie B. Systolic and Diastolic Heart Failure: Differences and Similarities. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(7):569–76. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.006
14. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *The American Journal of Cardiology*. 1990;65(11):742–7. DOI: 10.1016/0002-9149(90)91381-f
15. Palmiero P, Maiello M. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Minerva Cardioangiologica*. 2000;48(12):427–34. PMID: 11253327
16. Lin C-Y, Chang S-L, Lin Y-J, Lo L-W, Chung F-P, Chen Y-Y et al. Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart. *International Journal of Cardiology*. 2015;180:80–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.110
17. Ephrem G, Levine M, Friedmann P, Schweitzer P. The Prognostic Significance of Frequency and Morphology of Premature Ventricular Complexes during Ambulatory Holter Monitoring: Prognostic Significance of Multiform PVCs. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2013;18(2):118–25. DOI: 10.1111/anec.12010
18. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4):1111–6. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90424-y
19. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
22. Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164–71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164–71]
23. Topaloglu S, Aras D, Cagli K, Yildiz A, Cagirci G, Cay S et al. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. *Heart and Vessels*. 2007;22(5):328–34. DOI: 10.1007/s00380-007-0978-9
24. Park Y, Kim S, Shin J, Oh AR, Shin EJ, Lee JH et al. Frequent Premature Ventricular Complex Is Associated with Left Atrial Enlargement in Patients with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37(11):1455–61. DOI: 10.1111/pace.12447
25. Adabag S, Rector TS, Anand IS, McMurray JJ, Zile M, Komajda M et al. A prediction model for sudden cardiac death in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Sudden death in preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(11):1175–82. DOI: 10.1002/ehf.172
26. Adabag S, Smith LG, Anand IS, Berger AK, Luepker RV. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(10):749–54. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.08.357
27. Al-Khatib SM, Shaw LK, O'Connor C, Kong M, Califf RM. Incidence and Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients with Diastolic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18(12):1231–5. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00957.x
28. Kuznetsov V.A., Yurkina Yu.A., Todosiychuk V.V., Lykasova E.A., Nohrina O.Yu., Krinochkin D.V. et al. Predictors of High-Grade Ventricular Arrhythmias in Patients Referred for the Coronary Angiography. *Kardiologiya*. 2014;54(8):44–8. [Russian: Кузнецов В.А., Юркина Ю.А., Тодосийчук В.В., Лыкасова Е.А., Нохрина О.Ю., Криночкин Д.В. и др. Предикторы желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарографию. Кардиология. 2014;54(8):44–8]
29. Kuznetsov V.A., Todosiychuk V.V., Yurkina Yu.A., Lykasova E.A., Nohrina O. Yu., Krinochkin D. V. et al. Prediction of high-grade ventricular arrhythmias in patients referred for the coronary angiography. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(1):105–11. [Russian: Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В., Юркина Ю.А., Лыкасова Е.А., Нохрина О.Ю., Криночкин Д.В. и др. Прогнозирование риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарную ангиографию. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2015;30(1):105–11]
30. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Aleong R, Chugh H et al. Left Ventricular Diameter and Risk Stratification for Sudden Cardiac Death. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(5):e001193. DOI: 10.1161/JAHA.114.001193
31. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1454–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00407-0
32. Sundström J, Lind L, Årnlöv J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and Electrocardiographic Diagnoses of Left Ventricular Hypertrophy Predict Mortality Independently of Each Other in a Population of Elderly Men. *Circulation*. 2001;103(19):2346–51. DOI: 10.1161/01.CIR.103.19.2346
33. Huang B-T, Peng Y, Liu W, Zhang C, Huang F-Y, Wang P-J et al. Increased interventricular septum wall thickness predicts all-cause death in patients with coronary artery disease: Thickened IVS and mortality in CAD. *Internal Medicine Journal*. 2015;45(3):275–83. DOI: 10.1111/imj.12667
34. Okura H, Kubo T, Asawa K, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J et al. Elevated E'/E' Predicts Prognosis in Congestive Heart Failure Patients with Preserved Systolic Function. *Circulation Journal*. 2009;73(1):86–91. DOI: 10.1253/circj.CJ-08-0457
35. Donal E, Lund LH, Oger E, Hage C, Persson H, Reynaud A et al. New echocardiographic predictors of clinical outcome in patients presenting with heart failure and a preserved left ventricular ejection fraction: a subanalysis of the Ka (Karolinska) Ren (Rennes) Study: Predictors of adverse events in the KaRen study. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(7):680–8. DOI: 10.1002/ehf.291
36. Wang M, Yip GWK, Wang AYM, Zhang Y, Ho PY, Tse MK et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(5):820–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02921-2

Шмидт Е. А.¹, Бернс С. А.¹, Понасенко А. В.¹,
Клименкова А. В.², Туманова С. А.², Литвинова М. Н.², Барбараш О. Л.¹

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

² ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОМПОНЕНТЫ

Цель	Изучение связи ряда факторов (клинических и генетических маркеров) с возникновением неблагоприятных исходов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в отдаленном периоде наблюдения.
Материалы и методы	Проведено сплошное проспективное исследование, включающее 415 больных с ОКСбпST. 266 пациентов обследованы на наличие признаков мультифокального атеросклероза (МФА). Проведено типирование полиморфных вариантов <i>rs1041981 LTA</i> , <i>rs1800629 TNF</i> , <i>rs4986790</i> и <i>rs498679 TLR4</i> , а также <i>rs3024491</i> и <i>rs1800872 IL10</i> . Период наблюдения составил 67±4 мес, к концу которого было известно о клинических исходах 396 пациентов.
Результаты	За весь период наблюдения развитие неблагоприятных исходов наблюдалось у 239 (57,5%) пациентов с ОКСбпST. Среди клинических признаков связь с развитием неблагоприятных исходов имели: инфаркт миокарда в анамнезе, возраст >56 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤50% и индекс GRACE ≥100 баллов, наличие значимых стенозов брахиоцефальных артерий, МФА, носительство генотипа A/A <i>rs1041981 LTA</i> (ОШ=6,1; p=0,02) и аллеля A (ОШ=1,9; p=0,01). Наиболее значимыми предикторами по результатам многофакторного анализа явились: ФВ ЛЖ <50%, МФА и носительство генотипа A/A <i>rs1041981 LTA</i> .
Заключение	Стратифицировать пациентов с ОКСбпST в группы высокого либо низкого риска развития неблагоприятных исходов в течение последующих шести лет наблюдения возможно при помощи разработанной в представленном исследовании прогностической модели, в которую вошли такие признаки как ФВ ЛЖ <50%, МФА и носительство генотипа A/A <i>rs1041981 LTA</i> .
Ключевые слова	Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; мультифокальный атеросклероз; неблагоприятные исходы; длительное наблюдение; <i>rs1041981 LTA</i>
Для цитирования	Shmidt E.A., Berns S.A., Ponasenko A.V., Klimentkova A.V., Tumanova S.A., Litvinova M.N., Barbarash O.L. Predicting the development of adverse events in patients with acute coronary syndrome including genetics in the long-term follow-up. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):77–85. [Russian: Шмидт Е. А., Бернс С. А., Понасенко А. В., Клименкова А. В., Туманова С. А., Литвинова М. Н., Барбараш О. Л. Возможности прогнозирования развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных после эпизода острого коронарного синдрома с учетом генетической компоненты. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):77–85]
Для цитирования	Шмидт Евгения Александровна. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Несмотря на высокую смертность от инфекционных и онкологических заболеваний, ведущей причиной смерти взрослого населения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Высокая госпитальная летальность при ОКС с подъемом сегмента ST дает основание рассматривать его как наиболее грозную форму, однако частота летальных исходов через четыре года после события среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в два раза выше [2]. Результаты длительного наблюдения пациентов с ОКСбпST показали, что частота фатальных исходов через пять лет составила 56% при условии, что в регистр включались пациенты только с ин-

фарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST [3]. В отношении пациентов, госпитализированных с прогрессирующей стенокардией, определено, что при наличии современных подходов к терапии около 8,5% пациентов на госпитальном этапе наблюдения имеют признаки некроза миокарда, а в отдаленном периоде наблюдения ИМ развивается в 39% случаев [4]. В связи с этим актуален поиск факторов риска, связанных с неблагоприятным течением заболевания в отдаленном периоде в условиях современной медицинской помощи пациентам с ОКС. Следует отметить, что влияние ряда факторов риска, к которым относится носительство неблагоприятных аллелей/генотипов полиморфных вариантов генов,

не провоцируется развитием ОКС, однако длительное наблюдение когорты пациентов способно выявить связи генетической компоненты с развитием повторных ОКС и смертельных исходов у данной категории больных.

Цель исследования: изучить связь ряда факторов (клинических и генетических маркеров) с возникновением неблагоприятных исходов у больных с ОКСбпST в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы

Проведено сплошное проспективное исследование, включающее 415 больных с ОКСбпST, последовательно госпитализированных в течение года. Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании; возраст 40–80 лет; ангинозный синдром с характерными изменениями на электрокардиограмме (депрессия сегмента ST более 1 мм и/или инверсия зубца Т). Диагноз ИМ без зубца Q устанавливали при повышении уровня тропонина Т при поступлении, либо в динамике. Отсутствие повышения уровня кардиоспецифических ферментов определяло окончательный диагноз прогрессирующей стенокардии. Пациенты не включались в исследование при наличии элевации сегмента ST. Включение пациента в группу генетического тестирования выполнялось при завершении госпитального периода. Из всей выборки из 266 человек обследованы на наличие признаков мультифокального атеросклероза (МФА) посредством коронарографии, цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей. В данном исследовании оценивалась частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий (НКС), к которым относились случаи ИМ, прогрессирующей стенокардии, ишемического инсульта и смерть пациента. Семь смертельных случаев на госпитальном этапе наблюдения в дальнейший анализ не включались. Период наблюдения составил 67 ± 4 мес, к концу которого было известно о клинических исходах 396 пациентов, включенных в регистр.

Клиническая характеристика выборки: 60% пациентов являлись мужчинами со средним возрастом 61 год. В 90% случаев у пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, в 17,8% – сахарный диабет 2 типа, 39,8% пациентов перенесли ИМ, 12,1% – острое нарушение мозгового кровообращения. Большинство пациентов (78,5%) ранее отмечали клинику стенокардии.

В настоящем исследовании была изучена изменчивость полиморфных вариантов *rs1041981*, *rs1800629*, *rs3024491*, *rs1800872*, *rs4986791*, *rs4986790* у представителей европеоидного населения Кемеровской области. Этническая принадлежность пациентов определялась на основании анкетных и паспортных данных,

в исследование не включались представители коренного населения Кузбасса. Генотипирование проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (LifeTechnologies, США) с детектированием результата в режиме реального времени с использованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. Отклонения от равновесия Харди–Вайнберга зарегистрировано не было.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы MedCalc Vers. 11.0 (Softwa, Бельгия). Оценивались частоты и проценты качественных показателей. Количественные показатели представлены в виде медианы с межквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Количественные признаки сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, а качественные – с помощью таблиц сопряженности 2×2 и 2×3 с расчетом χ^2 Пирсона либо точного критерия Фишера. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ и построение прогностической модели проводились методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков. Для определения порогового значения количественных показателей и сравнения предикторной способности эталонной (шкала GRACE) и собственной прогностической модели использовали построение ROC-кривых (ROC – receiver operating characteristic). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Развитие неблагоприятных исходов среди пациентов с ОКСбпST наблюдалось более чем в половине случаев: 239 (57,5%) больных к концу запланированного периода наблюдения имели НКС. Так, летальные исходы наблюдались у 64 (15,4%) человек, при этом у 47 (73,4%) из них – из-за сердечно-сосудистой причины. Первый год являлся наиболее неблагоприятным, так как у 102 (42,6%) пациентов развились неблагоприятные сердечно-сосудистые события, в том числе максимальное количество летальных исходов (25 (39,0%) случаев), повторных ИМ – 18 (50%) и госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии – 60 (52,2%) случаев. В последующие годы наблюдалось равное количество неблагоприятных исходов, однако частота развития ишемических инсультов увеличилась к шестому году наблюдения – 11 (35,5%) случаев.

По результатам анализа исходов на конец шестого года наблюдения, все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы: с благоприятным исходом (I группа, $n=157$), с неблагоприятным исходом (II группа, $n=239$) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение клинических факторов в группах пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от исхода заболевания к шестому году наблюдения

Показатель	I группа, n=157	II группа, n=239	P
Мужской пол, n (%)	96 (61,2)	134 (56,1)	0,308
Возраст, годы, Me (Q25; Q75)	59,0 (52; 68)	62,0 (56; 70)	0,001
Диагноз ИМ, n (%)	79 (50,2)	122 (51,1)	0,948
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (28,5)	98 (41,1)	0,021
Инсульт в анамнезе, n (%)	18 (11,3)	30 (12,6)	0,898
ЧКВ ранее, n (%)	13 (8,3)	26 (10,9)	0,521
КШ ранее, n (%)	4 (2,51)	18 (7,49)	0,060
СД 2 типа, n (%)	23 (14,7)	51 (21,4)	0,136
ХСН ранее, n (%)	19 (12,0)	44 (18,5)	0,135
АГ ранее, n (%)	135 (86,0)	220 (92,1)	0,143
Стенокардия ранее, n (%)	120 (76,5)	190 (79,5)	0,684
Активное табакокурение, n (%)	75 (47,8)	85 (35,4)	0,017
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	28,5 (25,4; 39,5)	28,8 (25,2; 32,7)	0,413
Риск GRACE, балл, Me (Q25; Q75)	94 (78; 115)	103 (87; 122)	0,003
Депрессия сегмента ST, n (%)	88 (56,0)	139 (58,1)	0,847
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	61 (52; 65)	56 (48; 63)	0,002
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	10 (6,36)	30 (12,5)	0,072
СКФ по формуле MDRD, Me (Q25; Q75), мл/мин/1,73 м ²	69,5 (56,8; 85,7)	67,6 (54,8; 80,1)	0,329

ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Me (Q25; Q75) – медиана и 25, 75 перцентили, p – уровень статистической значимости.

В целом, в отдаленном периоде наблюдения развитие неблагоприятных событий было ассоциировано со старшим возрастом и более высоким риском по шкале GRACE. Помимо этого, с развитием НКС были связаны такие факторы, как ИМ в анамнезе и снижение ФВ ЛЖ. Определено, что прогностически неблагоприятное значение имеет возраст >56 лет (p=0,001; чувствительность (Sen) – 75,9%, специфичность (Spe) – 40,5%), ФВ ЛЖ ≤50% (p=0,001; Sen – 33,1%, Spe – 78,3%) и расчетный индекс GRACE ≥100,0 баллов (p=0,002; Sen – 54,1%, Spe – 60,6%).

В представленном нами исследовании данные, описывающие основные характеристики состояния коронарного русла пациентов в группах с различными исходами,

Таблица 2. Особенности атеросклеротического поражения коронарного и периферического русла у пациентов с ОКСбпСТ на госпитальном этапе в группах с различным исходом к шестому году наблюдения

Признак	I группа, n=157	II группа, n=239	P
Количество больных, которым проведена коронарография, n (%)	125 (79,7)	187 (78,3)	0,670
Стенотическое поражение КА, n (%)	111 (70,6)	167 (69,7)	0,965
Многососудистое поражение КА, n (%)	39 (24,9)	58 (24,3)	0,902
Стволовое поражение ЛКА >50%, n (%)	12 (7,65)	15 (6,28)	0,792
ЧКВ в госпитальном периоде, n (%)	58 (37,2)	87 (36,5)	0,934
Запланировано КШ, n (%)	25 (16,0)	33 (13,9)	0,632
Полная реваскуляризация миокарда в течение первых 6 мес. с момента развития ОКС, n (%)	97 (90,6)	140 (91,5)	0,987
Исследование периферических артерий			
Количество больных с ЦДС БЦА	138	207	-
Толщина КИМ, Me (Q25; Q75), мм	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,207
Стенозы БЦА, n (%)	37 (26,8)	84 (40,5)	0,012
Стенозы БЦА >50%, n (%)	8 (5,7)	27 (13,0)	0,045
Количество больных с ЦДС АНК	121	171	-
Стенозы АНК, n (%)	23 (19,0)	48 (28,1)	0,101
Стенозы АНК >50%, n (%)	14 (11,5)	28 (16,3)	0,325
Количество больных, обследованных по 3-м артериальным бассейнам	103	147	-
Наличие МФА, n (%)	36 (35,0)	72 (49,1)	0,037

КА – коронарные артерии, ЛКА – левая коронарная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ОКС – острый коронарный синдром, ЦДС – цветное дуплексное сканирование, БЦА – брахиоцефальные артерии, КИМ – комплекс интима-медиа, АНК – артерии нижних конечностей, МФА – мультифокальный атеросклероз, p – уровень статистической значимости, Me (Q25; Q75) – медиана и 25, 75 перцентили.

на шестилетнем этапе наблюдения не имели статистически значимых отличий (табл. 2).

Отмечено, что в целом визуализация коронарного русла в госпитальном периоде выполнена в 80% случаев, при этом значимые стенозы трех и более коронарных артерий (КА) выявлены примерно у 30% больных с ОКСбпСТ. Отсутствие связи между характером поражения коронарного русла на госпитальном этапе и развитие НКС в отдаленном периоде наблюдения связано с высокой частотой (около 90%) проведения полной реваскуляризации миокарда в течение первого года после ОКС среди пациентов обеих исследуемых групп.

Установлено, что лишь ограниченное (около 55%) количество пациентов регулярно принимают лекар-

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от исхода в отдаленном периоде наблюдения у больных после ОКСбпСТ

Генотипы, Аллели	II группа, n (%)	I группа, n (%)	p
rs1041981 LTA			
A/A	15 (15,5)	2 (2,9)	0,02
A/C	44 (45,4)	30 (43,5)	
C/C	38 (39,2)	37 (53,6)	
A	74 (38,1)	34 (24,6)	0,01
C	120 (61,9)	104 (75,4)	
ОША 1,89 [95% ДИ: 1,16–3,06]; ОШС 0,53 [95% ДИ: 0,33–0,86]			
rs1800629 TNF			
A/A	0	1 (1,4)	0,28
A/G	25 (26,0)	13 (18,6)	
G/G	71 (74,0)	56 (80,0)	
A	25 (13,0)	15 (10,7)	0,52
G	167 (87,0)	125 (89,3)	
ОША 1,25 [95% ДИ: 0,63–2,46]; ОШГ 0,8 [95% ДИ: 0,41–1,58]			
rs3024491 IL10			
A/A	14 (14,6)	12 (16,7)	0,84
A/C	51 (53,1)	35 (48,6)	
C/C	31 (32,3)	25 (34,7)	
A	79 (41,1)	59 (41,0)	0,97
C	113 (58,9)	85 (59,0)	
ОША 1,01 [95% ДИ: 0,65–1,56]; ОШС 0,99 [95% ДИ: 0,64–1,54]			
rs1800872 IL10			
G/G	50 (51,0)	39 (53,4)	0,85
G/T	39 (39,8)	29 (39,7)	
T/T	9 (9,2)	5 (6,8)	
G	139 (70,9)	107 (73,3)	0,63
T	57 (29,1)	39 (26,7)	
ОША 0,89 [95% ДИ: 0,55–1,43]; ОШС 1,13 [95% ДИ: 0,70–1,82]			
rs4986791 TLR4			
C/C	84 (86,6)	64 (87,7)	0,98
C/T	13 (13,4)	9 (12,3)	
T/T	0	0	
C	181 (93,3)	137 (93,8)	0,84
T	13 (6,7)	9 (6,2)	
ОШС 0,91 [95% ДИ: 0,38–2,20] ОШТ 1,09 [95% ДИ: 0,45–2,63]			
rs4986790 TLR4			
A/A	78 (82,1)	61 (84,7)	0,88
A/G	15 (15,8)	10 (13,9)	
G/G	2 (2,1)	1 (1,4)	
A	171 (90,0)	132 (91,7)	0,64
G	19 (10,0)	12 (8,3)	
ОША 0,82 [95% ДИ: 0,38–1,75] ОШГ 1,22 [95% ДИ: 0,57–2,61]			

p – уровень статистической значимости.

LTA – лимфотаксин-α, TNF – фактор некроза опухоли-α,

IL10 – интерлейкин-10, TLR4 – толл-лайн рецептор-4,

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Коэффициенты переменных и константы модели

Факторы	ОШ (95% ДИ)	Коэффициент	p
ФВ ЛЖ <50% (а)	5,96 (1,2–28,1)	1,79	0,024
МФА (в)	2,40 (1,2–4,81)	0,97	0,014
A/A <i>rs1041981</i> LTA (с)	7,18 (2,2–19,6)	1,95	0,0008
Константа (к)	–	- 0,34	–

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МФА – мультифокальный атеросклероз, LTA – лимфотаксин-α к – значение константы определено статистической программой при построении модели, p – уровень статистической значимости.

ственные препараты, и при этом не определены различия по частоте приема основных кардиологических групп препаратов. В течение первого года наблюдения порядка 80% пациентов принимали статины в группах как с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом. Однако к шестому году наблюдения лишь 35% пациентов смогли назвать принимаемые лекарственные препараты, при этом статистически значимых различий между группами с различным исходом выявлено не было.

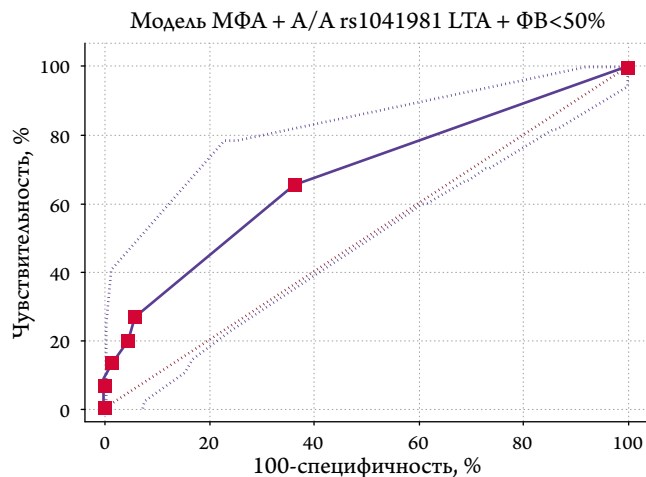
Частота МФА была значимо выше в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания в течение шести лет наблюдения, равно как и наличие стенозов в каротидном бассейне. Так, наличие стенозов в БЦА более 50% наблюдалось у пациентов, имеющих неблагоприятный отдаленный исход на шестом году наблюдения.

Нарастает интерес к изучению ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов белков, участвующих в атерогенезе, с исходами заболеваний. В представленной работе проведен анализ связи ряда генов воспалительного ответа с отдаленным неблагоприятным исходом у больных после ОКСбпСТ (табл. 3).

Определено, что носительство генотипа A/A *rs1041981* LTA (ОШ 6,1; p=0,02) и аллеля A (ОШ 1,9; p=0,01) значимо ассоциировано с развитием НКС в течение шести лет наблюдения пациентов после ОКСбпСТ. Подобных ассоциаций с другими изучаемыми полиморфными вариантами генов не выявлено.

Значимость предикторов неблагоприятного исхода в течение шести лет наблюдения была определена в ходе бинарного регрессионного анализа. В исходный регрессионный анализ включены все параметры, показавшие свою значимость на предыдущих этапах исследования: возраст >56 лет, ИМ в анамнезе, ФВ ЛЖ <50%,

Рисунок 1. ROC-кривая модели прогнозирования развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение шести лет наблюдения



наличие стенозов БЦА > 50%, наличие МФА и генотип А/А rs1041981 LTA. В окончательную модель прогнозирования неблагоприятных исходов вошли три предиктора: ФВ ЛЖ < 50%, МФА, носительство генотипа А/А rs1041981 LTA (табл. 4).

В таблице 4 также указаны ОШ, демонстрирующие высокую связь данных факторов с развитием неблагоприятных исходов в течение шести лет наблюдения, и показатели коэффициентов предикторов, которые используются в представленной ниже формуле для определения значения y , которое необходимо для расчета p – вероятности развития неблагоприятного исхода посредством применения формулы:

$$p = 1 / (1 + e^{-y})$$

где e – основание натурального логарифма, является константой и равно 2,71; $y = k + A \times \text{коэффициент а} + B \times \text{коэффициент в} + C \times \text{коэффициент с}$.

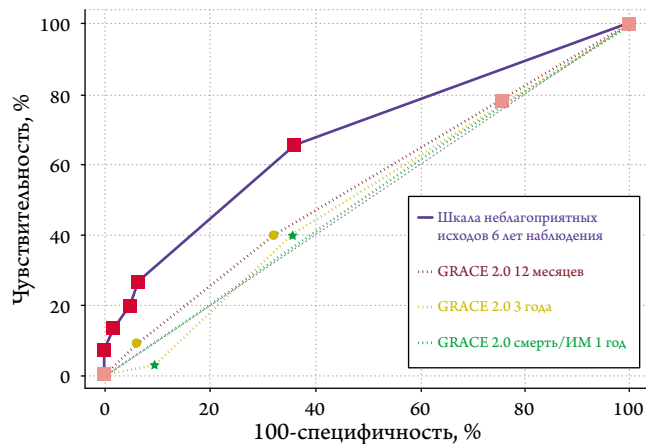
Можно записать стандартное уравнение регрессии:

$$y = -0,34 + A \times 1,79 + B \times 0,97 + C \times 1,95$$

где А – ФВ ЛЖ (< 50% = 1; > 50% = 0); В – МФА (есть = 1; нет = 0); С – генотип А/А rs 1041981 гена LTA (есть = 1; другие генотипы = 0).

ROC-кривая является графическим отображением вероятности наступления прогнозируемого события (рис. 1). По данной кривой найдено значение p , при превышении которого повышается риск развития неблагоприятных исходов. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, мы будем получать то или иное разбиение на два класса с учетом значений чувствительности и специ-

Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых шкалы GRACE 2.0 и модели прогнозирования риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в собственном исследовании ($p < 0,05$)



фичности теста. Этот параметр часто называют порогом или точкой отсечения. С помощью статистической программы получено значение порога отсечения $p > 0,415$, что указывает на высокую вероятность наступления неблагоприятного исхода, а если значение p менее порога отсечения – развитие любого НКС в течение шести лет маловероятно.

Модель удовлетворительного качества с процентом правильной классификации 76,9% ($AUC = 0,679$; чувствительность – 65,9%, специфичность – 63,4%; $p < 0,0001$) с оптимальным порогом отсечения $p > 0,415$.

С учетом классификационных характеристик сочетание представленных трех предикторов способно эффективно классифицировать пациентов в группу высокого или низкого риска развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения.

На рисунке 2 представлено сравнение ROC-кривых разработанной в данном исследовании модели и шкалы GRACE 2.0, при этом наибольшее значение площади под ROC-кривой наблюдалось у шкалы расчета риска развития неблагоприятных исходов, разработанной в представленном исследовании ($AUC = 0,679$; $p < 0,05$).

Разработанная нами прогностическая модель имеет преимущества перед клинической шкалой GRACE 2.0 за счет учета немодифицируемых факторов риска с течением времени, поэтому она более актуальна для использования в определении отдаленного прогноза пациентов с ОКСбпСТ.

Обсуждение

На сегодняшний день данные литературы демонстрируют смертность пациентов с ОКСбпСТ высокого риска по шкале GRACE в течение первого года порядка 25%, которая достигает 56% в течение десяти лет наблюде-

ния [3, 5]. В 2016 г. данные Росстата показали, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается [1]. При этом зарубежные наблюдательные исследования демонстрируют рост фатальных исходов после ОКС в отдаленном периоде наблюдения [6]. В этом аспекте результаты нашего исследования, показывающие высокую частоту развития повторных нефатальных кардиоваскулярных событий в первый год после ОКСбпСТ, согласуются с рядом регистровых наблюдений больных с ОКСбпСТ европейской популяции [7, 8]. В опубликованном ранее исследовании, посвященном анализу частоты и сроков развития НКС, нами были представлены подробные данные о наблюдении пациентов с ОКСбпСТ в течение пяти лет после включения в исследование [9]. Внимание привлекает тот факт, что наибольшая частота случаев ишемического инсульта наблюдалась на шестом году наблюдения, что может быть обусловлено наличием значимого атеросклеротического поражения в брахиоцефальном бассейне и его прогрессированием в течение всего периода наблюдения. Похожие данные получены на выборке больных с ОКС г. Томска, где регистрировались случаи ишемического инсульта в отдаленном периоде наблюдения [10].

В исследовании определена ассоциация между рядом клинических факторов и неблагоприятным течением заболевания. В последнее время неблагоприятным считается не только старческий возраст, но и возрастной порог 65 лет, при этом все больше доводов, что пожилой возраст не должен быть поводом для отказа от реваскуляризирующих процедур в связи с высокой смертностью от коронарных событий [11]. В представленном нами исследовании пациенты с благоприятным течением заболевания были несколько моложе по сравнению с пациентами, имеющими НКС, однако возраст не показал себя как независимый предиктор развития неблагоприятных исходов при наличии такого сочетания предикторов как значимо сниженная ФВ ЛЖ, наличие МФА и носительство рискового генотипа *A/A rs1041981 LTA*, что, на наш взгляд, дает преимущество перед клинической моделью GRACE, где наибольший вес имеет именно возраст и более молодые пациенты имеют ложно низкий риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий.

Перенесенный ранее ИМ не только напрямую ассоциирован с развитием неблагоприятных исходов у больных с ОКС [12], но и влияет на снижение ФВ ЛЖ. В свою очередь, снижение глобальной сократимости ЛЖ повышает риск развития застойной сердечной недостаточности и повторных коронарных катастроф, при этом неблагоприятную роль играет даже небольшое снижение ФВ ЛЖ до 56% [13]. Не вызывает сомнения важность полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарного русла [14]. Согласно принятой в нашем

учреждении тактике ведения пациентов с ОКСбпСТ, плановые процедуры по реваскуляризации миокарда проводились в течение полугода после выписки из стационара, тем самым большая часть пациентов была подвергнута чрескожному коронарному вмешательству, либо коронарному шунтированию вторым этапом, и достигнута полная реваскуляризация миокарда. Данный факт обуславливает, по нашему мнению, отсутствие связи между тяжестью поражения коронарного русла, частотой экстренных интервенционных вмешательств на этапе госпитализации и развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде заболевания.

Мультифокальный атеросклероз рассматривался как предиктор неблагоприятного течения заболевания как при стабильной ишемической болезни сердца, так и ОКС [15]. Так, для пациентов с ОКСбпСТ наличие МФА было определено как фактор риска неблагоприятного прогноза в течение года наблюдения, и была создана шкала *KemScore-1*. Данная шкала основана на сочетании таких предикторов, как отказ от чрескожного коронарного вмешательства, пожилой возраст, застойная сердечная недостаточность и снижение глобальной сократимости ЛЖ менее 40%. Кроме того, произведена попытка повысить прогностическую значимость шкалы GRACE с помощью добавления такого предиктора как МФА [16].

Среди генетических факторов в отдаленном периоде наблюдения выявлена значимая ассоциация между неблагоприятным течением заболевания и носительством генотипа *A/A rs1041981 LTA*. Из данных литературы известно, что *rs1041981 LTA* связан с развитием неблагоприятного исхода после ОКС [17]. Кроме того, аллель *A* определяется у 40%, а генотип *A/A* – у 16,5% людей в популяции планеты [18]. Существуют работы, демонстрирующие, что генотип *A/A rs1041981 LTA* значимо связан с коронарным атеросклерозом и развитием ИМ [19] и учет данного фактора риска весьма полезен для стратификации риска тяжелых коронарных осложнений в отдаленном периоде после перенесенного ОКСбпСТ. Ранее нами было установлено, что на этапе пятилетнего наблюдения у пациентов с ОКСбпСТ аллель *A* и генотип *A/A rs1041981 LTA* ассоциированы с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий [20]. Продолжив наблюдение пациентов свыше пяти лет, отметили, что данный генотип *rs1041981* сохраняет свое негативное влияние как в сочетании с другими предикторами, так и независимо от них. Использование комплексного подхода в прогнозировании, когда, наряду с традиционными факторами риска, применяются более тонкие генетические маркеры, позволяет улучшить качество определения прогноза в отдаленном периоде у пациентов с ОКСбпСТ.

В настоящее время создание комплексных моделей прогнозирования отдаленных исходов становится акту-

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ^{*,#}



Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС[#]

^{*}Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

[#]В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P.G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - № 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛПН) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60 %), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ПП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

альной задачей, а учет генетических факторов риска расширяет возможности прогнозирования риска и влияет на выбор лечебной стратегии [21]. В 2017 г. была опубликована математическая модель прогнозирования риска развития НКС в течение года после ОКСбпСТ, включающая, помимо клинических факторов риска, такие факторы, как концентрация С-реактивного протеина в сыворотке крови и носительство генотипа C/T *rs1376251* гена *TAS2R50*, что позволяет повысить ее прогностическую ценность [22]. Коненков В. И. с соавт. (2015) доказали, что сочетание лабораторных и генетических предикторов обладает высокой прогностической значимостью и может выступать в качестве критериев оценки эффективности клеточной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью [23].

Представленная в настоящем исследовании модель риска развития НКС способна стратифицировать больных в группу высокого риска и позволяет персонализировать меры вторичной профилактики и способствовать снижению числа повторных госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с ОКСбпСТ в отдаленном периоде заболевания.

Оценка риска повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде представляет интерес не только для лечащего врача с целью выбора оптимальной тактики ведения больного и медикаментозной терапии, но и для самого пациента. Низкий уровень информированности больного о тяжести заболевания является наиболее важным аспектом снижения приверженности к выполнению врачебных рекомендаций по приему лекарственных препаратов и изменению образа жизни. Доказано, что на повышение приверженности пациентов к регулярному приему лекарственных препаратов влияет разъяснение больному особенностей его состояния и степени риска дальнейшего неблагоприятного течения заболевания. Проблема соблюдения рекомендаций и желания изменения обра-

за жизни после перенесенного сердечно-сосудистого события была освещена в обзоре 44 европейских публикаций [24]. Была акцентирована важность коммуникативных навыков при общении с больными с ОКС, для которых госпитализация с данным диагнозом являлась стрессовой ситуацией и вызывала тревожно-депрессивные расстройства в последующем, с отсутствием желания продолжать лечение на амбулаторном этапе. Показано, что положительная адаптация и принятие изменений образа жизни после ОКС легче проходили у пациентов, которым неоднократно разъяснялись механизмы возникновения заболевания и риски неблагоприятных исходов [25], которые можно продемонстрировать с помощью прогностических моделей, разработанных для амбулаторного периода.

Заключение

Стратифицировать пациентов с ОКСбпСТ в группу высокого либо низкого риска развития неблагоприятных исходов в течение последующих шести лет наблюдения возможно при помощи разработанной в представленном исследовании прогностической модели, в которую вошли такие признаки, как ФВ ЛЖ <50%, МФА и носительство генотипа A/A *rs1041981* *LTA*. Предполагается, что информированность пациента о наличии у него немодифицируемых факторов риска неблагоприятного исхода в ближайшие пять лет будет мотивировать к более внимательному соблюдению врачебных рекомендаций. Кроме того, посещение школы для пациентов с наличием тяжелых факторов риска на амбулаторном этапе наблюдения способно повысить приверженность пациента к полноценному лечению и изменению образа жизни.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов

Статья поступила 22.05.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Death statistics according to Rosstat. Available at: <https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-4>. 2018. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Статистика смертности по данным Росстат. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-4>] [Internet] 2018.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Feldman L, Steg PG, Amsellem M, Puymirat E, Sorbets E, Elbaz M et al. Editor's Choice-Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(3):262–71. DOI: 10.1177/2048872615626354
4. Maddox TM, Reid KJ, Rumsfeld JS, Spertus JA. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2007;7(1):28. DOI: 10.1186/1471-2261-7-28
5. Kaul P, Savu A, Hamza S, Knudtson ML, Baine K, Brass N et al. Outcomes of medically managed patients with myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(6):571–81. DOI: 10.1177/2048872618812135
6. Sanchis-Gomar F, Perez-Quijis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(13):256–256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33
7. Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, Norscini G, Cinti L, Bacchi Reggiani ML et al. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute

- Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. The American Journal of Cardiology. 2015;115(2):171–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.019
8. Erdem G, Bakhai A, Taneja AK, Collinson J, Banya W, Flather MD. Rates and causes of death from non-ST elevation acute coronary syndromes: Ten year follow-up of the PRAIS-UK registry. International Journal of Cardiology. 2013;168(1):490–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.160
9. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagirnyak O.A., Klimenkova A.V., Litvinova M.N., Sergeeva T.Yu. et al. Assessment of Outcomes and Treatment Tactics in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Data of Five-Year Follow-up. Kardiologiya. 2018;17(7):32–40. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А., Клименкова А.В., Литвинова М.Н., Сергеева Т.Ю. и др. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения. Кардиология. 2018;58(7):32–40]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10141
10. Vershinina E.O., Repin A.N., Ryabova T.R. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of planned endovascular treatment of ischemic heart disease. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2014;29(3):87–93. [Russian: Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2014;29(3):87–93]
11. Güneri S. Interventional therapy indications in the elderly – are they different? Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2017;45(Suppl 5):39–41. DOI: 10.5543/tkda.2017.99165
12. Mamutov R.S., Mamaradjapova D.A. The prognostic importance of risk factors and medical history data on the mortality of patients of stable angina at 5 years prospective study (fragment of the register ACS/AMI. Eurasian Cardiology Journal. 2017; 1:44–8. [Russian: Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардией при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра окс/ОИМ). Евразийский кардиологический журнал. 2017;1:44–8]
13. Yuan M-J, Pan Y-S, Hu W-G, Lu Z-G, Zhang Q-Y, Huang D et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(12):22440–9. PMID: 26885226
14. Shakhov E.B., Shakhov B.E., Petrova E.B. Determination of the stages of endovascular revascularization of the myocardium in patients with acute coronary syndrome and multivessel lesions of the venous bed. International Journal of Interventional Cardioangiolog. 2017;48–49:97. [Russian: Шахов Е.Б., Шахов Б.Е., Петрова Е.Б. Определение этапности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением венечного русла. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2017;48–49:97]
15. Berns S.A., Zykhova D.S., Zykhov M.V., Shmidt E.A., Yukhno E.S., Nagirnyak O.A. et al. The Role of Multifocal Atherosclerosis in Realization of New Cardiovascular Complications During One Year After Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2013;53(8):15–23. [Russian: Бернс С.А., Зыкова Д.С., Зыков М.В., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А. и др. Роль мультифокального атеросклероза в реализации новых сердечнососудистых осложнений у пациентов в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Кардиология. 2013;53(8):15–23]
16. Zykhov M.V., Zykhova D.S., Kashtalap V.V., Pecherina T.B., Barbarash O.L. The prognostic value of peripheral arteries diseases in patients with st-segment elevation myocardial infarction. Atherosclerosis. 2012;8(1):14–20. [Russian: Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы отдаленного риска смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Атеросклероз. 2012;8(1):14–20]
17. Selvasandran K, Makhoul G, Jaiswal PK, Jurakhan R, Li L, Ridwan K et al. A Tumor Necrosis Factor- α and Hypoxia-Induced Secretome Therapy for Myocardial Repair. The Annals of Thoracic Surgery. 2018;105(3):715–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.005
18. The International Genome Sample Resource. 1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic Variation. [Internet] Available at: <https://www.internationalgenome.org/home>
19. Ikeda S, Tanaka N, Arai T, Chida K, Muramatsu M, Sawabe M. Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: A pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. Atherosclerosis. 2012;221(2):458–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.003
20. Shmidt E.A., Berns S.A., Zhidkova I.I., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Nagirnyak O.A. et al. Association of a lymphotoxin- α variable site rs1041981 with development of long-term unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Medical Immunology. 2018;20(1):73–84. [Russian: Шмидт Е.А., Бернс С.А., Жидкова И.И., Макеева О.А., Гончарова И.А., Нагирняк О.А. и др. Связь вариативного сайта rs1041981 гена лимфотоксина- α с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в отдаленном периоде. Медицинская иммунология. 2018;20(1):73–84]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-73-84
21. Kutikhin A.G., Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V. The role of mutagenesis in atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 1:92–101. [Russian: Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 1:92–101]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101
22. Lozhkina N.G., Khasanova M.H., Kuimov A.D., Tsygankova O.V., Ragino Yu.I., Maksimov V.N. et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2017;17(8):28–33. [Russian: Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д., Цыганкова О.В., Рагино Ю.И., Максимов В.Н. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. Кардиология. 2017;57(8):28–33]. DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10014
23. Kononkov V.I., Poveshchenko O.V., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Kim I.N., Bondarenko N.A. et al. The analysis of clinical, functional, laboratory and genetic parameters values on the condition of patients after myocardial infarction, and prognosis of intramyocardial autologous cell therapy effectiveness for chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):23–9. [Russian: Коненков В.И., Повешченко О.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Ким И.Н., Бондаренко Н.А. и др. Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(1):23–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-23-29
24. Guo P, Harris R. The effectiveness and experience of self-management following acute coronary syndrome: A review of the literature. International Journal of Nursing Studies. 2016; 61:29–51. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.05.008
25. Eshah NF. Predischage education improves adherence to a healthy lifestyle among Jordanian patients with acute coronary syndrome: Predischage education improves lifestyle. Nursing & Health Sciences. 2013;15(3):273–9. DOI: 10.1111/nhs.12018

Tsolmon Unurjargal¹, Chingerel Khorloo¹,
Ganchimeg Ulziisaikhan², Naranchimeg Sodovsuren¹, Altaisaikhan Khasag¹

¹ Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

² Cardiovascular Center, Third State Central Hospital, Ulaanbaatar, Mongolia

SCREENING FOR ASYMPTOMATIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN MONGOLIAN POPULATION AT HIGH RISK

<i>Objective</i>	The goals of the present study were to assess the prevalence of asymptomatic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in subjects at high risk of developing HF and to define the diagnostic accuracy of NT-pro BNP assay compared with echocardiography in this setting.
<i>Material and methods</i>	This cross-sectional study included subjects aged from 35 to 64 years, with high risk of HF, who had no clinical symptoms of HF. Risk factors of HF were detected by clinical examinations. NT-pro BNP determination was performed using immunoassay analyzer (FIA8000, Getein Bio Medical Inc, China). The cut-off point for NT-pro BNP was 125 pg/ml. Diagnosis of HFpEF was based on criteria recommended by 2016 ESC heart failure guidelines. Diastolic dysfunction was assessed according to the algorithm proposed in the joint recommendations of the ASE/EACVI.
<i>Results</i>	602 patients with risk factors of HF were included in the study, of which 256 (42.5%) were males and 346 (57.5%) females. The mean age was 51.71±8.07 years. 83 patients (13.8%) showed elevated NT-pro BNP levels of ≥125 pg/ml. Our study has shown that NT-pro BNP concentration was positively correlating with age, both systolic and diastolic blood pressure, left ventricular mass and E/e' ratio and negatively correlating with waist circumference, body mass index, left ventricular EF and E/A ratio in asymptomatic population. The likelihood of positive NT-pro BNP test was independently ($p<0.05$) associated with age, hypertension and diabetes. The diagnosis of asymptomatic HFpEF was confirmed in 12.3% of studied population. A cutoff value of 125 pg/ml for NT-proBNP concentration showed the following diagnostic re-abilities in identifying asymptomatic HFpEF: sensitivity 85.0%, specificity 88.6% and area under curve 0.92 (95% CI 0.86–0.98).
<i>Conclusion</i>	Subjects with raised NT-pro BNP level (≥ 125 pg/ml) were more likely to have a confirmed diagnosis of asymptomatic HFpEF after screening. In summary, in at-risk population, natriuretic peptide based screening combined with echocardiography identifies high prevalence of asymptomatic HFpEF.
<i>Keywords</i>	Heart failure; natriuretic peptide; screening; diastolic dysfunction; echocardiography; NT-pro BNP; HFpEF
<i>For citation</i>	Tsolmon Unurjargal, Chingerel Khorloo, Ganchimeg Ulziisaikhan, Naranchimeg Sodovsuren, Altaisaikhan Khasag. Screening for asymptomatic heart failure with preserved ejection fraction in mongolian population at high risk. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):86–90. [Russian: Цолмон Унуржаргал, Чингэрэл Хорлоо, Ганчимэг Улзийсайхан, Наранчимэг Содовсүрэн, Алтайсайхан Хасаг. Скрининг на бессимптомную сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса в монгольской популяции с высоким риском. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):86–90]
<i>Corresponding author</i>	Unurjargal Tsolmon. E-mail: tsolmon@mnums.edu.mn

Introduction

The prevalence of cardiovascular diseases (CVD) among Mongolian population has increased 5 times during the last 20 years [1]. The prevalence of heart failure (HF) and its associated morbidity and mortality have increased exponentially over recent decades. The increasing prevalence of HF remains a major public health concern underlining the need for an effective prevention strategy [2]. The HF has poor prognosis and high mortality rate (40–50% after 5 years) especially if the symptoms are due to left ventricular (LV) systolic dysfunction [3].

Given the growing epidemic of HF with preserved ejection fraction (HFpEF), it may be the time to broaden the aim of screening to focus on the identification of patients with asymptomatic LV diastolic dysfunction. According to the 2016 ESC acute and chronic heart failure guidelines, circulating levels of NT-proBNP (N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide) can be used as an initial diagnostic test. The cut-off value of NT-proBNP for patients without acute HF is 125 pg/ml [4].

Lastly, the use of natriuretic peptide analysis as a screening element prior to echocardiography in patients with

suspected HF attended in primary care can provide support for the initial suspected diagnosis. NT-proBNP can be useful in screening, diagnosis, treatment monitoring and to inform prognosis of HF. Levels of NT-proBNP have been shown to be elevated in patients with cardiac dysfunction [5].

The prevalence of diastolic HF among population is higher than the prevalence of systolic HF [6]. The LV diastolic dysfunction increases with age and cardiovascular risk exposure. Subjects with asymptomatic LV dysfunction are estimated to be found in 3–4% of the general population. An early diagnosis of asymptomatic HFpEF is needed to guide appropriate treatment strategies, to delay or reverse progression of disease and considerably improve the prognosis of HF.

The purposes of the present study were to assess the prevalence of asymptomatic HFpEF in subjects at high risk of developing HF and to define the diagnostic accuracy of NT-proBNP assay compared with echocardiography in this setting.

Material and methods

The cross-sectional study was carried out for a period of ten months (November 2017 to August 2018) in Express diagnostic and Cardiovascular centers in the city of Ulaanbaatar (Mongolia). The eligible participants were health checkup examinees, aged from 35 to 64 years, with high risk for HF, who had no symptoms of HF and agreed to the study. We excluded patients with previous diagnosis and clinical symptoms of HF and history of myocardial infarction and subjects with LV ejection fraction (LVEF) <50%. Among the 628 participants initially enrolled in the study, 15 passed away, 8 subjects withdrew their consents and 3 patients had LVEF <50%, leaving 602 patients eligible for analysis.

All patients gave their written informed consent to take part in the study. Research ethical permission was obtained from the local ethics committee of Mongolian National University of Medical Sciences and Biomedical ethics committee of Ministry of Health, Mongolia.

High risks for HF included arterial hypertension, diabetes, obesity, excessive drinking of alcohol, smoking and family history of CVD. We defined the following cardiovascular risk factors according to clinical examination and laboratory test results: obesity as the body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², hypertension as having a blood pressure of $\geq 130/80$ mmHg on two separate examinations or usage of antihypertensive agents, diabetes mellitus as fasting glucose ≥ 7.0 mmol/l usage of insulin or anti-diabetic drugs.

Smoking was defined as current smoking, family history as history of CVD or sudden cardiac death before the age of 55 years of the father or any other first-degree male relative or before the age of 65 years of the mother or any other first degree female relative. Excessive drinking of alcohol is defined

as 15 or more standard drinks a week for men and as 8 or more standard drinks a week for women. Abdominal obesity is defined as waist circumference ≥ 90 cm for men and ≥ 80 cm for women.

A 10 ml venous blood sample was drawn into an EDTA tube. NT-proBNP determination was performed using immunoassay analyzer (FIA8000, Getein Bio Medical Inc, China), which utilizes reagent strip to obtain quantitative NT-proBNP results in whole blood or plasma. The test results were obtained in 15 min. Plasma NT-proBNP values are expressed in pg/ml (analytical range, 100–35000 pg/ml). The cut-off point for NT-proBNP was 125 pg/ml.

Echocardiographic study was carried out with a General Electric Vivid 7 system using a 3.5 MHz transducer. The LVEF was calculated from apical four chamber view using the Simpson's method. Parameters from M-mode, 2D trans thoracic echocardiography, Doppler tissue imaging of the septal and lateral wall at the mitral annulus, and Doppler color analysis were used. Parameters of LV diastolic function assessed using standard techniques included tissue Doppler at the lateral and medial mitral annulus.

The early diastolic mitral annular wall velocity (e' velocity) was measured and E/e' was calculated. From the mitral inflow profile, the E deceleration time, the early diastolic mitral flow velocity (E), and atrial contraction (A) wave velocity were measured. The early-to-atrial LV filling ratio (E/A) was calculated.

According to HF guidelines of the European Society of Cardiology, we defined HFpEF as a LVEF $\geq 50\%$ and elevated NT-pro-BNP value as >125 pg/ml and plus at least 1 additional following criterion: left atrial volume index (LAVI) >34 ml/m² or a LV mass index (LVMI) ≥ 115 g/m² for males, ≥ 95 g/m² for females or diastolic dysfunction. Diastolic dysfunction was assessed according to the ASE/EACVI recommendations for the evaluation of LV diastolic function by echocardiography.

Statistical analysis

All statistical analyses were made with Statistical Package for the Social Sciences SPSS version 24.0. All continuous data were tested for normality using the Kolmogorov – Smirnov test. Since the Kolmogorov – Smirnov testing identified that NT-proBNP was non-normal distributed, non-parametric tests were used throughout the analysis. We used Mann-Whitney U test as a nonparametric tool. The Kruskal-Wallis test was used to make multiple comparisons assessment. All continuous values were presented as mean $\pm$ standard deviation. Differences between the study groups were analyzed with the chi-square test for categorical variables. P-value less than 0.05 is considered as statistically significant. A multivariate logistic regression and odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI)) analysis were performed to identify

the contribution of major cardiovascular risk factors for elevated NT-proBNP level in the study. Pearson's correlation coefficient as a statistical method was used to calculate correlation of echocardiographic parameters with NT-proBNP levels.

Diagnostic utilities were calculated using the sensitivity, specificity, negative and positive predictive values, negative and positive likelihood ratios. Receiver operating characteristic (ROC) and area under the curves (AUC) were calculated for measurement of the natriuretic peptide's performance in predicting HF at screening.

Results

A total of 602 patients with risk factor of HF were included in the study, of which 256 (42.5%) were males and 346 (57.5%) were females. The mean age and age ranges were 51.71 ± 8.07 and 35–64 years old respectively. The distribution of baseline characteristics was different between male and female (Table 1). Diabetes, excessive drinking of alcohol and smoking in male were significantly higher than in female. Abdominal obesity and family history of CVD in female were significantly higher than in male.

NT-proBNP levels were measured in 602 participants during our study. 83 patients (13.8%) showed elevated NT-proBNP levels of ≥ 125 pg/ml. The mean NT-proBNP level among the 83 patients with positive test was 313.08 ± 120.70 pg/ml (range 131–689 pg/ml). The distribution of risk

factors for HF was different between normal and elevated NT-proBNP groups (Table 2). The aging and percentages of hypertension, diabetes and excessive drinking of alcohol in elevated NT-proBNP group were significantly higher than in normal NT-proBNP group. Although there was no significant sex difference in the prevalence of participants with NT-proBNP levels of ≥ 125 pg/ml. The percentage of subjects with NT-proBNP levels of ≥ 125 pg/ml was non-significantly lower in males than in females.

The contribution of risk factors to the progression of HF was analyzed using multivariate logistic regression analysis. The statistical analysis was carried out using all the cardiovascular risk factors (age, gender, hypertension, diabetes, abdominal obesity, BMI ≥ 30 kg/m², excessive drinking of alcohol, smoking and family history) as independent variables and elevated NT-proBNP level as dependent variable.

Using multivariate analysis (Table 3), the likelihood of positive NT-proBNP test was independently associated with age, hypertension and diabetes. Based on OR, hypertension showed 3.4 times greater risk for HF than other cardiovascular risk factors studied.

Clinical and echocardiographic parameters correlating with NT-proBNP levels are shown in Table 4. Correlation analysis demonstrated that age, systolic and diastolic blood pressure, LVM, LAVI, inter-ventricular septum thickness at diastole and E/e' ratio all positively correlated with NT-

Table 1. Baseline participant's characteristics

Characteristics	Male (n=256)	Female (n=346)	All participants (n=602)	P value
Age, mean (SD), years ^a	51.74 $\pm$ 8.49	50.81 $\pm$ 10.05	51.71 $\pm$ 8.07	556
Age group, n (%)				
35–44	66 (25.8)	81 (23.4)	147 (24.4)	083
45–54	84 (32.8)	144 (41.6)	228 (37.9)	
55–64	106 (41.4)	121 (35.0)	227 (37.7)	
Arterial hypertension, n (%)	197 (76.9)	246 (72.0)	446 (74.1)	167
Diabetes mellitus, n (%)	77 (30.1)	76 (21.9)	153 (25.4)	024*
Excessive drinking of alcohol	146 (55.1)	90 (26.0)	236 (39.2)	0001*
Smoking, n (%)	128 (50.0)	34 (9.8)	162 (26.9)	0001*
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	109 (42.6)	159 (45.9)	268 (44.5)	557
Abdominal obesity, n (%)	202 (78.9)	301 (87.0)	503 (83.5)	008*
Family history of CVD, n (%)	61 (23.8)	141 (40.7)	202 (33.5)	001

** – p value is calculated with Chi-Square test,

^a – Mann-Whitney U test and considered significant as <0.05 , BMI – body mass index. CVD – cardiovascular disease.

Table 2. The distribution of risk factors for HF between normal and elevated NT-pro BNP levels

Risk factors	NT-pro BNP, <125 pg/ml (n=519), n (%)	NT-pro BNP, ≥ 125 pg/ml (n=83), n (%)	p value
Age group			
35–44	136 (26.2)	11 (13.2)	0001*
45–54	206 (39.7)	22 (26.6)	
55–64	177 (34.1)	50 (60.2)	
Gender			
Male	224 (43.1)	32 (38.5)	431
Female	295 (56.9)	51 (61.5)	
Hypertension	371 (71.5)	75 (90.4)	0001*
Diabetes mellitus	141 (27.2)	12 (14.4)	039*
Abdominal obesity	436 (84.0)	67 (80.7)	453
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	232 (44.7)	36 (43.3)	714
Excessive drinking of alcohol	212 (40.8)	24 (28.9)	039*
Smoking	139 (26.8)	23 (27.7)	859
Family history of CVD	172 (33.1)	30 (36.1)	607

* – p value is calculated with Chi-Square test and considered significant as <0.05 .

Table 3. Risk factors for elevated NT-proBNP levels (≥ 125 pg/ml)

Risk factors	NT-proBNP			
	cOR (CI 95%)	p value	aOR	p value
Gender				
Female	1	-	1	-
Male	1.2 (0.7–1.9)	411	1.4 (0.7–2.5)	335
Age				
35–44	1	-	1	-
45–54	1.3 (0.6–2.8)	472	1.1 (0.5–2.2)	098
55–64	3.4 (1.8–6.9)	0001**	2.9 (1.4–4.8)	005*
Arterial hypertension				
No	1		1	
Yes	3.4 (1.5–7.6)	003*	2.1 (0.5–9.4)	331
Diabetes				
No	1	-	1	-
Yes	0.4 (0.2–0.9)	025*	2.2 (0.5–8.1)	231
Abdominal obesity				
No	1	-	1	-
Yes	1.2 (0.7–1.9)	021*	1.1 (0.9–2.1)	05
Excessive drinking of alcohol				
No	1	-	1	-
Yes	0.6 (0.4–1.0)	042*	0.6 (0.3–1.2)	151
Smoking habit				
No	1	-		-
Yes	1.1 (0.6–1.1)	0.851	1.3 (0.7–2.4)	443
Family history of cardiovascular disease				
No	1	-		-
Yes	1.1 (0.6–1.7)	0.783	1.3 (0.7–2.1)	431

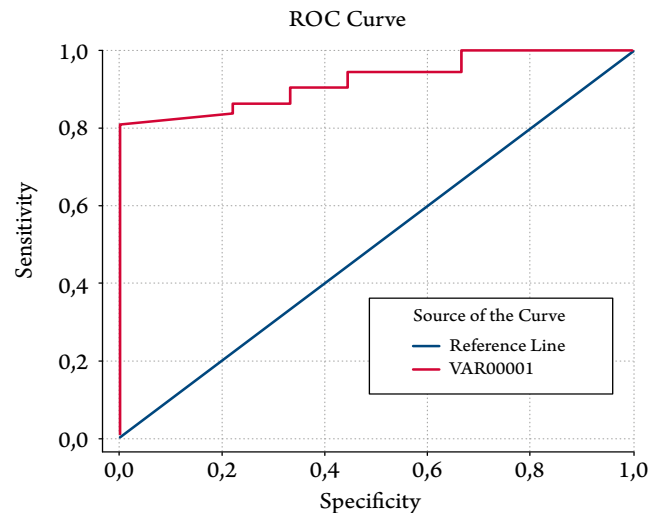
1 – reference value, cOR – crude odds ratio, aOR – adjusted odds ratio, * – p value is <0.05 .

Table 4. Correlation between NT-proBNP levels and clinical, echocardiographic parameters

Parameters	Mean $\pm$ SD	r (against NT-pro BNP levels)	p value
Age (years)	51.71 $\pm$ 8.07	0.134	001*
BMI (kg/m ²)	30.3 $\pm$ 6.8	-0.013	798
Waist (cm)	99.6 $\pm$ 15.7	-0.110	007*
SBP mean (mm Hg)	132.5 $\pm$ 20.9	0.198	0001*
DBP mean (mm Hg)	87.4 $\pm$ 12.6	0.101	036*
LVEF (%)	62.9 $\pm$ 7.7	-0.313	001*
E/A ratio	0.77 $\pm$ 0.30	-0.187	016*
E/e'	9.46 $\pm$ 2.61	0.201	009*
LAVI (ml/m ²)	32.6 $\pm$ 5.43	0.324	001*
IVSd (cm)	1.04 $\pm$ 0.55	0.163	037*
LVPWd (cm)	0.86 $\pm$ 0.48	0.151	052
LV mass (gr/m ²)	195.9 $\pm$ 48.9	0.190	014

** – difference is significant. SPS – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, LVEF – left ventricular ejection fraction, E/A – ratio of the early mitral inflow (E) to late (A) ventricular filling velocities, E/e' – ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity, LAVI – left atrial volume index, IVSd – interventricular septum thickness at end-diastole, LVPWd – left ventricular posterior wall thickness at end-diastole, LV mass – left ventricular mass.

Figure 1. Area under the receiver operating characteristic curve (0.923) for NTpro-BNP cut-off of 125 pg/ml



proBNP levels, whereas waist circumference, BMI, LVEF and E/A ratio were all negatively correlating with it.

A total of 166 subjects (83 with elevated NT-proBNP levels and 83 with normal NT-proBNP levels) underwent heart ultrasound examination. Echocardiography showed diastolic dysfunction or increased LAVI or increased LVM were present in 74/83 subjects with elevated NT-proBNP levels (89.2%) and in 9/83 subjects with normal NT-proBNP levels (10.8%). Diastolic dysfunction was divided into 3 degrees. The most common degree of diastolic dysfunction was B-grade I (64%).

The diagnosis of HFpEF was confirmed by NT-proBNP test and echocardiography in 74/602 (12.3%) of studied participants at high risk for HF.

The sensitivity and specificity of NT-pro BNP test in HF diagnosis were calculated using 2x2 table. A cutoff value of 125 pg/ml for NT-proBNP concentration showed the following diagnostic re-abilities in identifying LV diastolic dysfunction: sensitivity 85.0%, specificity 88.6%, diagnostic accuracy 86.7%, negative predictive value 84.3%, positive predictive value 89.1%, likelihood ratio for positive test results 6.96 and likelihood ratio for negative test results 0.17.

ROC curve showed effectiveness of baseline NT-proBNP in predicting a diagnosis of HF at screening in the population. The ROC curve obtained for the diagnosis of diastolic HF AUC was 0.923 (95% CI 0.86–0.98) (Fig. 1).

Discussion

NT-proBNP levels were measured in 602 participants. Approximately 14% of the cases in asymptomatic population showed raised NT-proBNP levels of ≥ 125 pg/ml. According to Russian study overall 17.9% of examines had elevated NT-proBNT levels (14.2 and 20.3% among men and women

respectively). The difference may be due to the cut-off value, which in this study was 100 pg/ml [7].

In our study, the likelihood of positive NT-proBNP test was independently associated with age, hypertension and diabetes. Shalnova S. A. et al. [7] reported that elevated NT-proBNP level was significantly associated with gender, age, smoking, myocardial infarction and hypertension (blood pressure $\geq 160/95$ mm Hg).

We have shown that NT-proBNP concentration was positively correlating with age, both systolic and diastolic blood pressure, LVM and E/e' ratio and negatively correlating with waist circumference, BMI, LVEF and E/A ratio in an asymptomatic population. Recent study [8] demonstrated that age, systolic blood pressure, pulse pressure, hypertension, smoking habit were all positively correlating with NT-proBNP levels, whereas male sex, BMI, waist circumference, were all negatively correlating with it. The results are comparable with the results of the present study.

In our study AUC of the NT-proBNP value for the diagnosis of LV diastolic dysfunction was 0.923 (95% CI 0.86–0.98) which was similar to other studies [9, 10]. Median NT-proBNP concentration in patients with diastolic dysfunction in our study was 289 (131–689) pg/ml respectively. These values differ from those reported by Jose' M. Verdu et al. [11] who described a median NT-proBNP concentration at 715 [510.5–1575] pg/ml, which can be explained by the older mean age of participants and inclusion of symptomatic patients in the study.

The prevalence of HFpEF (12.3%) in the present study was higher than those (0.9–6.6%) in previous studies [2, 9]. The difference may be due to the inclusion of subjects aged 35–64 years with high risk for HF in current study.

The major limitations of our study were the following: we involved in present study only subjects aged 35 to 64 years with high risk of HF, several factors such as renal function and cardiac rhythm were not recorded in this study, which may have had some influence on the NT-proBNP levels.

Conclusions

Subjects with raised NT-proBNP level (≥ 125 pg/ml) were more likely to have a confirmed diagnosis of diastolic HF after screening. In summary, in an at-risk population, natriuretic peptide based screening combined with echocardiography identifies a high prevalence of asymptomatic HFpEF.

Acknowledgement

This study was financially supported by a research grant from Science Technology Foundation, Ministry of Education, Culture, Sciences and Sports, Mongolia.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 07/08/19

REFERENCES

- World Health Organization. World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs. 2017. [Internet] 2017. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/en/
- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I et al. Natriuretic Peptide–Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA*. 2013;310(1):66–74. DOI: 10.1001/jama.2013.7588
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Ahmad T, O'Connor CM. Therapeutic Implications of Biomarkers in Chronic Heart Failure. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013;94(4):468–79. DOI: 10.1038/clpt.2013.139
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCH trial, hospital stage). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(2):63–8
- Shalnova S.A., Imaeva A.E., Deev A.D., Metelskaya V.A., Muromtseva G.A., Konradi A.O. et al. Elevated Level of the Natriuretic Peptide Among Adult Population in Regions Participating in the ESSE-RF Study and Its Association with Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Kardiologiya*. 2017;57(12):43–52. PMID: 29466210
- Tanaka A, Yoshida H, Kawaguchi A, Oyama J, Kotooka N, Toyoda S et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and associated factors in the general working population: a baseline survey of the Uranosaki cohort study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):5810. DOI: 10.1038/s41598-017-06090-6
- Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L et al. The Role of N-terminal PRO-Brain Natriuretic Peptide and Echocardiography for Screening Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction in a Population at High Risk for Heart Failure. The PROBE-HF Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(5):377–84. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.12.002
- Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004675. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004675
- Verdú JM, Comín-Colet J, Domingo M, Lupón J, Gómez M, Molina L et al. Rapid Point-of-Care NT-proBNP Optimal Cut-off Point for Heart Failure Diagnosis in Primary Care. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;65(7):613–9. DOI: 10.1016/j.rec.2012.01.021

Виноградова Н. Г.^{1,2}, Поляков Д. С.¹, Фомин И. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Н. Новгород, Россия

² ГБУЗ НО ГКБ 38 «Городской центр лечения ХСН», Н. Новгород, Россия

Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике

Актуальность	Во всем мире смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняется на высоком уровне и обуславливает серьезные демографические потери. Самой уязвимой группой являются пациенты после острой декомпенсации СН (ОДСН), которые имеют высокие риски неблагоприятного исхода.
Цель	Анализ рисков общей (ОС), сердечно-сосудистой смертности (ССС), смертности от повторной ОДСН у пациентов с ХСН в течение двух лет после ОДСН при длительном наблюдении при специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике.
Материалы и методы	В исследование последовательно включено 942 пациента с ХСН после ОДСН: 510 пациентов, продолживших амбулаторное наблюдение в специализированном центре лечения ХСН (ЦХСН) (группа 1) и 432 пациента, отказавшихся от наблюдения в ЦХСН и наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства (группа 2). Причины смерти пациентов устанавливались по данным историй болезни стационарного больного, патологоанатомического вскрытия или заключения в медицинской карте амбулаторного больного. Проанализированы ОС и СССР, смертность от ОДСН, совокупный показатель (ССС и смертность от ОДСН). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows, SPSS и статистического пакета R.
Результаты	Пациенты группы 2 оказались старше, чаще имели III функциональный класс (ФК) и реже I ФК ХСН, чем в группе 1. В обеих группах преобладали женщины и пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). На основании результатов моделей пропорциональных рисков Кокса для ОС, СССР, смертности от ОДСН и комбинированного показателя смертности показано, что принадлежность пациентов к группе 2 является независимым предиктором, увеличивающим риск смертности ($p < 0,001$). Увеличение оценки по ШОКС на 1 балл также повышало риск смертности ($p < 0,001$), а исходные ФК ХСН и ФВ ЛЖ не оказали влияния на смертность ни в одной из моделей. Женский пол и увеличение показателя теста 6-мин ходьбы (Т6МХ) независимо от других факторов снижали риск всех исходов, кроме СССР. Увеличение уровня систолического артериального давления на 10 мм рт.ст. снижало риски всех смертельных исходов. Через 2 года наблюдения в группах 2 и 1 ОС составила 29,9% и 10,2% (ОШ 3,7; 95% ДИ: 2,6-5,3; $p < 0,001$), СССР – 10,4% и 1,9% (ОШ 5,9; 95% ДИ: 2,8-12,4; $p < 0,001$), смертность от ОДСН – 18,1% и 6,0% (ОШ 3,5; 95% ДИ: 2,2-5,5; $p < 0,001$), совокупный показатель смертности – 25,2% и 7,7% (ОШ 4,1; 95% ДИ: 2,7-6,1; $p < 0,001$). При анализе всех исходов по периодам наблюдения (3 и 6 мес. и 1 и 2 года) риски любого смертельного исхода в группе 2 различались максимально в течение первых 6 мес. в сравнении с группой 1.
Заключение	Наблюдение в системе специализированной медицинской помощи снижает риски ОС, СССР и смертности от ОДСН. Уязвимый период для пациентов после ОДСН составил первые 6 мес. после выписки из стационара. Ухудшала прогноз оценка по ШОКС, а исходные ФВ ЛЖ и ФК ХСН не оказали влияния на долгосрочный прогноз после ОДСН. Протективными факторами оказались: женский пол, более высокие показатели Т6МХ и систолического АД.
Ключевые слова	Центр лечения хронической сердечной недостаточности; специализированная помощь пациентам с сердечной недостаточностью; декомпенсация хронической сердечной недостаточности; общая смертность; сердечно-сосудистая смертность; смертность от острой декомпенсации сердечной недостаточности; выживаемость при хронической сердечной недостаточности
Для цитирования	Vinogradova N. G., Polyakov D. S., Fomin I. V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):91–100. [Russian: Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):91–100]
Автор для переписки	Виноградова Надежда Георгиевна. E-mail: vinogradovang@yandex.ru

Введение

В течение последнего десятилетия во всем мире смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняется на высоком уровне и обуславливает серьезные демографические потери [1–9].

По данным исследования ЭПОХА, известно, что риск общей смерти при ХСН любого функционального класса (ФК) превышает риск общей смерти в популяции респондентов без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН составляет 7,8 и 4,8 лет соответственно [10]. В европейском исследовании ESC-HF Pilot общая смертность пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН оказалась 4,8% и 13,5% пациентов в год соответственно [8, 9].

В литературе широко обсуждался вопрос о том, что выживаемость при ХСН зачастую хуже, чем при онкологических заболеваниях. К примеру, по данным некоторых исследований сообщалось о низкой 25–50% выживаемости пациентов в течение пяти лет после постановки диагноза ХСН [11–13].

Показатели смертности отличаются в различных исследованиях в зависимости от условий включения пациентов. В исследованиях, в которые включали пациентов в момент госпитализации (в условиях декомпенсации СН), смертность была ожидаемо выше, чем у относительно стабильных пациентов, которые включались в амбулаторных условиях. К примеру, в исследовании ESC-HF Pilot общая смертность через год после постановки диагноза ХСН оказалась выше у пациентов, включенных в регистр после острой декомпенсации СН (ОДСН) и госпитализации (17,4% пациентов), чем у пациентов с ХСН, включенных амбулаторно (7,2% пациентов) [8, 9, 14].

В публикациях последних лет в целом сообщается об улучшении выживаемости пациентов с ХСН в сравнении с первым десятилетием нашего века, но авторы высказывают мнение, что смертность все же сохраняется на высоком уровне, а темпы ее снижения недостаточны [1, 15, 16]. Поэтому актуальность разработки стратегий снижения демографических и финансовых потерь от ХСН признана во многих странах, а вопросы внедрения новых технологий по снижению смертности пациентов с ХСН продолжают изучаться и широко обсуждаться в литературе [1, 10, 17–21].

Сегодня в Российской Федерации с целью управления сердечно-сосудистыми рисками и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний выделены целевые группы пациентов для приоритетных вмешательств, причем одной из таких групп является группа больных ХСН [22].

Известно, что самой уязвимой группой среди пациентов с ХСН являются пациенты после ОДСН, которые характеризуются развитием гипотонии, ухудшением функции почек и формированием органических повреждений,

затрудняющих титрацию базисной терапии ХСН [23]. Поэтому данная категория пациентов требует внимательного отношения и грамотной титрации базисной терапии в ближайший период после выписки из стационара, что позволит снизить риски неблагоприятного исхода [24].

Сегодня для системы здравоохранения РФ становится актуальным вопрос организации специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН, т.к. на опыте других стран Европы было показано, что, несмотря на хороший охват базисной терапией ХСН, не удалось добиться значительного снижения смертности от ХСН в последние годы [1, 14].

Данная работа посвящена анализу рисков смертности у пациентов с ХСН после ОДСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН (ЦХСН) и в реальной амбулаторной клинической практике.

Цель

Проанализировать риски общей смертности, ССС, смертности от повторной ОДСН у пациентов с ХСН в течение двух лет после ОДСН при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и реальной клинической практике.

Материалы и методы

В когортное проспективное исследование последовательно включено 942 пациента с ХСН любой этиологии в возрасте 18 лет и старше. Все пациенты получали лечение по поводу ОДСН в стационаре городского ЦХСН, проходили обучение в Школе пациента с ХСН и наблюдались в течение двух лет. Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от их решения продолжить амбулаторное наблюдение в ЦХСН или амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) по месту жительства. В группу 1 было включено 510 пациентов, продолживших наблюдение в ЦХСН, а в группу 2–432 пациента, которые после выписки из стационара не посещали ЦХСН и наблюдались в АПУ города. Работа ЦХСН построена на принципе «бесшовного» амбулаторного ведения пациентов с ХСН после выписки из стационара, усиленного сестринским контролем (структурированные телефонные звонки 1 раз в месяц).

Амбулаторное наблюдение пациентов группы 1 на базе ЦХСН включало сочетание личного и телефонного общения с пациентами. Амбулаторные консультации пациентов группы 1 проводил врач кардиолог ЦХСН, причем график консультаций устанавливался индивидуально в зависимости от тяжести состояния пациента, но не реже 1 раза в 3 месяца при стабильном течении ХСН, а при ухудшении течения ХСН проводились дополнительные визиты в необходимом количестве. В процессе

амбулаторного наблюдения пациентов после ОДСН проводилась титрация базисной терапии ХСН и диуретической терапии, а также лечение заболеваний, послуживших причинами ХСН, и коморбидной патологии. Пациенты, которые пропускали прием или отказывались от наблюдения, находились под контролем медицинской сестры ЦХСН, которая осуществляла структурированные телефонные звонки 1 раз в месяц. Структура и особенности работы ЦХСН подробно описаны ранее [25, 26].

В группе 2 пациенты находились не только на амбулаторном лечении в АПУ по месту жительства, но и под контролем медицинской сестры ЦХСН посредством структурированного телефонного контакта (1 раз в 1–3 месяца). Пациенты группы 2 не посещали кардиолога ЦХСН и не имели личного контакта со специалистами ЦХСН.

Пациенты исследуемых групп проанализированы по основным демографическим и клиническим параметрам. Нами использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева [27]. Пациенты распределены по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в соответствии с национальными рекомендациями: сердечная недостаточность с сохраненной

ФВ ЛЖ (СНсФВ), с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) и с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) [28].

Основные исходные клинические параметры пациентов при включении в исследование представлены в таблице 1.

Пациенты группы 2 были старше, имели более высокую исходную оценку по ШОКС, меньшую дистанцию ходьбы по результатам Т6МХ, чаще имели III ФК и реже I ФК ХСН (табл. 1). Доля тяжелых пациентов с III–IV ФК ХСН в группе 2 оказалась больше, чем в группе 1: 56,9% против 47,1% ($p=0,002$).

Таким образом, пациенты группы 2 исходно оказались клинически тяжелее, чем пациенты группы 1, что было учтено при последующем анализе клинических исходов.

В обеих группах преобладали женщины и пациенты с СНсФВ. Пациенты обеих групп не различались по исходным средним уровням систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и средней частоте сердечных сокращений, а также характеризовались сопоставимо высоким уровнем коморбидности (табл. 1).

В процессе двухлетнего наблюдения причины смерти пациентов в группах 1 и 2 устанавливались по данным

Таблица 1. Исходные клинические параметры пациентов

Показатель	Группа 1, n=510	Группа 2, n=432	p*
Возраст, лет	69,7±10,2	71,9±10,8	0,002
Мужчины/женщины, n (%)	217 (42,5)/293 (57,5)	179 (41,4)/253 (58,6)	0,7
Срок госпитализации, койко-дни	11,4±3,1	11,3±3,4	0,95
САД, мм рт. ст.	135,4±24,0	137,3±25,0	0,2
ДАД, мм рт. ст.	77,3±12,1	78,7±13,1	0,1
ЧСС, уд./мин	76,3±15,5	78±16,7	0,1
СНсФВ/СНпФВ/СНнФВ, n (%)	351 (68,8)/91 (17,9)/68 (13,3)	316 (73,1)/76 (17,6)/40 (9,3)	0,1/0,9/0,05
Т6МХ, м	299,2±102,1	276,3±94,2	0,0003
I/II/III/IV ФК ХСН, n (%)	71 (13,9)/199 (39)/197 (38,6)/43 (8,5)	31 (7,2)/155 (35,9)/203 (47)/43 (9,9)	0,0009/0,3/0,009/0,4
ШОКС, баллы	3 (Q1=2; Q3=4)	4 (Q1=2; Q3=5)	<0,001
АГ в анамнезе, n (%)	482 (94,5)	412 (95,3)	0,5
ИБС в анамнезе, n (%)	415 (81,4)	356 (82,4)	0,7
ИМ в анамнезе, n (%)	139 (27,3)	112 (25,9)	0,6
СД/НТУ в анамнезе, n (%)	131 (25,7)/53 (10,4)	103 (23,8)/34 (7,9)	0,5/0,2
ФП, n (%)	254 (49,8)	190 (44,0)	0,07
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	181 (35,5)	175 (40,5)	0,1
ОНМК в анамнезе, n (%)	45 (8,8)	38 (8,8)	0,98
Анемия, n (%)	87 (17,1)	66 (15,3)	0,5
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	38 (7,5)	28 (6,5)	0,6
Индекс коморбидности по Чарльсону, баллы	5 (Q1=4; Q3=7)	5 (Q1=4; Q3=7)	0,6

* – достоверность различий между группами 1 и 2. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФК – функциональный класс, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

историй болезни стационарного больного, патологоанатомического вскрытия или заключения в медицинской карте амбулаторного больного. В случае внезапной смерти пациента или смерти на дому, а также если не производилось вскрытие пациента, анализ случаев смерти производился при участии родственников пациентов, которые были опрошены врачом ЦХСН. Нами были проанализированы следующие конечные точки: общая смертность и ССС, смертность от ОДСН, суммарно ССС и смертность от ОДСН. ССС определялась при следующих причинах смерти: внезапная сердечная смерть, смерть от острого инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows, SPSS, и статистического пакета R [29]. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M , σ) при параметрическом распределении выборки и в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль) при непараметрическом распределении. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а для анализа различий частот использовался критерий χ^2 . Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Тест Манна–Уитни использовался в тех случаях, когда распределение отличалось от нормального.

Для оценки влияния различных переменных на конечные точки (общая смертность, ССС, смертность по причине ОДСН и комбинированный показатель смертности) использовалась многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса. Выживаемость пациентов представлена в виде кривых Каплана–Майера. Уровень статистической значимости различий определялся при помощи лог-рангового теста. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Нами были построены многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса с целью анализа независимого влияния таких факторов, как принадлежность пациентов к группе наблюдения, к ФК ХСН и определенному фенотипу СН в зависимости от ФВ ЛЖ. Также в моделях Кокса учитывались пол, возраст, увеличение показателя ТбМХ на каждые 20 метров, увеличение оценки по ШОКС на каждый 1 балл и увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. по сравнению со средними значениями.

В качестве референсных использовались следующие параметры: принадлежность пациентов к группе 1, мужской пол, СНсФВ, наличие у пациентов I–II ФК ХСН.

Результаты многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса для общей смертности, ССС, смертности от ОДСН и совокупного показателя смертности

представлены на соответствующем каждой конечной точке графике Фореста (рис. 1–4).

На основании данных многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса для любой конечной точки можно утверждать, что риск общей смертности, ССС, смертности от ОДСН и совокупно риск смертности от ОДСН и ССС независимо повышают принадлежность пациентов к группе наблюдения 2 и возраст пациентов.

Женский пол, напротив, оказался протективным фактором и снижал вероятность смерти по любой причине на 38%, риск смертности от ОДСН и риск совокупного показателя, но не оказал влияния отдельно на ССС (рис. 1–4). Женский пол не оказал протективного влияния на риск ССС, вероятно, в силу высокой коморбидности пациентов.

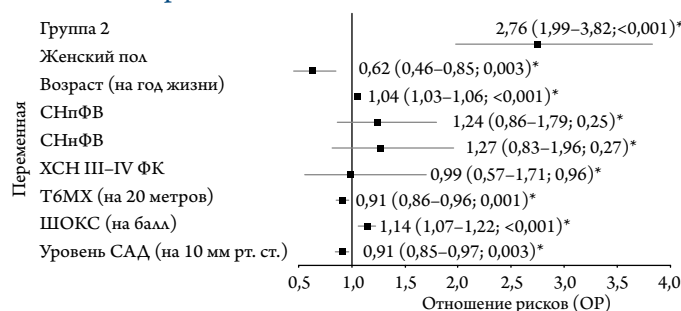
Стратификация по исходной ФВ ЛЖ на типы (СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ) не повлияла ни на одну из конечных точек в нашем исследовании (рис. 1–4). Что интересно, исходная стратификация по ФК ХСН при выписке из стационара также не повлияла ни на одну конечную точку смертности у пациентов исследуемых групп (рис. 1–4). Это может быть связано с тем, что ФВ ЛЖ и ФК ХСН, с одной стороны, могли меняться в процессе двухлетнего наблюдения у пациентов исследуемых групп в зависимости от проводимого на амбулаторном этапе лечения, а с другой стороны – именно качество лечения могло быть определяющим в прогнозе пациента, а не ФВ ЛЖ или исходный ФК. Вероятно, качество лечения на амбулаторном этапе и другие факторы снизили чувствительность исходных параметров ФВ ЛЖ и ФК ХСН в отношении риска общей смертности и смертности от ОДСН в течение длительного периода наблюдения. А также параметры, отражающие клиническую тяжесть самой ХСН, не коррелировали с риском ССС, что вполне логично.

Протективными факторами для риска общей смертности, смертности от ОДСН и совокупного показателя смертности оказалось увеличение ТбМХ на каждые 20 метров (рис. 1–4). ССС оказалась той конечной точкой, на которую исходный показатель ТбМХ не оказал статистически значимого влияния.

Еще одним параметром, не оказавшим влияние на риск ССС, оказался исходный уровень ШОКС. Оценка по ШОКС оказалась чувствительным параметром в отношении увеличения риска общей смертности, смертности от ОДСН и совокупного показателя смертности (рис. 1–4).

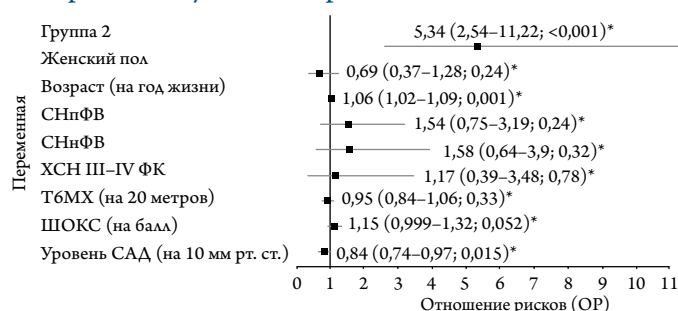
Протективным фактором, влияющим статистически значимо на риски общей смертности, ССС, смертности от ОДСН и совокупного показателя смертности является увеличение уровня САД на каждые 10 мм рт. ст. по отношению к средним уровням соответствующих показателей (рис. 1–4).

Рисунок 1. График Фореста для общей смертности



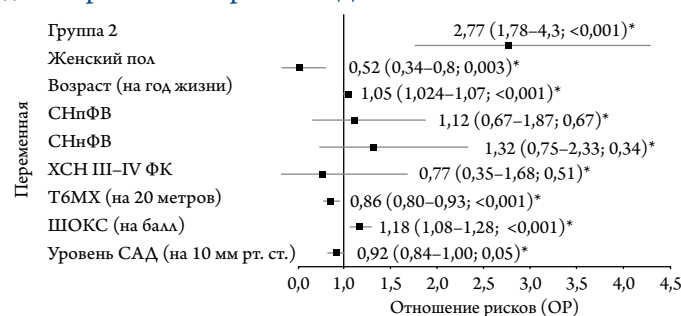
* – (95% ДИ; p-value). СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, Т6МХ – тест 6-мин. ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Рисунок 2. График Фореста для сердечно-сосудистой смертности



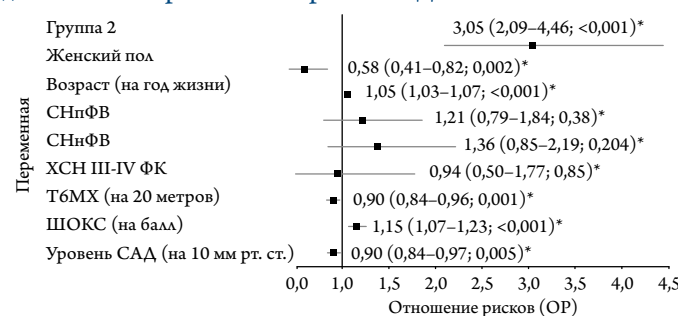
* – (95% ДИ; p-value). СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, Т6МХ – тест 6-мин. ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Рисунок 3. График Фореста для смертности по причине ОДСН



* – (95% ДИ; p-value). СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, Т6МХ – тест 6-мин. ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Рисунок 4. График Фореста для ССС и смертности по причине ОДСН



* – (95% ДИ; p-value). СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, Т6МХ – тест 6-мин. ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Анализ Каплана–Майера (кривые выживаемости) для всех проанализированных конечных точек представлен на рисунке 5.

Таким образом, нами проанализирована общая смертность, ССС и смертность по причине ОДСН в течение двух лет наблюдения, а доли пациентов обеих групп, имевших эти неблагоприятные исходы, наглядно пред-

ставлены на рисунке 6. Данные свидетельствуют о том, что в группе 2 доли пациентов с любым неблагоприятным исходом были больше, чем в группе 1.

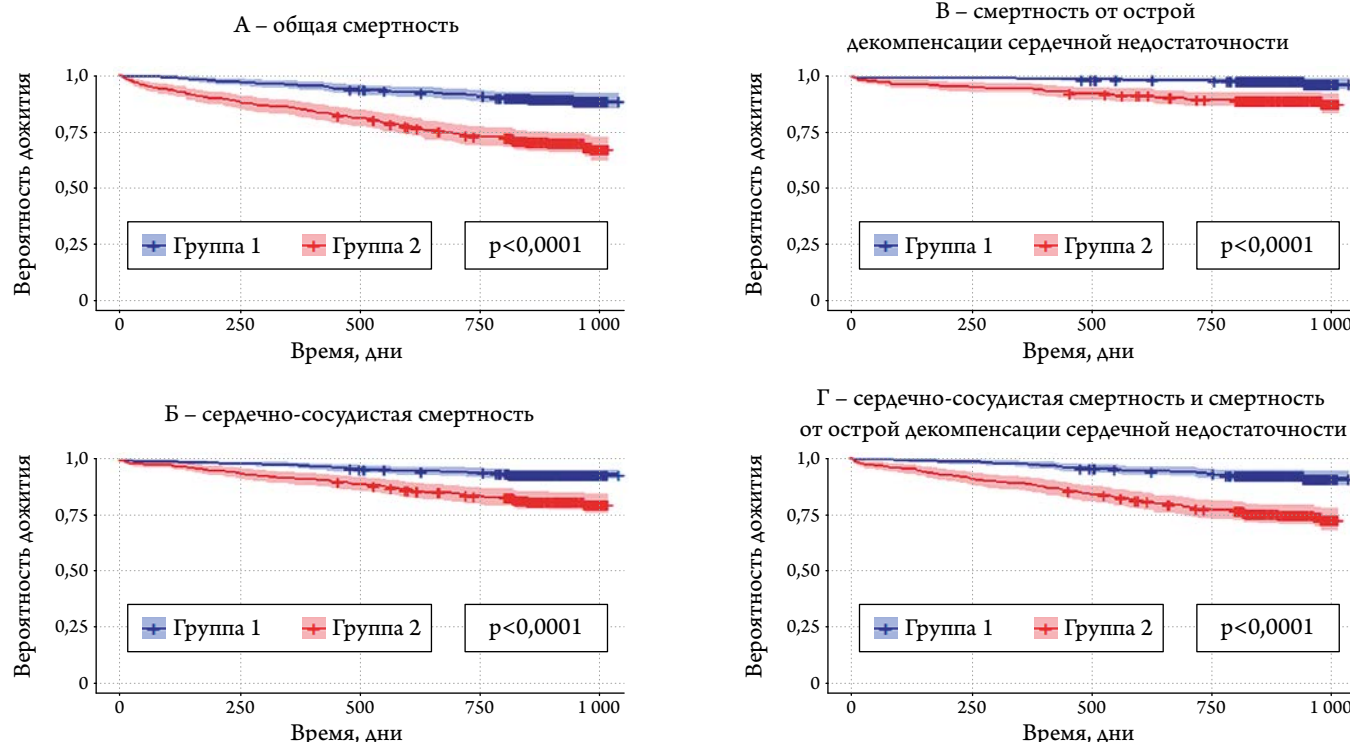
Мы провели анализ смертности по периодам наблюдения: 3 месяца, 6 месяцев, 1 и 2 года наблюдения. Общая смертность, ССС, смертность от ОДСН и комбинированный показатель ССС и смертности от ОДСН

Таблица 2. Анализ рисков общей, сердечно-сосудистой смертности, смертности от ОДСН и совокупного показателя сердечно-сосудистой смертности и смертности от ОДСН в группах 1 и 2 в зависимости от периода наблюдения

Конечные точки, исходы	Группа	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 1 год	Через 2 года
ОС, n (%)	Группа 1	4 (0,8)	11 (2,2)	21 (4,1)	52 (10,2)
	Группа 2	25 (5,8)	41 (9,5)	62 (14,4)	129 (29,9)
	ОШ; 95% ДИ; p _{1/2}	7,8; 2,7–22,5; <0,001	4,8; 2,4–9,4; <0,001	3,9; 2,3–6,5; <0,001	3,7; 2,6–5,3; <0,001
ССС, n (%)	Группа 1	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,4)	9 (1,9)
	Группа 2	10 (2,4)	13 (3,2)	16 (4,1)	35 (10,4)
	ОШ; 95% ДИ; p _{1/2}	12,4; 1,6–97,5; 0,002	16,6; 2,6–127,4; 0,0003	10,6; 2,4–46,3; 0,0001	5,9; 2,8–12,4; <0,001
Смертность от ОДСН, n (%)	Группа 1	2 (0,4)	5 (1,0)	9 (1,8)	29 (6,0)
	Группа 2	6 (1,5)	16 (3,9)	28 (7,0)	67 (18,1)
	ОШ; 95% ДИ; p _{1/2}	3,7; 0,7–18,6; 0,08	4,1; 1,5–11,2; 0,003	4,1; 1,9–8,8; <0,001	3,5; 2,2–5,5; <0,001
ССС+смертность от ОДСН, n (%)	Группа 1	3 (0,6)	6 (1,2)	11 (2,2)	38 (7,7)
	Группа 2	16 (3,8)	29 (6,9)	44 (10,6)	102 (25,2)
	ОШ; 95% ДИ; p _{1/2}	6,6; 1,9–22,9; 0,0006	6,2; 2,5–15,0; <0,001	5,3; 2,7–10,4; <0,001	4,1; 2,7–6,1; <0,001

ОС – общая смертность, ССС – сердечно-сосудистая смертность, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p_{1/2} – статистические различия между группами 1 и 2.

Рисунок 5. Кривые выживаемости пациентов групп 1 и 2 в течение двух лет наблюдения для конечных точек



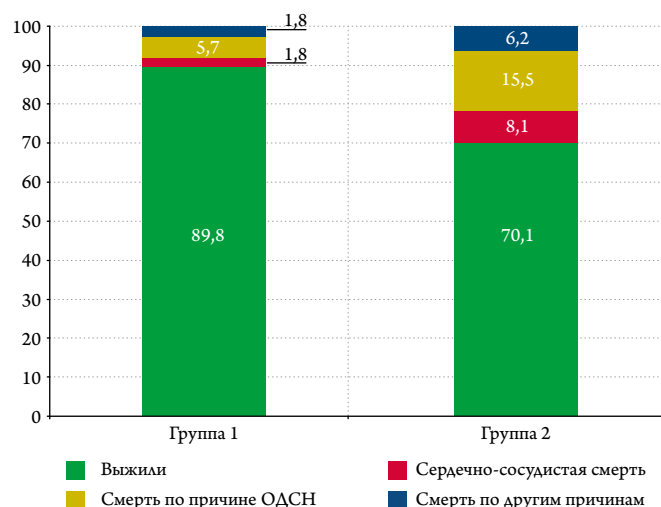
рассчитаны за вычетом пациентов, умерших по другим причинам к указанным срокам. Данные представлены в таблице 2.

При анализе общей смертности в группах 1 и 2 выявлена закономерная тенденция роста смертности с увеличением времени наблюдения. При сравнении смертности по всем четырем периодам наблюдения общая смертность была выше в группе 2 в сравнении с группой 1 в 3,7–7,8 раз в зависимости от периода наблюдения. Причем максимальные различия наблюдались в течение первых 3 и 6 месяцев наблюдения, что еще раз доказывает факт наличия «уязвимого» периода в течение первых 6 месяцев после выписки из стационара, если у пациентов нет активной титрации базисной терапии ХСН.

Сердечно-сосудистая смертность в любой период наблюдения оказалась выше в группе 2 – в 12,4, 16,6, 10,6 и 5,9 раза через 3, 6 месяцев, 1 и 2 года соответственно. Различия в ССС оказались более значимыми, чем различия в общей смертности. С одной стороны, хорошо оттитрованная базисная терапия ХСН в группе 1 позволяла снижать риски ССС, с другой стороны – в группе 1 пациенты также получали лечение коморбидных состояний и этиологических факторов ХСН, к которым в первую очередь относились артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий.

Смертность от ОДСН через 3 месяца наблюдения не различалась между группами, что свидетельствует о наличии у пациентов после ОДСН серьезного прогно-

Рисунок 6. Структура выживаемости и смертности в группах 1 и 2 в течение двух лет наблюдения



за и «уязвимого» периода (первые 90 дней после выписки из стационара) независимо от группы наблюдения. Но уже через 6 месяцев и до конца исследования риски смертности от ОДСН оказались ниже в группе 1, что доказывает эффективность проводимой базисной и диуретической терапии ХСН и в целом эффективность вмешательств в группе 1 для профилактики смертности от ОДСН.

Совокупный показатель ССС и смертности от ОДСН был выше в группе 2 в 6,6, 6,2, 5,3 и 4,1 раза через 3, 6 месяцев, 1 и 2 года наблюдения соответственно. Это пока-

затель отражает динамику двух предыдущих исходов (отдельно ССС и отдельно смертность от ОДСН) и дополнительно показывает существование периода особо высокой смертности и «уязвимости» для пациентов после ОДСН в течение первых 6 месяцев при отсутствии специализированной медицинской помощи и активной титрации базисной терапии ХСН и диуретической терапии.

Обсуждение

В представленном нами исследовании распределение пациентов на группы наблюдения происходило на основании решения пациентов продолжить наблюдение в специализированном ЦХСН или в поликлиниках по месту жительства. Пациенты, которые предпочли наблюдение по месту жительства, были старше и клинически тяжелее по ФК ХСН, Т6МХ и оценке по ШОКС. Вероятно, эти различия оказали влияние на мобильность пациентов и их выбор.

В обеих группах пациентов наблюдается высокий уровень коморбидности с соматически тяжелыми заболеваниями. В обеих группах пациентов одинаково часто в анамнезе были перенесенные ОНМК и перенесенные или активные онкологические заболевания. Эти факторы тоже необходимо учитывать при оценке мобильности пациентов и планировании специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН.

Клинический портрет современного амбулаторного пациента с ХСН неоднократно обсуждался в литературе, и в XXI веке ХСН имеет женское лицо и характеризуется сохраненной ФВ [15, 18, 30]. В наше исследование были включены пациенты, перенесшие ОДСН, также в обеих группах преобладали женщины и пациенты с СНсФВ.

Проанализированная нами общая смертность у пациентов после ОДСН за 2 года наблюдения составила 10,2% и 29,9% в группе специализированного наблюдения и в группе реальной амбулаторной практики по месту жительства соответственно. Если мы сравним полученную в данном исследовании смертность у пациентов в реальной амбулаторной практике с эпидемиологическими данными исследования ЭПОХА по Нижегородской области (24% за 4 года наблюдения), то станет очевидно, что выживаемость пациентов после ОДСН без специализированного наблюдения как минимум в 2 раза хуже, чем выживаемость пациентов с ХСН любого ФК [31].

Сердечно-сосудистая смертность в течение двух лет наблюдения оказалась в 5,9 раза выше в группе наблюдения в поликлиниках по месту жительства (10,4%), что подтверждает протективное влияние оттитрованной базисной терапии ХСН на снижение сердечно-сосудистых конечных точек в группе специализированной медицинской помощи (1,9%). При анализе данных лите-

ратуры по ССС у пациентов с ХСН мы обнаружили, что в исследовании ESC-HF Pilot годовая ССС различалась у амбулаторных (3,9%) и госпитализированных (11,6%) пациентов. Но эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как примерно у трети пациентов ESC-HF Pilot причина смерти была неизвестна [9].

Необходимо отметить, что смертность от ОДСН не анализируется в литературе. Как правило, в большинстве исследований оценивались только госпитализации по причине ухудшения ХСН, что не дает представления о смертности по причине ОДСН [9, 15]. В нашем исследовании риск смертности от ОДСН через 2 года наблюдения был выше в 4,1 раза в группе наблюдения по месту жительства, что было связано не только с низким качеством базисной терапии ХСН, но и с недостаточным приемом петлевых диуретиков [32].

При анализе рисков смертности по периодам наблюдения оказалось, что первые 3 месяца чувствительны в отношении риска смертности от ОДСН в любой группе наблюдения. А при анализе всех исходов (общей смертности, ССС, смертности от ОДСН и совокупного показателя ССС и смертности от ОДСН) было показано, что первые 6 месяцев после выписки из стационара являются критическими для пациентов после ОДСН, особенно в отсутствие специализированной медицинской помощи.

Ранее сообщалось об «уязвимом» периоде для пациентов с ОДСН после выписки из стационара, который составлял 30–100 дней [33, 34]. Мы согласны с этими данными, но наши результаты свидетельствуют о сохранении значительных рисков смертности в течение более длительного периода времени, а именно в течение первых 6 месяцев после выписки из стационара.

Представленный анализ пропорциональных рисков Кокса позволяет нам утверждать, что для любого исхода наблюдение пациентов по месту жительства в неспециализированных учреждениях повышает риски смертельного исхода независимо от возраста или исходной клинической тяжести пациентов.

Интересно, что чувствительным маркером плохого прогноза при длительном наблюдении пациентов после ОДСН оказалась оценка по ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, что делает этот инструмент необходимым в повседневной работе практического врача, курирующего пациентов с ХСН. К сожалению, оценка по ШОКС сегодня не распространена широко и используется только в специализированных отделениях ХСН и редко оценивается в динамике.

Неожиданными получились данные, что исходные ФВ ЛЖ и ФК ХСН не повлияли ни на один проанализированный нами исход в течение двухлетнего наблюдения. Это может быть связано с тем, что параметры, отражающие клиническую тяжесть самой ХСН, могли изменять-

ся на фоне лечения ХСН в разных условиях наблюдения как в лучшую, так и в худшую сторону. Мы предполагаем, что исходно клинически тяжелые пациенты при адекватном лечении могли улучшить клиническое состояние и иметь более благоприятный прогноз, или исходно более легкие пациенты могли иметь худший прогноз в отсутствие качественной базисной терапии ХСН, которая одновременно способна повлиять на сердечно-сосудистые исходы и на смертность от ОДСН.

По данным литературы, получена противоречивая информация в отношении влияния ФВ ЛЖ на прогноз пациентов. В части исследований сообщается о том, что общая смертность не различалась при сравнении пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ [8, 9, 15], а в других указано, что после эпизода ОДСН долгосрочный прогноз оказался лучше для пациентов СНсФВ в сравнении с пациентами с СНпФВ и СНнФВ [35].

Необходимо отметить, что исходная ФВ ЛЖ оценивалась нами в период ОДСН, что могло повлиять на результаты исследования, т. к. известно, что ФВ ЛЖ на фоне ОДСН может изменяться и не соответствовать ФВ ЛЖ стабильного больного.

Снижение рисков смертности в нашем анализе произошло при увеличении показателя Т6МХ. Этот показатель оказался чувствительным для всех исходов, кроме ССС, что логично, так как отражает тяжесть течения самой ХСН. Однако связанный с этим показателем ФК ХСН не показал чувствительность в определении прогноза при длительном наблюдении после ОДСН. Таким образом, мы считаем, что не только ФК ХСН должен присутствовать в диагнозе пациента с ХСН, но и показатель Т6МХ наравне с ФВ ЛЖ должны быть указаны в диагнозе, чтобы позволить практикующему врачу правильно оценить прогноз пациента и динамику в лечении ХСН.

В нашем исследовании женский пол оказал протективное действие на риски всех проанализированных неблагоприятных исходов, кроме ССС. По данным литературы, различия смертности при ХСН в зависимости от пола противоречивы. В некоторых исследованиях заявлено об отсутствии влияния пола на общую смертность у пациентов с ХСН [4], а в некоторых – об улучшении прогноза у женщин [30, 35–37]. Протективное влияние женского пола на смертность при ХСН не может быть связано с различиями в гормональном статусе, так как средний возраст пациентов в нашем исследовании соответствует возрасту глубокой постменопаузы. Вероятно, это связано с территориальными особенностями менталитета. Например, известно, что в РФ женщины более привержены к лечению сердечно-сосудистых заболеваний [38].

Интересны полученные нами данные о том, что увеличение исходного САД при выписке из стационара на каждые 10 мм рт. ст. является защитным фактором, умень-

шающим риск смертности по всем анализируемым нами исходам. Ранее в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН были получены данные, что в зависимости от уровня АД при выписке после ОДСН общая смертность различалась и составила 46,4% среди пациентов с АД <120 мм рт. ст. и 22,1% среди пациентов с АД >120 мм рт. ст. [23, 33].

Гипотония затрудняет титрацию базисной терапии и значительно ухудшает прогноз пациентов, что может быть связано с гипоперфузией органов и тканей на фоне низкого АД [39–41] и формированием органических повреждений, и в первую очередь, ухудшением фильтрационной функции почек [42].

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о высокой смертности пациентов после ОДСН, что требует специального подхода к лечению этой категории пациентов на амбулаторном этапе. «Бесшовная» модель оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН показала высокую эффективность в решении этой задачи в условиях РФ.

Выводы

1. Наблюдение в специализированном центре лечения ХСН снижает риски смертности по всем причинам, сердечно-сосудистой смертности, смертности по причине ОДСН и комбинированного показателя сердечно-сосудистой смертности и по причине ОДСН.
2. Для риска смертности из-за ОДСН критическим «уязвимым» периодом являются первые 3 месяца, а для всех остальных неблагоприятных исходов – первые 6 месяцев после выписки из стационара.
3. Чувствительным фактором риска неблагоприятного исхода, ухудшающим прогноз пациентов после ОДСН в течение длительного наблюдения, оказалась оценка по ШОКС, а исходные ФВ ЛЖ и ФК ХСН не оказали влияния на долгосрочный прогноз у пациентов после ОДСН.
4. Протективными факторами для пациентов после ОДСН оказались: женский пол, более высокие показатели Т6МХ и САД.

Ограничения исследования

Формирование групп наблюдения в нашем исследовании происходило на основании решения пациентов наблюдаться амбулаторно в центре лечения ХСН или по месту жительства, что было связано с клинической тяжестью и низкой мобильностью пациентов. Данные исследования необходимо интерпретировать осторожно с учетом этих факторов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 28.01.20

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):678–85. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006
2. Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, Martinez F, Mosterd A, Ramires F et al. Comparing LCZ696 With Enalapril According to Baseline Risk Using the MAGGIC and EMPHASIS-HF Risk Scores. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(19):2059–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.878
3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(9):1062–73. DOI: 10.1093/eurjhf/hft052
4. Scrutinio D, Guida P, Passantino A, Lagioia R, Raimondo R, Venezia M et al. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;51:34–40. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.011
5. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*. 2016;133(23):2254–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020729
6. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669–78. DOI: 10.1001/jama.2011.1474
7. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(5):665–75. DOI: 10.1002/ejhf.1432
8. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(10):1076–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
9. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
10. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
11. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107–15. DOI: 10.1161/01.CIR.88.1.107
12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2004;25(18):1614–9. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
13. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(18):1397–402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265
14. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1173–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
15. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
16. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Meijert M, Szulkin R, Ljunggren G et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(9):995–1002. DOI: 10.1093/eurjhf/hft064
17. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(2):115–26. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq219
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
19. Russo MJ, Gelijns AC, Stevenson LW, Sampat B, Aaronson KD, Rendall DG et al. The Cost of Medical Management in Advanced Heart Failure During the Final Two Years of Life. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(8):651–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.005
20. DeVore AD, Thomas L, Albert NM, Butler J, Hernandez AF, Patterson JH et al. Change the management of patients with heart failure: Rationale and design of the CHAMP-HF registry. *American Heart Journal*. 2017;189:177–83. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.04.010
21. Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer S, Faller H, Pretzin C, Heuschmann PU et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study: Effects of structured HF management depend on patients' mood. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(10):1133–41. DOI: 10.1002/ejhf.150
22. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69–82. [Russian: Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
23. Polyakov D.S., Fomin I.V., Badin Yu.V., Vaisberg A.R., Valikulova F.Yu., Shechrbina E.V. et al. Effects of systolic and diastolic blood pressure and its changes between successive hospitalizations on prognosis for patients with acute decompensated CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(3):178–84. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Вайсберг А. Р., Валикулова Ф. Ю., Щербинина Е. В. и др. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3):178–84]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2357
24. Vinogradova N.G. The prognosis of patients with chronic heart failure, depending on adherence to observation in a specialized heart failure treatment center. *Kardiologia*. 2019;59(10S):13–21. [Russian: Виноградова Н.Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности

- к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(10S):13-21]. DOI: 10.18087/cardio.n613
25. Fomin I.V., Vinogradova N.G. Organization of specialized medical care for patients with chronic heart failure. CardioSomat-ics. 2017;8(3):10-5. [Russian: Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. CardioСоматика. 2017;8(3):10-5]
26. Fomin I.V., Vinogradova N.G., Farzaliev M.I., Allakhverdieva S.M., Krylova A.N., Samarina A.S. et al. Efficiency of observing patients in the setting of a specialized center for treatment of chronic heart failure. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2018;2(1):221-9. [Russian: Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Фарзалиев М.И., Аллахвердиева С.М., Крылова А.Н., Самарина А.С. и др. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2(1):221-9]
27. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14(7):379-472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472.]
28. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3-40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
29. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://www.r-project.org/>
30. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaysberg A.R. EPOCHA-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2). Kardiologiya. 2019;59(4S):33-43. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: Гендерные различия в прогнозе жизни больных хсн при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). Кардиология. 2019;59(4S):33-43]. DOI: 10.18087/cardio.2654
31. Fomin I.V., Mareev V.Yu., Zherbinina E.V. Indicators of the prevalence of heart failure and the effectiveness of its therapy, depending on the severity of the disease. Russian Heart Failure Journal. 2002;3(2):69-70. [Russian: Фомин И.В., Мареев В.Ю., Щербинина Е.В. Показатели распространенности сердечной недостаточности и эффективности ее терапии в зависимости от тяжести заболевания. Журнал сердечная недостаточность. 2002;3(2):69-70]
32. Vinogradova N.G. Effectiveness of specialized medical care in patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(2):122-32. [Russian: Виноградова Н.Г. Эффективность специализированной медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2017;18(2):122-32]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.2.2313
33. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCHA-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCHA-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299-305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299-305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
34. Di Tano G, De Maria R, Gonzini L, Aspromonte N, Di Lenarda A, Felola M et al. The 30-day metric in acute heart failure revisited: data from IN-HF Outcome, an Italian nationwide cardiology registry. European Journal of Heart Failure. 2015;17(10):1032-41. DOI: 10.1002/ehfj.290
35. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaisberg A.R. Evaluation of long-term predictors in patients with acute decompensated heart failure depending on age: the results of the EPOCHA-D-CHF study. Clinical gerontology. 2019;25(3-4):39-47. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН. Клиническая геронтология. 2019;25(3-4):39-47]. DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047
36. Dreyer RP, Dharmarajan K, Hsieh AF, Welsh J, Qin L, Krumholz HM. Sex Differences in Trajectories of Risk After Rehospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2017;10(5):165-71. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003271
37. Jessup M, Piña IL. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2004;127(5):1247-52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.032
38. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагатовна Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
39. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL et al. Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease. JAMA. 2010;304(1):61-8. DOI: 10.1001/jama.2010.884
40. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. The Lancet. 2016;388(10056):2142-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31326-5
41. Ferreira JP, Duarte K, Pfeffer MA, McMurray JJV, Pitt B, Dickstein K et al. Association between mean systolic and diastolic blood pressure throughout the follow-up and cardiovascular events in acute myocardial infarction patients with systolic dysfunction and/or heart failure: an analysis from the High-Risk Myocardial Infarction: BP and outcomes in myocardial infarction. European Journal of Heart Failure. 2018;20(2):323-31. DOI: 10.1002/ehfj.1131
42. Wells R, Rahman M. SPRINT and the Kidney: What Have We Learned? Current Hypertension Reports. 2018;20(11):95. DOI: 10.1007/s11906-018-0895-6

Гаспарян А. Ж., Шлевков Н. Б., Скворцов А. А.
ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Современные биомаркеры позволяют диагностировать широкий спектр патологических процессов, протекающих в организме, оценивать эффективность терапевтических воздействий и прогноз кардиологических больных. Настоящий обзор посвящен возможностям использования N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенности 2-го типа (sST2), галектина-3 и других биомаркеров у больных хронической сердечной недостаточностью для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и возникновения внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова	Биомаркеры; NT-proBNP; sST2; galectin-3; хроническая сердечная недостаточность; желудочковая тахикардия; фибрилляция желудочков; внезапная сердечная смерть
Для цитирования	Gasparyan A. Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):101–108. [Russian: Гаспарян А. Ж., Шлевков Н. Б., Скворцов А. А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):101–108.]
Автор для переписки	Гаспарян Арменуи Жораевна. E-mail: armen_ui@inbox.ru

Патогенетические механизмы внезапной сердечной смерти

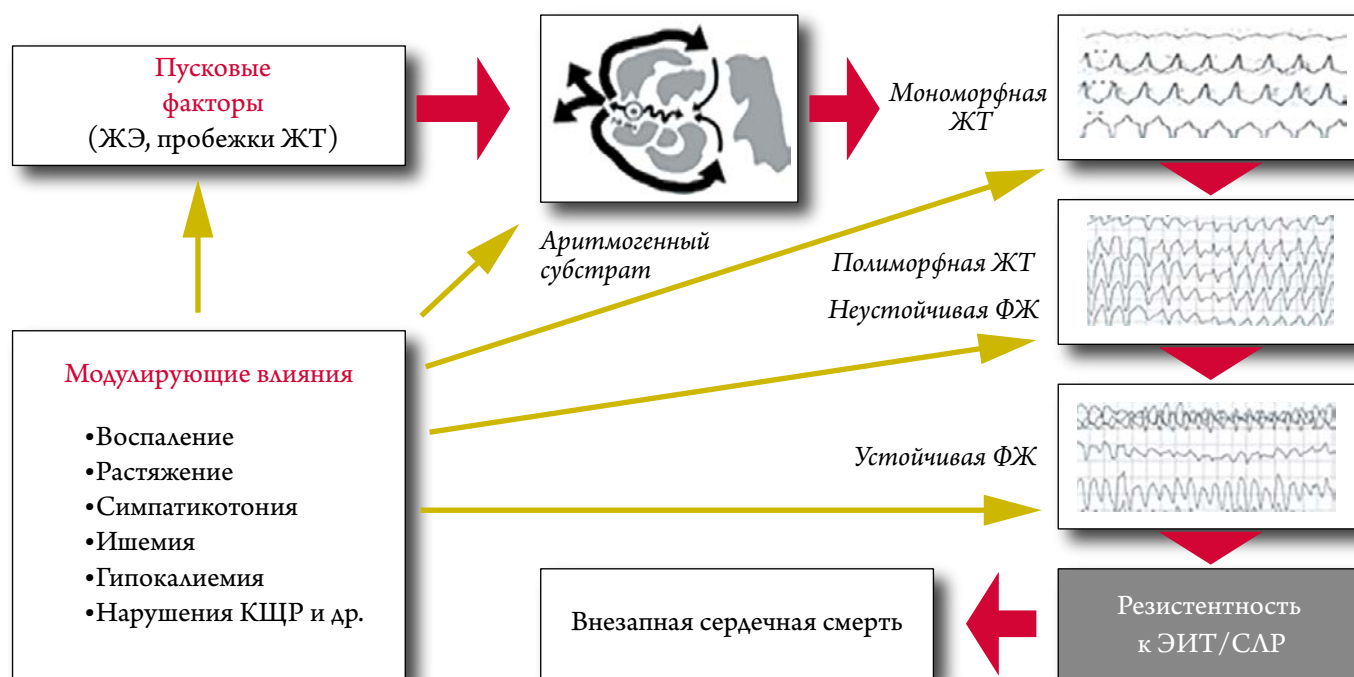
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и пароксизмальные желудочковые тахикардии являются двумя наиболее неблагоприятными проявлениями различных заболеваний сердца, которые нередко регистрируются у одних и тех же пациентов, значительно ухудшая их выживаемость и качество жизни.

Расшифровка записей мониторингирования электрокардиограммы и анализ данных имплантированных устройств у внезапно умерших пациентов убедительно показали, что причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) в 75–80% случаев являлись пароксизмальные желудочковые тахикардии: желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [1]. Благодаря полученным сведениям стали ясны основные звенья патогенеза ВСС (рис. 1). В результате различных структурных изменений в миокарде желудочков формируется так называемый «аритмогенный субстрат», характеризующийся возможностью устойчивой циркуляции электрических импульсов (ре-энтри) вокруг невозбудимого участка, как правило, рубцовой ткани. Под действием преходящих, триггерных факторов (желудочковой эктопической активности) и индивидуальных модулирующих влияний (воспаление, напряжение миокарда, ишемия, симпатикотония и др.) происходит активация аритмогенного субстрата с возникновением мономорфной ЖТ с механизмом ре-энтри. Затем, под действием тех же или других,

альтернативных модулирующих влияний происходит фатальная трансформация мономорфной ЖТ в полиморфную ЖТ и устойчивую ФЖ. Следует отметить, что именно модулирующие влияния играют определяющую роль в возникновении и каскадной трансформации желудочковых тахикардий с развитием ВСС.

Наряду с медикаментозной терапией [2], наиболее действенным способом снижения риска ВСС у больных СН является применение имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД), способных своевременно распознавать и купировать подавляющее большинство приступов ЖТ и ФЖ [3]. Согласно современным рекомендациям, одним из учитываемых показателей для имплантации КВД у пациентов с ХСН является значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% [4]. Серьезной клинической проблемой является невозможность точной стратификации риска ВСС у больных ХСН. В итоге далеко не всегда КВД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. Учитывая результаты недавно проведенных крупных исследований, в настоящее время следует также учитывать этиологию основного заболевания, приведшего к ХСН. Так, в соответствии с исследованием DANISH, имплантация КВД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ишемической болезнью сердца, не ассоциируется со снижением риска смерти у пациентов, получающих современное лечение ХСН [5]. Результаты данного исследования

Рисунок 1. Патогенетические механизмы внезапной сердечной смерти



ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, КЩР – кислотно-щелочное равновесие, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЭИТ – электроимпульсная терапия, СЛР – сердечно-легочная реанимация.

способствовали изменению уровня показаний к имплантации устройств в последней версии российских клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с СН [6]. Согласно обновленным практическим рекомендациям по тактике ведения пациентов с СН, у пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ, генез которой носит не ишемический характер, допускается тактика ведения без имплантации КВД (в отличие от больных с ишемической этиологией СН) [7].

Другой стороной проблемы является нередкое возникновение ВСС у больных ХСН, имеющих значение ФВ ЛЖ более 35%, которым, согласно существующим рекомендациям, не показана превентивная имплантация КВД [8]. Все это диктует необходимость поиска новых маркеров ВСС, альтернативных ФВ ЛЖ или существенно повышающих ее чувствительность и специфичность.

Хроническая сердечная недостаточность – синдром, который характеризуется не только стойким нарушением способности сердца к наполнению или/и опорожнению, но и компенсаторной активацией прессорного (ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпато-адреналовая системы, вазопрессин, эндотелин) и депрессорного (кинин-калликреиновая система и натрийуретические пептиды) звеньев системы нейрогуморальной регуляции [9]. На основании оценки концентрации биомаркеров в крови, отражающих степень активации отдельных компенсаторных систем организма, можно судить не только о выраженности ХСН и эффективности проводимой терапии, но и точнее стратифициро-

вать риск и оценивать прогноз больных с этой тяжелой патологией [10].

Настоящий обзор посвящен возможности использования современных биомаркеров у больных ХСН для оценки риска возникновения желудочковых тахикардий и ВСС.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP/NT-proBNP)

Известно, что мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) или N-терминальный фрагмент его предшественника (NT-proBNP) поступают в кровь непосредственно из миокарда желудочков в результате диастолического напряжения стенок сердца при его перегрузке объемом или давлением [11–13]. В таблице 1 представлен краткий обзор значимости биомаркеров у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ [14].

Концентрация BNP и NT-proBNP в крови, как правило, отражает выраженность гемодинамического стресса миокарда желудочков. Как отмечено выше, растяжение миокарда может играть важную моделирующую роль в возникновении ЖТ и их трансформации в ФЖ с развитием ВСС у больных. В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на то, что BNP и NT-proBNP могут не только отражать риск прогрессирования ХСН, но и прогнозировать возникновение желудочковых тахикардий у больных с КВД [15–21]. В 2016 г. был опубликован анализ связи уровня BNP и риска развития ЖТ и ФЖ у 1197 пациентов, включенных в исследо-

Таблица 1. Область применения современных биомаркеров, используемых у больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка [14]

Биомаркер	Место в клинической практике
BNP, NT-proBNP	Коррелирует с напряжением миокарда ЛЖ в конце диастолы; свидетельствует в пользу диагноза; прогностический показатель риска осложнений СН и смерти; ориентир при терапии
Галектин-3	Свидетельствует в пользу диагноза; прогностический показатель риска осложнений СН и смерти
sST2	Коррелирует с повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ; свидетельствует в пользу диагноза; прогностический показатель риска осложнений СН и смерти

BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-концевой предшественник BNP; sST2 – растворимая циркулирующая форма ST2; ЛЖ – левый желудочек, СН – сердечная недостаточность.

Таблица 2. Факторы, влияющие на уровень BNP/NT-proBNP [14]

Искажение значений в сторону их завышения	Искажение значений в сторону их занижения
1. Преклонный возраст* 2. Острый коронарный синдром* 3. Почечная недостаточность 4. Дисфункция ПЖ* 5. Фибрилляция предсердий 6. Легочная гипертензия* 7. Эмболия легочной артерии* 8. Анемия и другие состояния с увеличением сердечного выброса* 9. Сепсис 10. Митральная регургитация*	1. Ожирение 2. Острый отек легких 3. Перикардит/тампонада сердца 4. Генетические полиморфизмы 5. Терминальная стадия кардиомиопатии

* – повышение может быть обусловлено растяжением желудочков. ПЖ – правый желудочек.

вание MADIT-CRT [22]. Исследование показало, что повышенные исходные и последующие уровни BNP (через 1 год наблюдения после имплантации КВД или устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)/СРТ с функцией дефибрилляции (СРТ-Д) были независимыми предикторами повышенного риска последующих желудочковых тахикардий, тогда как снижение BNP после имплантации СРТ-Д выявило пациентов с более низкой частотой ЖТ/ФЖ за время наблюдения.

В ретроспективном исследовании Levine YC с соавт. [15], включавшем 564 пациента с имплантированными КВД для первичной профилактики ВСС по результатам

многофакторного анализа именно повышение уровня BNP или NT-proBNP оказалось важнейшим предиктором возникновения ЖТ/ФЖ. Важно отметить, что прогностическая ценность этих биомаркеров сохранялась после выполненной коррекции на возраст, пол, этиологию заболевания сердца, функциональный класс (ФК) СН, значение ФВ ЛЖ, наличие почечной недостаточности и фибрилляции предсердий в анамнезе. В противоположность этому, в исследовании PROFIT [16], включающем 250 пациентов со структурным поражением миокарда и ХСН I–III ФК (по NYHA), значения NT-proBNP более 405 нг/мл хотя и были ассоциированы с частыми адекватными срабатываниями КВД, данный биомаркер являлся независимым предиктором лишь в отношении сердечной смерти и декомпенсации ХСН, но не являлся независимым от значений ФВ ЛЖ предиктором возникновения приступов ЖТ и ФЖ.

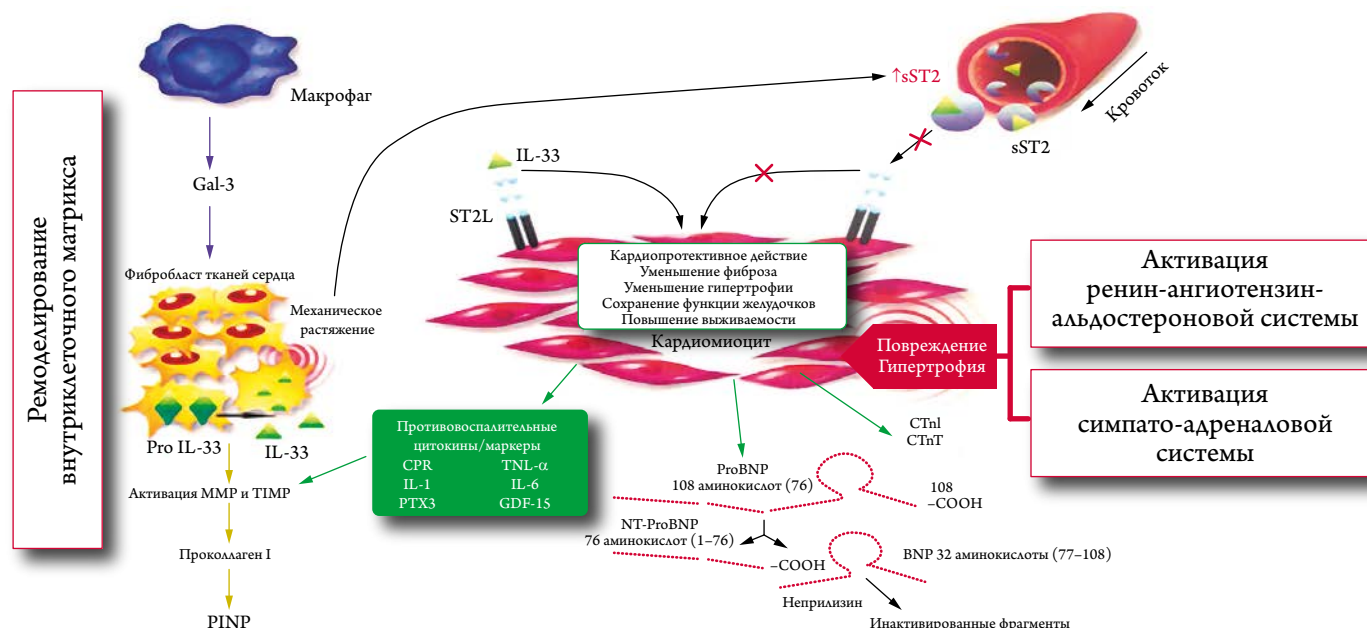
Интересные результаты были получены в мета-анализе 14 исследований роли BNP/NT-proBNP в прогнозировании риска ВСС и приступов ЖТ/ФЖ у различных категорий пациентов с КВД [18]. В частности, по данным мета-анализа 6 исследований (3543 пациента) без КВД повышенный уровень BNP прогнозировал ВСС с относительным риском (ОР) 3,68 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,90–7,14). При мета-анализе 8 исследований, включавших 1047 пациентов с КВД, повышенный уровень BNP указывал на возникновение ЖТ с ОР 2,54 (95% ДИ: 1,87–3,44).

В исследовании под руководством Н. Usuku, опубликованном после вышеуказанного мета-анализа, проводилось наблюдение за двумя группами пациентов: первая группа – пациенты с ишемическим поражением сердца (189 пациентов) и вторая группа – больные с СН не ишемического генеза (115 пациентов) [23]. В результате многофакторного анализа было выявлено, что BNP являлся независимым фактором, ассоциированным со смертью из-за декомпенсации ХСН, но не ВСС.

Анализ данных другого исследования CAMI-GUIDE, которое подробнее рассмотрено ниже, показал, что NT-proBNP являлся не только предиктором смерти от СН, но и предиктором ЖТ/ФЖ и ВСС [24]. Это обусловлено сложным патогенезом жизнеугрожающих тахикардий, в которое вовлечен NT-proBNP, являющийся маркером дисфункции ЛЖ, нейрогормональной активации и воспаления.

Согласно исследованию PROSE-ICD, которое также подробнее рассмотрено ниже, proBNP не сумел предсказать развитие шоков КВД, однако он являлся предиктором смерти после имплантации КВД [17]. Авторы работы считают, что данные о BNP могут дополнительно вносить вклад в оценку состояния пациентов с очень высоким риском с имплантированными КВД.

Рисунок 2. Механизмы повреждения и реакции на повреждение при СН, адаптировано из [14]



BNP – мозговой натрийуретический пептид; СРБ – С-реактивный белок; сТн – сердечный тропонин; Gal-3 – галектин-3; GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15; IL – интерлейкин; MMP – матриксная металлопротеиназа; NT-proBNP – N-концевой предшественник BNP; PINP – интактный N-концевой проколлаген I; PTX3 – пентраксин-3; sST2 – растворимая форма ST2; ST2 – супрессор опухоленности 2 типа; ST2L – мембраносвязанный рецептор ST2; TIMP – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; TNF-α – фактор некроза опухоли α; BKM – внеклеточный матрикс.

Однако известны методические ограничения и ряд сопутствующих клинических состояний, оказывающих влияние на уровень данных биомаркеров (табл. 2), что явилось основанием для поиска новых предикторов для больных ХСН.

Растворимый супрессор опухоленности 2-го типа – sST2

Относительно недавно началось изучение супрессора опухоленности 2-го типа (ST2) в качестве нового индикатора неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Как показали фундаментальные исследования [21], ST2 относится к семейству рецепторов интерлейкина-1 и существует в двух формах: связанной с мембранами клеток-мишеней и растворимой в плазме крови. Последняя форма обозначается как sST2 (soluble ST2). Известно, что ST2 способен связываться с медиатором воспаления интерлейкином-33 (IL-33) (лиганд ST2 рецептора), образуя на мембране кардиомиоцитов комплекс IL-33/ST2 (рис. 2), обладающий способностью защищать сердечные клетки в условиях гипоксии, противостоять факторам их гипертрофии под действием ангиотензина II, уменьшать выраженность фиброза кардиомиоцитов и снижать выработку натрийуретических пептидов [25]. Следствиями эффективно работающей системы IL-33/ST2 являются значительное уменьшение дисфункции и дилатации миокарда, а также торможение либо нивелирование процессов неблагоприятного ремоделирования желудочков в ответ на различные повреждающие фак-

торы [26]. Так как количество sST2 обратно пропорционально количеству его связанной формы, по уровню данного биомаркера в плазме крови можно судить об эффективности работы всей системы IL-33/ST2. Повышение уровня sST2 более 35 нг/мл свидетельствуют о напряжении либо частичном истощении системы IL-33/ST2 с преобладанием повреждающих воздействий на миокард над ответными репаративными процессами в нем [21].

Важным отличием sST2 от натрийуретических пептидов является его меньшая биологическая вариабельность, а также отсутствие значимой зависимости уровня биомаркера от возраста больных, индекса массы тела, функции почек и наличия фибрилляции предсердий [27]. Несмотря на то, что согласно современным рекомендациям [28], sST2 рассматривается только как дополняющий NT-proBNP маркер стратификации риска больных ХСН (класс рекомендаций IIb), в последние годы активно исследуется роль sST2 в прогнозировании риска ВСС у данной категории пациентов.

Первые обнадеживающие результаты о важности комбинированного использования NT-proBNP и sST2 для оценки риска ВСС у больных ХСН были получены в исследовании MUSIC [29]. По данным длительного наблюдения, наиболее высокий процент (71%) внезапно умерших пациентов регистрировался в подгруппе больных, имевших на момент включения в исследование повышенные значения обоих биомаркеров: значения NT-proBNP >2000 нг/л (концентрация биомаркера

определялась с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа) и $sST2 > 0,15$ нг/мл (результат получен методом иммуноферментного анализа). С наименьшей частотой (в 4% случаев) ВСС диагностировалась у пациентов со значениями NT-proBNP < 2000 нг/л в комбинации с уровнем $sST2 < 0,15$ нг/мл. Наконец, в подгруппе больных с повышенными значениями только одного биомаркера (NT-proBNP или $sST2$) внезапно умерли 34% пациентов.

Важные дополнительные данные о прогностической роли $sST2$ предоставил субанализ исследования MADIT-CRT [30]. Авторами изучались факторы, предрасполагающие к возникновению устойчивых приступов ЖТ/ФЖ, явлений декомпенсации ХСН или случаев смерти у 684 больных с СРТ-Д. По итогам данной работы, повышение $sST2$ явилось независимым (в том числе от значения NT-proBNP) предиктором комбинированной конечной точки исследования: сердечной смерти больных или развития устойчивого приступа ЖТ/ФЖ. Кроме того, впервые было показано, что оценка $sST2$ в динамике способна прогнозировать изменения риска ВСС и желудочковых тахикардий, требующих разрядов СРТ-Д, в разные периоды наблюдения за больными. В частности, при повторной оценке уровня $sST2$ через 12 месяцев наблюдения рост значений биомаркера на 10% и более был сопряжен с увеличением риска вышеуказанных неблагоприятных событий на 11%.

Не менее интересные результаты были получены в исследовании HF-ACTION [31], анализировавшего прогностическое значение трех наиболее часто оцениваемых биомаркеров: NT-proBNP, $sST2$ и галектина-3 (Gal-3) у больных с имплантированными КВД для первичной профилактики ВСС (медиана ФВ ЛЖ 24%, наличие ХСН II–IV ФК). Как и ожидалось, высокие значения всех трех биомаркеров имели более выраженную взаимосвязь с риском смерти от прогрессирования ХСН, чем с развитием ВСС. В то же время $sST2$ являлся единственным независимым предиктором возникновения комбинированной конечной точки исследования: ВСС или разрядов КВД по поводу ЖТ/ФЖ.

В октябре 2019 г. были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за 744 амбулаторными пациентами с СН [32]. Всего за время исследования произошло 312 смертей, из которых 40 (5,4%) являлись ВСС. Из трех изучаемых биомаркеров ($sST2$, NT-proBNP и высокочувствительный тропонин) только $sST2$ оказался независимым предиктором ВСС. При этом модель, включающая возраст, пол, уровень $sST2$, значение скорости клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ и длительность СН, обоснованно прогнозировала 5-летний риск развития ВСС.

Эти данные позволяют надеяться на возможность использования данного биомаркера в будущих алгоритмах

стратификации риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у больных ХСН.

Галектин – 3

Третьим, но не по значению, биомаркером, рассматриваемым в качестве потенциального индикатора неблагоприятного прогноза у больных ХСН, является Gal-3 – β -галактозид-связывающий белок из семейства галектинов (табл. 1). В отличие от NT-proBNP, экспрессия Gal-3 в кардиомиоцитах практически отсутствует, в то время как сердечные фибробласты и некоторые клетки крови, в частности макрофаги и нейтрофилы, экспрессируют высокие уровни этого протеина [33].

Согласно современным данным, повышение уровня Gal-3 индуцируется макрофагами в качестве воспалительного ответа на растяжение и/или повреждение миокарда, а также на повышение активности β -адренорецепторов и уровня альдостерона крови при СН [34].

В свою очередь, Gal-3 способствует патологической перестройке миокарда, вызывая избыточную пролиферацию фибробластов и отложение коллагена (рис. 1). [33, 35–37]. Прогностически неблагоприятными рассматривают значения Gal-3 более 17,7 нг/мл. Считается, что повышенная плазменная концентрация Gal-3 у больных ХСН свидетельствует о высокой активности фиброзирующих процессов в миокарде, что может приводить к формированию аритмогенного субстрата ЖТ/ФЖ.

По данным крупного исследования de Boer с соавт. [38], Gal-3 точнее прогнозирует случаи смерти и прогрессирования СН у больных ХСН с относительно сохранной сократительной функцией ЛЖ, чем у пациентов с выраженным снижением ФВ ЛЖ. При этом прогностическая ценность Gal-3 не зависела от значений NT-proBNP у данных больных.

В другом исследовании, включающем 1440 пациентов, была определена роль Gal-3 в отношении прогноза смерти у пациентов с СН [39]. Авторы работы не выявили ассоциации Gal-3 с риском ВСС и считают, что данный биомаркер может быть использован лишь в комбинации с другими предикторами для оценки риска внезапной и внутрибольничной смерти.

Похожие результаты были получены в исследовании Francia P. с соавт. [40], показавшем более высокие значения Gal-3 и другого биомаркера фиброза – остеопонтина у больных ХСН, имевших устойчивые ЖТ/ФЖ. Оба показателя прогнозировали возникновение желудочковых тахикардий независимо от возраста и пола больных, этиологии заболевания сердца, значения ФВ ЛЖ, ФК ХСН (по NYHA), а также применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и амиодарона. Важно отметить, что по аналогии с больными ХСН, повышенные значения Gal-3 предрасполагали к возникно-

вению ЖТ/ФЖ у пациентов с правожелудочковой аритмогенной кардиомиопатией [41].

Медиаторы воспаления

Воспаление является универсальной реакцией на различные повреждающие факторы и направлено на скорейшее восстановление целостности тканей и минимизацию потери клеток. Первоначально из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, которые распознаются сторожевыми Toll-подобными рецепторами, что ведет к активации провоспалительной реакции. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, а именно: интерлейкин (IL) – 1, IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли- α и другие), в том числе хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины, селектины и др.), а также белки «острой фазы» (С-реактивный протеин, пентраксин-3). Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомиоцитов очага воспаления. Активированные клетки также начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, служащие мощными хемоаттрактантами и играющие значительную роль в усилении и продлении воспалительной реакции. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста- β (в т. ч. ростовой фактор дифференцировки 15 – GDF-15), который подавляет реакцию макрофагов и синтез протеолитических ферментов. У больных ХСН воспалительные реакции участвуют в повреждении кардиомиоцитов, играют важную роль в процессе их апоптоза, запуске гибрикации миокарда и активации нейрогуморальных систем организма [42].

Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов. Наиболее изученные и перспективные биомаркеры, относящиеся к про- и противовоспалительным цитокинам, представлены на рисунке 2.

Целью исследования CAMI-GUIDE, включающего 300 пациентов, являлась оценка прогностической роли С-реактивного белка в отношении развития ВСС или ЖТ/ФЖ у больных с ишемической болезнью сердца с ФВ ЛЖ менее 30% и КВД [24]. По данным наблюдения, за 2 года общая смертность составляла 22,6%, среди которой смертность от СН – 8,3%. Данные исследования показали, что С-реактивный белок >3 мг/л не был ассоциирован с ВСС или ЖТ/ФЖ, однако являлся предиктором смертности от СН.

Результаты другого крупного исследования PROSE-ICD, в которое было включено 1189 пациентов, а наблюдение составляло 4 года, показали, что повышение

уровня биомаркеров (С-реактивный белок, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , BNP, сердечный тропонин), нейрогуморальная активация и повреждение миокарда увеличивают риск смерти, но не предсказывают развитие шока КВД [17].

Другое исследование, целью которого являлось определение долгосрочной прогностической значимости пентраксина-3 у пациентов с ХСН, показало, что уровни данного биомаркера были значительно выше у пациентов с ХСН, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) [43]. В случае усугубления течения ХСН или смерти пациентов уровень пентраксина-3 также был выше, чем у других исследуемых ($p < 0,001$).

Перспективы исследования биомаркеров

В настоящее время в арсенале кардиолога находятся десятки современных биомаркеров, дающих представление о механизмах СН, активности различных нейрогормональных регуляторных систем, выраженности повреждения миокарда, особенностях течения процессов воспаления и образования фиброза в сердце, а также характере поражения других органов и систем организма. Анализ представленных в настоящем обзоре исследований указывает на потенциально важную прогностическую роль оценки значений таких биомаркеров, как sST2, Gal-3, ростовой фактор дифференцировки 15 и высокочувствительный С-реактивный белок. Ожидается, что продолжающиеся исследования этих показателей уже в самое ближайшее время дадут ответ о возможности их использования в качестве дополнительных индикаторов повышенного риска возникновения желудочковых тахикардий и ВСС у больных ХСН.

Среди современных инструментальных методов исследований следует выделить роль магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолиний-содержащими контрастными препаратами. Имеются данные проведенного мета-анализа, указывающие на наличие корреляции между объемом и морфологией рубца или фиброза с риском возникновения спонтанных желудочковых аритмий и индуцированием ЖТ/ФЖ при электрофизиологическом исследовании, что указывает на риск ВСС [44]. Более того, одним из важных диагностических аспектов проведения магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием у больных с не ишемической кардиомиопатией является определение характера (эндо- или эпикардальный) и глубины рубцового поражения миокарда, что нередко позволяет уточнить генез заболевания сердца [45].

К другим диагностическим методам исследований, роль которых в оценке прогноза и риска развития ВСС в настоящее время продолжает изучаться, также можно

отнести скintiграфию миокарда [46, 47], параметры электрокардиограммы, среди которых наиболее перспективным является исследование турбулентности сердечного ритма [48–50].

Имеющиеся данные лабораторных и инструментальных методов исследований указывают на необходимость

дальнейшего изучения и поиска достоверных диагностических критериев риска ВСС у пациентов с СН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.03.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zipes DP. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death. The Canadian Journal of Cardiology. 2005;21(Suppl A):37A-40A. PMID: 15953943
2. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining risk of sudden death in heart failure. New England Journal of Medicine. 2017;377(1):41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609758
3. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C et al. Systematic Review: Implantable Cardioverter Defibrillators for Adults with Left Ventricular Systolic Dysfunction. Annals of Internal Medicine. 2007;147(4):251–62. DOI: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00007
4. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). European Heart Journal. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
5. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbæk L, Korup E et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. New England Journal of Medicine. 2016;375(13):1221–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029
6. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
7. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019;21(10):1169–86. DOI: 10.1002/ehf.1531
8. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Bayes-Genis A, Pascual D, Macaya C et al. Risk Stratification of Mortality in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction >35%. The American Journal of Cardiology. 2009;103(7):1003–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.061
9. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016;8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
10. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SMC, Grobbee DE, Cost B et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart. 2011;97(12):959–63. DOI: 10.1136/hrt.2010.220426
11. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. Journal of Clinical Investigation. 1995;96(3):1280–7. DOI: 10.1172/JCI118162
12. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation. 1994;90(1):195–203. DOI: 10.1161/01.CIR.90.1.195
13. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(4):742–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.030
14. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(22):e1054–91. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490
15. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, Samuel M, Methachittiphan N, Link M et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. Heart Rhythm. 2014;11(7):1109–16. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.024
16. Klein G, Lissel C, Fuchs A-C, Gardiwal A, Oswald H, deSouza M et al. Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study. EP Europace. 2006;8(8):618–24. DOI: 10.1093/eurpace/eul082
17. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Butcher B, Norgard S et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit from Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators: Findings from the Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators (PROSE-ICD). Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2014;7(6):1084–91. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001705
18. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2009;11(10):958–66. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp123
19. Muthu V, Kozman H, Liu K, Smulyan H, Villarreal D. Cardiac Troponins: Bench to Bedside Interpretation in Cardiac Disease. The American Journal of the Medical Sciences. 2014;347(4):331–7. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829107ea
20. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiadu M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin Elevation in Heart Failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(14):1071–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016
21. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tomlinaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. Circulation. 2002;106(23):2961–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
22. Medina A, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Wang PJ, Goldenberg I. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in

- MADIT-CRT. Heart Rhythm. 2016;13(4):852–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.024
23. Usuku H, Nakayama M, Sumida H, Yamamuro M, Izumiya Y, Suzuki S et al. Pump failure death and sudden cardiac death in patients with cardiac dysfunction: A search for prognostic predictive factors – A long-term follow-up study. Journal of Cardiology. 2010;55(1):55–64. DOI: 10.1016/j.jcc.2009.08.005
24. Biasucci LM, Bellocci F, Landolina M, Rordorf R, Vado A, Menardi E et al. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. European Heart Journal. 2012;33(11):1344–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs487
25. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
26. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nature Reviews Drug Discovery. 2008;7(10):827–40. DOI: 10.1038/nrd2660
27. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients with Acute Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(18):1458–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
29. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(23):2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
30. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2016;9(5–6):421–8. DOI: 10.1007/s12265-016-9713-1
31. Ahmad T, Fiazat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients with Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2(3):260–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004
32. Lupón J, Cedié G, Moliner P, de Antonio M, Domingo M, Zamora E et al. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score. International Journal of Cardiology. 2019;293:148–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.046
33. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation. 2004;110(19):3121–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D
34. Nguyen M-N, Su Y, Vizi D, Fang L, Ellims AH, Zhao W-B et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. Scientific Reports. 2018;8(1):8213. DOI: 10.1038/s41598-018-26115-y
35. Liu Y-H, D'Ambrosio M, Liao T -d., Peng H, Rhaleb N-E, Sharma U et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. AJP: Heart and Circulatory Physiology. 2008;296(2):H404–12. DOI: 10.1152/ajp-heart.00747.2008
36. Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B et al. Genetic and Pharmacological Inhibition of Galectin-3 Prevents Cardiac Remodeling by Interfering with Myocardial Fibrogenesis. Circulation: Heart Failure. 2013;6(1):107–17. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168
37. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. European Journal of Heart Failure. 2009;11(9):811–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp097
38. de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hill-egge HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Annals of Medicine. 2011;43(1):60–8. DOI: 10.3109/07853890.2010.538080
39. Zhang Y, Zhang R, An T, Huang Y, Guo X, Yin S et al. The Utility of Galectin-3 for Predicting Cause-Specific Death in Hospitalized Patients with Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2015;21(1):51–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.006
40. Francia P, Adduci C, Semprini L, Borro M, Ricotta A, Sensini I et al. Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators: OPN and Gal-3 Predict VT/VF in Heart Failure Patients. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2014;25(6):609–16. DOI: 10.1111/jce.12364
41. Oz F, Onur I, Elitok A, Ademoglu E, Altun I, Bilge AK et al. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. Acta Cardiologica. 2017;72(4):453–9. DOI: 10.1080/00015385.2017.1335371
42. Hartupee J, Mann DL. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2013;6(4):485–92. DOI: 10.1007/s12265-013-9467-y
43. Liu H, Guo X, Yao K, Wang C, Chen G, Gao W et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. BioMed Research International. 2015;2015:817615. DOI: 10.1155/2015/817615
44. Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2013;15(9):1019–27. DOI: 10.1093/eurjhf/hft053
45. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europe. 2015;17(11):1601–87. DOI: 10.1093/europace/euv319
46. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(20):2212–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014
47. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova I.Yu., Krivonogov N.G., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2015;30(2):21–9. [Russian: Лишманов Ю. Б., Завадовский К. В., Ефимова И. Ю., Кривонов Н. Г., Веснина Ж. В., Сазонова С. И. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2015;30(2):21–9]
48. Bauer A, Zürn CS, Schmidt G. Heart Rate Turbulence to Guide Treatment for Prevention of Sudden Death. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2010;55(6):531–8. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181d4c973
49. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. Heart Rhythm. 2010;7(2):229–35. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.11.004
50. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou C-K, Dilaveris P, Sideris S et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. European Heart Journal. 2019;40(35):2940–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz260

Козиолова Н. А., Караваев П. Г., Веклич А. С.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В обзоре представлены распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), общность факторов риска возникновения, значительное ухудшение прогноза при их сочетании. Показаны патофизиологические механизмы дисфункции тромбоцитов и негативное изменение системы коагуляции у больных ИБС при наличии СД 2-го типа, что предопределяет активацию протромботического пути формирования гемостаза. Трудности оптимального выбора антитромботической терапии продемонстрированы как у больных СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, так и у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа. В обзоре обращается внимание на то, что данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных у больных СД 2-го типа и острым коронарным синдромом или после коронарной реваскуляризации, нельзя экстраполировать на всю популяцию пациентов со стабильной ИБС. В настоящее время предпочтительным выбором антитромботической терапии у больных СД 2-го типа и стабильной ИБС является комбинация ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки с ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, обладающая максимальной клинической выгодой, по сравнению с другими стратегиями, представленными в РКИ.

Ключевые слова	Сахарный диабет 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; антитромботическая терапия
Для цитирования	Koziolova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Choosing Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: How to Reduce the Risk of Death. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):109–119. [Russian: Козиолова Н. А., Караваев П. Г., Веклич А. С. Выбор антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):109–119.]
Автор для переписки	Козиолова Наталья Андреевна. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Распространенность сахарного диабета 2-го типа среди больных со стабильной формой ишемической болезни сердца

В мировой структуре смертности ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место, и ее распространенность продолжает увеличиваться [1]. Среди больных ИБС распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа достигает 29,1–43,6%, увеличиваясь с каждым годом, что вносит весомый негативный вклад в неблагоприятный прогноз у таких больных [2–4].

Так, по данным трех регистров EUROASPIRE, с 1999 г. по 2013 г. среди больных ИБС частота развития СД 2-го типа увеличилась на 9% [5]. Аналогичные результаты были получены в регистре NHIS [6]. По данным ретроспективного когортного исследования CPRD, среди 148 803 больных СД 2-го типа у 35,4% зарегистрированы атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), у 5,8% – хроническая сердечная недостаточность, причиной которой в 73,7% случаев стала ИБС [7].

Единство факторов риска развития ИБС и СД 2-го типа

ИБС и СД 2-го типа объединены едиными факторами риска (ФР) и патофизиологическими механизмами. Известно, что артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, являющиеся ФР развития ИБС, приводят к инсулинорезистентности и увеличивают риск разви-

тия СД 2-го типа. Так, по данным наблюдательного ретроспективного исследования, проведенного с использованием электронной базы данных (Quintiles Electronic Medical Record database), среди 1389 016 больных СД 2-го типа у 82,1% зарегистрирована АГ, у 78,2% – ожирение, у 77,2% – дислипидемия [8]. АГ и дислипидемия были определены как наиболее частая комбинация ФР у больных с СД 2-го типа.

Гипергликемия натощак, постпрандиальная гипергликемия, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше нормы являются не только диагностическими критериями СД 2-го типа, но и статистически значимыми предикторами развития ИБС. По данным проспективного наблюдательного исследования W. Zhao и соавт., длительность которого составила 6 лет, было определено, что среди 12 592 лиц белой расы с СД 2-го типа увеличение уровня HbA_{1c} в диапазоне 7,0–7,9% приводит к возрастанию риска развития ИБС на 15% (95% доверительный интервал – 95% ДИ 1,03–1,38), в диапазоне 8,0–8,9% – на 29% (95% ДИ 1,13–1,46), в диапазоне 9,0–9,9% – на 41% (95% ДИ 1,22–1,62), в диапазоне 10,0–10,9% – на 34% (95% ДИ 1,14–1,57), 11% и более – на 44% (95% ДИ 1,26–1,65) [9]. Даже после выполнения многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст, статус курения, применение сахароснижающих препаратов, социально-экономическое состояние сохранялась ассоциация между уровнем HbA_{1c} и частотой развития ИБС: по мере увеличения кон-

центрации HbA_{1c} в крови статистически значимо возрастал риск развития ИБС.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ACCELERATE была выделена когорта больных из 8 145 больных с СД 2-го типа, у которых уровень HbA_{1c} определяли на протяжении 30 мес [10]. При выполнении многофакторного регрессионного анализа было найдено, что увеличение концентрации HbA_{1c} в крови выше целевых значений ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска развития как комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт; 95% ДИ 7,8–11,3; $p=0,003$), так и индивидуальных показателей неблагоприятного прогноза: нефатальный ИМ (95% ДИ 3,1–7,0; $p<0,001$), госпитализации, связанные с нестабильной стенокардией (95% ДИ 1,8–5,0; $p=0,003$), потребность в реваскуляризации (95% ДИ 7,3–11,1; $p=0,001$).

В этом же РКИ наблюдалась взаимосвязь между уровнем инсулина в плазме крови натощак и риском развития тяжелых сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа и высоким риском развития атеросклеротических ССЗ [11]. В анализ были включены 2 042 больных с высоким уровнем инсулина в плазме крови натощак. Длительность наблюдения составила 28 мес. Многофакторный анализ показал, что уровень инсулина в плазме крови натощак является независимым предиктором тяжелых сердечно-сосудистых событий (относительный риск – ОР 1,36; 95% ДИ 1,09–1,69; $p=0,007$) и потребности в реваскуляризациях (ОР 1,56; 95% ДИ 1,21–2,00; $p=0,001$).

Последние данные исследования The Emerging Risk Factors Collaboration продемонстрировали двукратный риск развития ИБС (ОР 2,00; 95% ДИ 1,83–2,19) при наличии СД 2-го типа с поправкой на традиционные (возраст, курение, индекс массы тела, артериальное давление) и относительно новые (маркеры воспаления) ФР [12].

Прогноз у больных с СД 2-го типа и ИБС

В 70-х годах XX века впервые была получена информация о том, что у больных СД 2-го типа в 2–4 раза увеличивается риск развития атеросклеротических ССЗ по сравнению с таковым у больных без нарушений углеводного обмена [13]. В настоящее время эта негативная тенденция сохраняется. Так, по данным двух регистров в США, у мужчин с СД 2-го типа риск смерти был в 1,56 (95% ДИ от 1,49 до 1,64) раза выше, чем у пациентов без СД, риск смерти от заболеваний сердца – в 1,72 (95% ДИ 1,53–1,93) раза, риск смерти от цереброваскулярных заболеваний – в 1,48 (95% ДИ 1,18–1,85) раза, риск смерти от ИБС – в 1,67 раза (95% ДИ 1,51–1,86) [6]. Сходные результаты были получены у женщин.

В когортное наблюдательное исследование C. Gyldenkerne и соавт. были включены 12 594 больных СД 2-го ти-

па и ИБС, подтвержденной данными коронарографии [14]. Исследователи рассчитали риск развития ИМ, смерти и тяжелых сердечно-сосудистых событий в зависимости от числа поражения артерий в течение 3 лет наблюдения. При диффузном поражении коронарного русла риск развития ИМ составил 3,87 (95% ДИ 2,41–6,23), при однососудистом – 4,99 (95% ДИ 3,33–7,46), при двухсосудистом – 4,17 (95% ДИ 4,78–10,65), при трехсосудистом – 11,42 (95% ДИ 7,76–16,82). Аналогичные ассоциации наблюдались и для общей смертности и тяжелых сердечно-сосудистых событий.

В другом проспективном международном наблюдательном исследовании длительностью 2 года среди 11 статистически значимых предикторов развития сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших ИМ, СД 2-го типа был на втором месте после возраста старше 65 лет [15].

Детерминантами неблагоприятного прогноза у больных СД 2-го типа являются не только коморбидные состояния, такие как ИБС, хроническая болезнь почек (ХБП), цереброваскулярная болезнь, но и показатели, отражающие состояние углеводного обмена. Плохой гликемический контроль по данным определения как уровня глюкозы в плазме крови натощак, так и уровня HbA_{1c} увеличивает риск смертельных исходов, развития ИМ и других сердечно-сосудистых событий [16, 17]. Доказано, что вариабельность уровня HbA_{1c} является новым ФР развития ИБС и ее тяжести [18]. Нельзя недооценивать значение постпрандиальной гипергликемии для риска развития ИБС и смертельных исходов у больных СД 2-го типа. Так, по данным РКИ DECODE, постпрандиальная гипергликемия в диапазоне 7,8–11,0 ммоль/л по сравнению с показателями 6,1–6,9 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти на 32% (95% ДИ 1,12–1,56), смерти от ИБС – на 27% (95% ДИ 1,01–1,58), смерти от всех причин – на 37% (95% ДИ 1,25–1,51) [19].

Кроме того, неконтролируемый СД 2-го типа ассоциирован с прогрессированием субклинического коронарного атеросклероза как негативного предиктора прогноза сердечно-сосудистых событий [20].

Хорошо известны данные о том, что СД 2-го типа вносит негативный вклад в прогноз у больных ИБС, которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), особенно при многососудистом поражении коронарного русла (по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена), и у них коронарное шунтирование является предпочтительным методом реваскуляризации. Но и при выполнении коронарного шунтирования у больных ИБС с СД 2-го типа, по данным мета-анализа наблюдательных исследований и РКИ, увеличивается риск развития инсульта в среднесрочный период наблюдения [21].

Патофизиологические механизмы развития ИБС и неблагоприятного прогноза у больных СД 2-го типа

Одним из главных ФР развития ИБС и неблагоприятного прогноза у больных СД 2-го типа является особая форма дислипидемии, характеризующаяся значительным увеличением содержания триглицеридов, снижением концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП), умеренным увеличением концентрации общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [22]. Особое значение для прогноза приобретает ХС-не-ЛВП. Так, в субанализе РКИ FOURIER значительное снижение содержания ХС ЛНП и ХС-не-ЛВП при использовании эволокумаба у больных СД 2-го типа обеспечило снижение риска смерти от ССО, эпизодов нестабильной стенокардии, ИМ, инсульта и потребности в коронарной реваскуляризации на 17% (95% ДИ от 0,75 до 0,93; $p=0,0008$) [23].

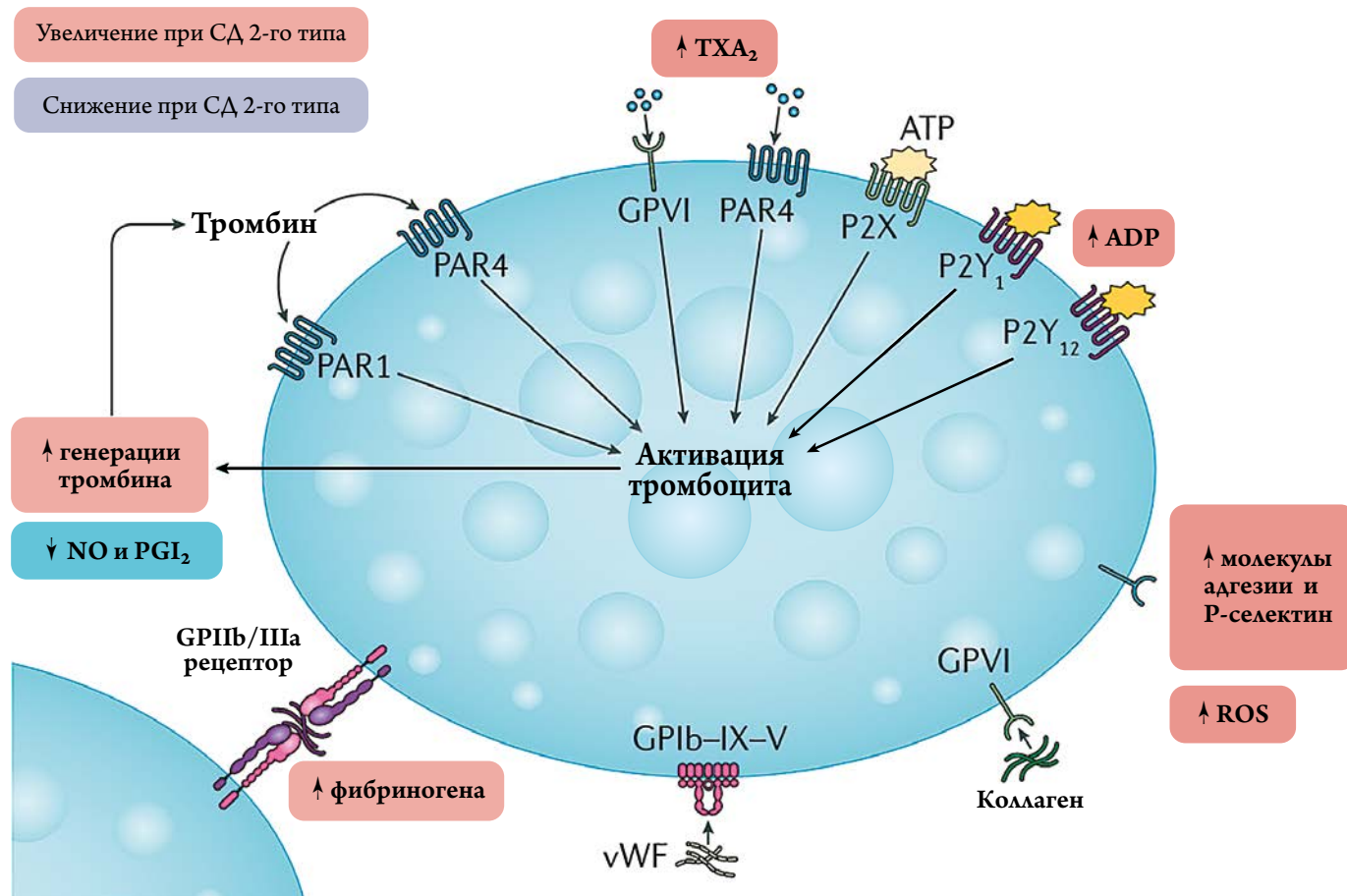
Большое количество исследований посвящено таким механизмам развития ИБС и неблагоприятного прогно-

за при СД 2-го типа, как инсулинорезистентность, снижение уровня адипонектина, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, воспаление, вазоспазм, микроваскулярная коронарная дисфункция [24–26].

Тем не менее механизмы, формирующие дисфункцию тромбоцитов и нарушения системы коагуляции, при СД 2-го типа изучены недостаточно, что связано с трудностями в решении вопроса о выборе антитромботической терапии (АТТ) как у больных без ССЗ, так и у больных с ИБС или атеросклерозом периферических артерий. G. Patti и соавт., представляя большой обзор по данной проблеме, суммируют основные механизмы дисфункции тромбоцитов при СД 2-го типа следующим образом (табл. 1, рис. 1) [27].

Таким образом, увеличение реактивности тромбоцитов при СД 2-го типа взаимосвязано с более высокими уровнями генерации тромбина, возрастанием продукции тромбоксана A_2 (TXA_2), увеличением сродства рецептора 4, активирующего протеинкиназу, к тромбину и TXA_2 , а также с высокой экспрессией Р-селектина, молекул адге-

Рисунок 1. Пути, обеспечивающие увеличение агрегации тромбоцитов, у больных сахарным диабетом 2-го типа (адаптировано по [27])



ADP – аденозиндифосфат; ATP – аденозинтрифосфат; GP – гликопротеиновые рецепторы; NO – оксид азота; PGI_2 – простагландин I_2 ; PAR – рецептор, активирующий протеиназу; P-selectin – Р-селектин; P2Y – рецепторы к аденозиндифосфату; P2X – рецепторы к аденозинтрифосфату; ROS – активные формы кислорода; thrombin – тромбин; TXA_2 – тромбоксан A_2 ; vWF – фактор Виллебранда.

Таблица 1. Механизмы дисфункции тромбоцитов при сахарном диабете 2-го типа

Гипергликемия	
1. Увеличение экспрессии молекул адгезии	
2. Увеличение экспрессии Р-селектина, гликопротеина Ib и гликопротеина IIb/IIIa	
3. Снижение текучести тромбоцитов в связи с изменениями липидного состава мембраны или гликированием мембранных белков	
4. Активация протеинкиназы С	
Инсулинорезистентность или абсолютный дефицит инсулина	
1. Изменение реактивности сосудистой стенки на оксид азота и простагландин	
2. Увеличение образования активных форм кислорода	
3. Увеличение внутриклеточного кальция и дегрануляция	
Другие клеточные нарушения	
1. Увеличение активности сигнального пути через пуриновые рецепторы P_2Y_{12} тромбоцитов, что снижает уровни циклического аденозинмонофосфата и чувствительность тканей к инсулину	
2. Увеличение генерации тромбина	
3. Увеличение продукции тромбоксана A_2 при метаболизме арахидоновой кислоты	
4. Ускоренное образование тромбоцитов, что приводит к увеличению количества сетчатых форм тромбоцитов	
Ассоциированные метаболические состояния	
1. Ожирение	
2. Дислипидемия	
3. Воспаление	

зии и гликопротеина IIb/IIIa в мембранах тромбоцитов. Кроме того, увеличивается передача сигнала через рецептор P_2Y_{12} – основной рецептор тромбоцитов для аденозиндифосфата, снижается синтез оксида азота и простагландина I_2 , известного как простагландин, увеличивается выработка активных форм кислорода в сосудах.

Авторы обзора также систематизируют многоплановые патофизиологические механизмы нарушения си-

стемы коагуляции у больных СД 2-го типа, которые могут быть связаны с протромботическими эффектами (рис. 2, табл. 2) [27].

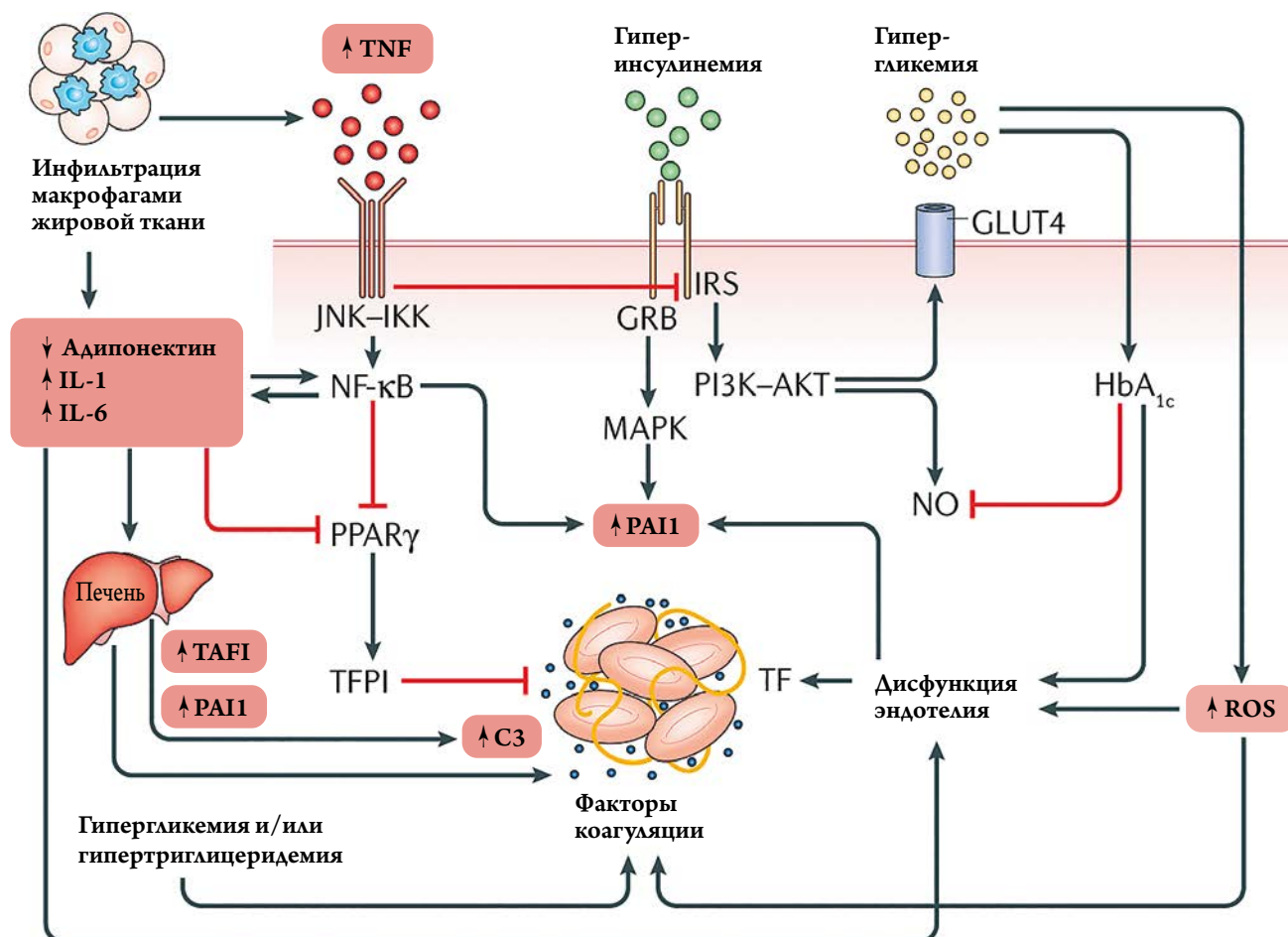
Следовательно, изменение системы коагуляции при СД 2-го типа связано с тем, что жировая ткань производит меньше адипонектина и инфильтрируется макрофагами, которые высвобождают фактор некроза опухоли, интерлейкины-1 и -6, запуская процесс неспецифического воспаления. Воспалительный статус увеличивает синтез эндотелиальными клетками ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и тканевого фактора, как и факторов коагуляции, таких как тромбинактивируемый ингибитор фибринолиза, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, белки острой фазы – комплемент С3, продуцируемый печенью. Фактор некроза опухоли блокирует васкулопротекторный сигнальный инсулиновый путь, включающий субстрат рецептора инсулина (IRS) при участии фосфоинозитид-3-киназы и серин/треонинспецифической протеинкиназы и активирует воспаление через сигнальный путь с участием с-Jun-N-концевой киназы, ингибитора kB киназного комплекса и транскрипционного ядерного фактора «каппа-би». Нарушение передачи сигнала через васкулопротекторный сигнальный инсулиновый путь изменяет синтез оксида азота и функции глюкозного транспортера 4-го типа, в то время как протромботический сигнальный инсулиновый путь, включающий белок (митогенактивируемая протеинкиназа), который связывается с рецептором фактора роста, остается эффективным. Воспаление также снижает синтез ингибитора тромбинактивируемого фибринолиза при подавлении активности γ -рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом. Гипергликемия увеличивает выработку активных форм кислорода, что способствует развитию

Таблица 2. Патофизиологические механизмы нарушения системы коагуляции у больных сахарным диабетом 2-го типа

Фактор	Функция	Изменение при СД 2-го типа	Эффект
Тромбин	Конвертирует фибриноген в фибрин	↑	↑ тромбоз ↑ стабильность тромба
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	Ингибирует продукцию плазмина	↑	↓ фибринолиз
Плазминоген или плазмин	Разрушает сгусток фибрина	↓ (↑ гликирование)	↓ фибринолиз и ↑ плотности тромба
Карбоксипептидаза B2	Ингибирует распад фибрина	↑	Замедляет лизис тромба
Активатор тканевого плазминогена	Конвертирует плазминоген в плазмин	↓	↓ фибринолиз
Комплемент С3	Система комплемента	↑	↑ плотность тромба
HbA _{1c}	Отражает состояние углеводного обмена	↑	↓ биодоступность оксида азота
γ -рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом	Транскрипционный ядерный фактор	↓	↓ ингибитора сигнального пути, связанного с тканевым фактором

СД – сахарный диабет; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ↑ – увеличение; ↓ – снижение.

Рисунок 2. Внутриклеточные механизмы, обеспечивающие протромботический статус у больных сахарным диабетом 2-го типа (адаптировано по [27])



СЗ – комплемент 3; GLUT4 – глюкозный транспортер тип 4; GRB – белок, связывающийся с рецептором фактора роста; является субстратом инсулинового рецептора; IL – интерлейкины; IRS – субстрат рецептора инсулина; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; liver – печень; MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа; JNK-IKK – c-Jun-N-концевая киназа и ингибитор κB (I-κB) киназного комплекса; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор «каппа-би»; NO – оксид азота; PAI1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; PI3K-AKT – внутриклеточный сигнальный путь; состоящий из фосфоинозитид-3-киназы и серин/треонинспецифической протеинкиназы; PPAR_γ – γ-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом; ROS – активные формы кислорода; TAFI – ингибитор тромбин-активируемого фибринолиза; TF – тканевой фактор; TFP1 – ингибитор пути тканевого фактора; TNF – фактор некроза опухоли.

дисфункции эндотелия. Повышенный уровень HbA_{1c} изменяет физиологический транспорт и высвобождение оксида азота. Гипергликемия и гипертриглицеридемия способствуют синтезу факторов коагуляции и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.

Выбор АТТ у больных СД 2-го типа

Первичная профилактика ССЗ у больных СД 2-го типа

Нередко результаты РКИ, касающиеся выбора АТТ у больных СД 2-го типа и ССЗ атеросклеротического генеза, экстраполируют на больных СД 2-го типа без ИБС и атеросклероза периферических артерий. Поэтому в рамках данного обзора нельзя не остановиться на одном из самых спорных вопросов, касающихся необходимости назначения АТТ больным СД 2-го типа без ССЗ.

В связи с этим часто цитируются результаты исследования S.M. Haffner и соавт. о том, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа без ИБС такой же высокий, как и у пациентов с ИБС, но без нарушений углеводного обмена [28]. Аналогичные данные были получены и в других работах, в которых было найдено, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с СД 2-го типа в 2–4 раза выше, чем у пациентов того же возраста и пола без нарушений углеводного обмена [29, 30]. Эти данные аргументировали необходимость разработки и поиска путей улучшения прогноза у больных СД 2-го типа без ССЗ, в том числе выбора АТТ.

Наибольшее количество исследований и мета-анализов, касающихся применения АТТ у больных СД 2-го типа без ССЗ, посвящено ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Так, в одном из первых мета-анализов АТТ были продемонстрированы идентичные эффекты АСК в первичной профилактике тяжелых сердечно-сосудистых событий у больных как с СД 2-го типа, так и без него: ОР снижения составил соответственно 13% (95% ДИ 0,79–0,96) и 12% (95% ДИ 0,67–1,15) [31].

Однако в ряде исследований, в частности в РКИ JPPP, в которое были включены больные в возрасте 60–85 лет с АГ, дислипидемией и СД 2-го типа, применение АСК 100 мг по сравнению с плацебо в течение 5 лет привело к увеличению риска интракраниальных кровотечений без статистически значимых различий между группами по влиянию на частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инсульта и ИМ [32].

Субанализы 6 РКИ, в которых была выделена группа пациентов с СД 2-го типа, не дали окончательных результатов в пользу АСК в первичной профилактике ССЗ [33–38]. Кроме того, 3 РКИ, посвященные первичной профилактике ССЗ, были проведены специально с включением больных СД 2-го типа [39–41], одно из них с 10-летним наблюдением [42]. Ни в одном из этих РКИ не было получено статистически значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых событий при использовании АСК. В целом результаты всех выполненных исследований до 2018 г. свидетельствуют, что АСК обеспечивает лишь незначительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при использовании его для первичной профилактики у пациентов с СД 2-го типа [43].

В отношении риска кровотечений при использовании АСК в первичной профилактике ССЗ у больных СД 2-го типа имеются обобщенные сведения о том, что незначительное относительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий сопровождается увеличением риска отличных от внутричерепных (в основном желудочно-кишечных) кровотечений на 55% [44, 45].

Тем не менее долгосрочные РКИ применения АСК в первичной профилактике связаны со снижением риска развития колоректального рака и смертности в течение

5 лет [46]. Хотя данные о профилактике рака с использованием АСК конкретно у пациентов с СД 2-го типа отсутствуют. При этом имеются сведения, что больные с СД 2-го типа имеют повышенный риск развития некоторых видов рака, особенно поджелудочной железы и толстой кишки [47, 48].

РКИ, в которых изучалось соотношение риска и пользы от применения АСК в первичной профилактике ССЗ, в том числе у больных СД 2-го типа, постоянно подвергались критике, которая касалась вопросов неоднородности популяции, малых размеров выборок, различий в дизайне исследований, выбора первичной конечной точки, дозы и схемы приема АСК, отсутствия информирования о сопутствующей терапии [49].

Поэтому был выполнен ряд РКИ и мета-анализов, специально спланированных для больных СД 2-го типа без ССЗ, в которых оценивались эффективность и безопасность АСК.

В РКИ ASCEND были включены 15 480 больных с СД 2-го типа, которые были рандомизированы на 2 группы [50]. В 1-й группе больные принимали 100 мг АСК один раз в сутки, во 2-й группе – плацебо. Средняя длительность лечения составила 7,4 года. Результаты исследования показали, что прием АСК 100 мг/сут по сравнению с плацебо был связан со статистически значимым снижением риска развития тяжелых ССО на 12%, при этом риск кровотечений увеличивался на 28%.

В субанализе РКИ ASPREE, в который были включены 2 057 больных с СД 2-го типа старше 65–70 лет, прием АСК в дозе 100 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 4,7 года не обеспечил статистически значимых различий между группами ни по эффективности, ни по критериям безопасности [51]. Было отмечено недостоверное снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых событий на 10% и увеличение риска кровотечений на 30%. В другом большом РКИ JPAD2 участвовали 2 160 больных СД 2-го типа, которые принимали АСК в дозе 81 или 100 мг/сут в сравнении с плацебо в течение 10,3 года [52]. Многофакторный анализ показал, что низкие дозы АСК не снижают риск развития ССО, при этом статисти-

Таблица 3. Рекомендации АТТ у больных СД 2-го типа без ССЗ

Показание/ общества	American Diabetes Association (2019) [57]	European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2016) [45]	European Society of Cardiology/ European Association for the Study of Diabetes (2019) [12]
Первичная профилактика ССЗ у больных СД 2-го типа	Использование низких доз АСК (75–162 мг/сут) можно рассмотреть в качестве основной стратегии профилактики у больных СД 2-го типа в возрасте старше 50 лет или отдельных лиц с одним дополнительным фактором риска развития ССЗ в отсутствие повышенного риска тяжелых кровотечений	Не рекомендуется	АСК у больных СД 2-го типа с умеренным риском развития ССЗ в первичной профилактике не рекомендуется. У больных СД 2-го типа с высоким/очень высоким риском развития ССЗ применение АСК может быть рассмотрено в первичной профилактике

СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АТТ – антитромботическая терапия; АСК – ацетилсалициловая кислота.

чески значимо увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений ($p=0,03$).

Эти большие РКИ показали, что АСК может оказать положительное влияние на профилактику ССЗ у больных СД 2-го типа, но следует учитывать повышенный риск кровотечения.

Последующие мета-анализы РКИ по оценке эффективности и безопасности АСК у больных СД 2-го типа без ССЗ показали результаты, как и в вышепредставленных РКИ, в которых клиническая польза АТТ нивелировалась риском развития кровотечений [53–56].

Очень незначительная клиническая выгода или ее отсутствие при использовании АСК у больных СД 2-го типа без ССЗ привели к тому, что мнения экспертов в различных международных рекомендациях различаются (табл. 3.)

Выбор АТТ у больных СД 2-го типа и ИБС

В последних РКИ доказана необходимость применения низких доз АСК в комбинации с блокаторами рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, клопидогрел, прасугрел) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших острый коронарный

Таблица 4. Результаты оценки эффективности и безопасности АТТ в РКИ у больных СД 2-го типа со стабильной формой ИБС

Исследование	Популяция	Терапия/длительность	Первичные конечные точки	Пациенты с СД 2-го типа (n)	Первичные конечные точки у больных с СД 2-го типа (%)
SAPAT [59]	Стабильная ИБС без ИМ в анамнезе	АСК против плацебо, 55 мес	ИМ и внезапная смерть, тяжелые кровотечения	242 (всего n=2 035)	ССС: плацебо: 12%, АСК: 8%; ОР: снижение 34% ($p=0,003$) без статистически значимых различий по риску тяжелых кровотечений
CHARISMA [60]	Стабильная ИБС после ИМ с высоким риском атеротромбоза	АСК + клопидогрел против АСК, 28 мес	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, кровотечения	6 555	ССС: 6,7% против 7,7%; $p=0,048$ без нефропатии; 11,4% против 12,0%; $p=0,84$ с нефропатией без статистически значимых различий по риску кровотечений
DAPT [61]	Стабильная ИБС после первичного или планового ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием	АСК + клопидогрел или прасугрел против АСК, 30 мес	Тромбоз стента, смерть, ИМ или инсульт, умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO и BARC	3 391	ССС: 6,6% против 7,0% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,71–1,20). Риск кровотечений такой же, как в общей популяции (2,53% против 1,57%; ОР 1,61; 95% ДИ 1,21–2,16, $p=0,001$; для взаимодействия $p=0,61$)
PEGASUS TIMI 54 [62]	Больные ИБС после ИМ	АСК 75–100 мг/сут против АСК 75–100 мг/сут + тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки, 33 мес	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	6 806	ССС: АСК: 11,6%, тикагрелор 60 мг: 10,0%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,69–1,04. Большие кровотечения: АСК: 0,9%, тикагрелор 60 мг: 2,5%, ОР 2,47; 95% ДИ 1,40–4,35
COMPASS [63]	Стабильная ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, с или без ИМ, ЧКВ, КШ в анамнезе	АСК 100 мг/сут против АСК 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки против ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки, 1,95 года	Тяжелые ССС, фатальные кровотечения, симптоматические кровотечения в критический орган или область, кровотечения, приводящие к повторным операциям, госпитализациям или обращениям	9 098	ССС: АСК: 6,9%, АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки: 5,0% ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,88. Большие кровотечения: АСК: 1,9%, АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки: 3,2% ОР 1,65; 95% ДИ 1,20–2,27
THEMIS [64]	Больные 50 лет и старше с СД 2-го типа, и ИБС без ИМ и инсульта в анамнезе	АСК 75–150 мг/сут против тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК 75–150 мг/сут, 40 мес	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	19 220	ССС: АСК: 8,5%, тикагрелор: 7,7% ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–0,99. Большие кровотечения: АСК: 1,0%, тикагрелор: 2,2%, ОР 2,32; 95% ДИ 1,82–2,94). Внутричерепные кровотечения: АСК: 0,5%, тикагрелор: 0,7%, ОР 1,71; 95% ДИ 1,18–2,48, $p<0,005$. Досрочное прерывание лечения: АСК 25,4%, тикагрелор: 34,5%, ОР 1,50; 95% ДИ 1,42–1,58, $p<0,001$

ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ОР – относительный риск; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АСК – ацетилсалициловая кислота; РКИ – рандомизированные клинические исследования; АТТ – антитромботическая терапия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистые события.

синдром (ОКС), в том числе после ЧКВ в течение года как в отсутствие нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с СД 2-го типа [58].

Основной задачей данного обзора является представление аргументов выбора определенной АТТ у больных СД 2-го типа со стабильной формой ИБС, которые прожили год после ОКС или не имели в анамнезе острого ишемического события.

В табл. 4 приведены результаты 6 РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность различных режимов АТТ у больных СД 2-го типа и стабильной ИБС.

Анализ представленных РКИ показал, что у больных СД 2-го типа и ИБС по сравнению с общей популяцией исследования клиническая выгода АТТ может отличаться, и это связано с особенностями дисфункции тромбоцитов и нарушениями системы коагуляции при гипергликемии. Так, тактика применения тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 75–150 мг/сут по сравнению с приемом АСК 75–150 мг/сут у больных СД 2-го типа и ИБС невыгодна за счет преобладающего увеличения риска тяжелых кровотечений, в том числе внутричерепных [64]. Аналогично комбинация тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки и АСК 75–100 мг по сравнению с АСК в виде монотерапии у больных СД 2-го типа после ИМ в течение 3 лет статистически значимо не снижает риск развития тяжелых ССО, но увеличивает риск клинически значимых кровотечений почти в 2,5 раза [62]. Комбинация АСК с клопидогрелом или прасутгрелом по сравнению с монотерапией АСК у больных со стабильной ИБС после стентирования и СД 2-го типа в течение 30 мес не снижает статистически значимо риск первичной конечной точки (тромбоз стента, смерть, ИМ или инсульт), но увеличивает риск тяжелых и умеренных кровотечений более чем в 2 раза [61]. По данным субанализа РКИ CHARISMA, комбинация АСК с клопидогрелом – по инструкции к препарату более предпочтительна, чем применение АСК у больных СД 2-го типа и ИБС в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых событий без увеличения риска кровотечений, но такой эффект сохраняется только в отсутствие диабетической нефропатии [60]. Ни одна из представленных стратегий АТТ не снижает риск смертельных исходов.

И лишь в РКИ COMPASS клиническая выгода тактики, основанной на комбинированной АТТ с применением АСК 100 мг/сут и ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с приемом АСК 100 мг/сут, полученная в общей популяции, не только сохранялась у больных СД 2-го типа и ИБС, но и возрастала по сравнению с таковой у больных без СД 2-го типа [63]. Так, у больных СД 2-го типа и ИБС снижение риска смерти от ССЗ, развития ИМ и инсульта составило 28% (95% ДИ от 0,58 до 0,88), у пациентов без СД 2-го типа – 23% (95% ДИ 0,64–0,93), суммарного риска (наиболее тяжелые кровоте-

чения + клинически значимые сердечно-сосудистые события) – 25% (95% ДИ 0,62–0,92) и 19% (95% ДИ 0,86–0,97) соответственно.

Кроме того, у больных ИБС в целом применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут по сравнению с монотерапией АСК 100 мг/сут приводило к статистически значимому снижению риска смерти от ССЗ на 25% ($p=0,01$), развития инсульта – на 44% ($p<0,0001$), общей смерти – на 23% ($p=0,0012$) [63]. Важно отметить, что в отличие от применения комбинированной АТТ с использованием АСК и тикагрелора, которая оценивалась только у больных после ОКС, использование ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК 100 мг/сут снижало общую смертность не только в общей популяции больных ИБС на 18% (95% ДИ 0,71–0,96), но и риск СС событий у пациентов без ИМ в анамнезе на 24% (95% ДИ 0,58–0,98). Комбинированная терапия АСК и клопидогрелом или прасутгрелом также изучалась лишь у больных ИБС, перенесших ЧКВ, в РКИ DAPT, результаты которого нельзя экстраполировать на всю популяцию больных ИБС [61]. При этом применение АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг/сут приводит к снижению риска как у больных, перенесших ЧКВ, независимо от срока давности, на 26% (95% ДИ 0,61–0,88), так и у больных ИБС, которым вмешательство не проводилось, на 24% (95% ДИ 0,61–0,94) [62].

Одним из важных преимуществ тактики АТТ, основанной на ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК 100 мг/сут, по сравнению с любой другой комбинированной антиагрегантной терапией у больных СД 2-го типа и ИБС, является самый низкий риск кровотечений – 1,65 (95% ДИ 1,20–2,27), который в РКИ COMPASS оценивался по более строгим модифицированным критериям, определенным Международным обществом по тромбозам и гемостазу [65]. Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут не увеличивает риск фатальных и внутричерепных кровотечений.

Несмотря на аргументированную клиническую выгоду применения ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут по сравнению с монотерапией АСК, недостаточную эффективность и высокий риск кровотечений при использовании других стратегий АТТ у больных СД 2-го типа и ИБС в РКИ, международные рекомендации от 2019 г. не определяют предпочтительного выбора тактики АТТ у пациентов данной категории, хотя указывают на возможность применения неопределенной комбинированной терапии, что лишает больного дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов при умеренном риске кровотечений [12, 57, 66, 67].

Так, в Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам добавление второго антитром-

ботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики рекомендуется рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений и без высокого геморрагического риска (класс Па, уровень А) [67]. Под высоким риском ишемических осложнений подразумевается многососудистая ИБС в сочетании с СД 2-го типа, требующим медикаментозной терапии, рецидивом ИМ, заболеванием периферических артерий, ХБП со скоростью клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73 м². Высокий риск развития кровотечений предусматривает предшествующее внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другую внутричерепную патологию в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемию на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другую патологию желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечений, печеночную недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатию, старческий возраст, ХБП, требующую проведения диализной терапии, или скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м².

Заключение

Таким образом, исследования, выполненные за последние десятилетия, расширили понимание патоген-

нетических взаимосвязей между СД 2-го типа, гемостатическими нарушениями, атерогенезом и ИБС и продемонстрировали уникальные особенности протромботических механизмов, с одной стороны, и снижение эффективности АТТ, с другой. Несмотря на доказательства высокого остаточного риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа, данных РКИ как в первичной, так и во вторичной профилактике, недостаточно, чтобы дать окончательный ответ, определяющий оптимальный выбор АТТ у больных СД 2-го типа и ИБС. В настоящее время тактика, основанная на применении ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут, является более предпочтительной с позиции клинической выгоды у больных СД 2-го типа и ИБС независимо от длительности заболевания, наличия ИМ в анамнезе или коронарной реваскуляризации.

Публикация подготовлена при научной поддержке компании АО «Байер».

Статья поступила 15.01.20

PP-XAR-RU-0424-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(4):21. DOI: 10.1007/s11886-019-1107-y
- Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J-C et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease: CLARIFY registry of outpatients with stable CAD. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):797–806. DOI: 10.1002/clc.22730
- Cavender MA, Steg PhG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1720–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347
- Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, Gyberg V, De Backer G, Rydén L et al. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary Heart Disease in Europe: Results From 3 EUROASPIRE Surveys, 1999–2013. *Global Heart*. 2017;12(4):315–322.e3. DOI: 10.1016/j.gheart.2015.11.003
- Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(18):449–61. DOI: 10.4239/wjd.v7.i18.449
- Lautsch D, Wang T, Yang L, Rajpathak SN. Prevalence of Established Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Therapy*. 2019;10(6):2131–7. DOI: 10.1007/s13300-019-00698-9
- Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(7):1243–52. DOI: 10.1185/03007995.2016.1168291
- Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA_{1c} and Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2014;37(2):428–35. DOI: 10.2337/dc13-1525
- Menon V, Kumar A, Patel DR, John JSt, Wolski KE, McErlean E et al. Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1):e014328. DOI: 10.1161/JAHA.119.014328
- Kumar A, Patel DR, Wolski KE, Lincoff AM, Kashyap SR, Ruotolo G et al. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(2):171–7. DOI: 10.1177/1479164119827604
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- Palumbo PJ, Elveback LR, Chu C-P, Connolly DC, Kurland LT. Diabetes Mellitus: Incidence, Prevalence, Survivorship, and Causes of Death in Rochester, Minnesota, 1945–1970. *Diabetes*. 1976;25(7):566–73. DOI: 10.2337/diab.25.7.566
- Gyldenkerne C, Olesen KKW, Madsen M, Thim T, Jensen LO, Raungaard B et al. Extent of coronary artery disease is associated with myocardial infarction and mortality in patients with diabetes mellitus. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:419–28. DOI: 10.2147/CLEP.S200173
- Pocock SJ, Brieger D, Gregson J, Chen JY, Cohen MG, Goodman SG et al. Predicting risk of cardiovascular events 1 to 3 years post-myocardial infarction using a global registry. *Clinical Cardiology*. 2020;43(1):24–32. DOI: 10.1002/clc.23283

16. Gerstein HC, Shah R. Cardiovascular Outcomes Trials of Glucose-Lowering Drugs or Strategies in Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(1):97–116. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.003
17. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1407–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
18. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H et al. Association of glycaemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19
19. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D et al. The Age-Specific Quantitative Effects of Metabolic Risk Factors on Cardiovascular Diseases and Diabetes: A Pooled Analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e65174. DOI: 10.1371/journal.pone.0065174
20. Park G-M, Lee CH, Lee S-W, Yun S-C, Kim Y-H, Kim Y-G et al. Impact of Diabetes Control on Subclinical Atherosclerosis: Analysis from Coronary Computed Tomographic Angiography Registry. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2019;43. [Epub ahead of print]. DOI: 10.4093/dmj.2019.0073
21. Zhai C, Cong H, Hou K, Hu Y, Zhang J, Zhang Y. Clinical outcome comparison of percutaneous coronary intervention and bypass surgery in diabetic patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):110. DOI: 10.1186/s13098-019-0506-y
22. Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Treatment of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(1):7. DOI: 10.1007/s11886-017-0818-1
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
24. Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control. *Disease Markers*. 2018;2018:5187940. DOI: 10.1155/2018/5187940
25. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017;26(10):501–18. DOI: 10.1089/ars.2016.6755
26. Khadanga S, Savage PD, Ades PA. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Contemporary Cardiac Rehabilitation: Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. 2016;36(5):331–8. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000187
27. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(2):113–30. DOI: 10.1038/s41569-018-0080-2
28. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
29. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
30. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1395–402. DOI: 10.2337/dc10-0555
31. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
32. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(23):2510–20. DOI: 10.1001/jama.2014.15690
33. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ*. 1988;296(6618):313–6. DOI: 10.1136/bmj.296.6618.313
34. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group*. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(3):129–35. DOI: 10.1056/NEJM198907203210301
35. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(9):841–8. DOI: 10.1001/jama.2010.221
36. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*. 1998;351(9118):1755–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6
37. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *The Lancet*. 2001;357(9250):89–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03539-X
38. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(13):1293–304. DOI: 10.1056/NEJMoa050613
39. Kassoff A. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA*. 1992;268(10):1292–300. DOI: 10.1001/jama.1992.03490100090033
40. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300(18):2134. DOI: 10.1001/jama.2008.623
41. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840–a1840. DOI: 10.1136/bmj.a1840
42. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):659–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760
43. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(20):1579–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164
44. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G et al. Association of Aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes. *JAMA*. 2012;307(21):2286–94. DOI: 10.1001/jama.2012.5034
45. 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

46. Piepoli MF. 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). *International Journal of Behavioral Medicine*. 2017;24(3):321–419. DOI: 10.1007/s12529-016-9583-6
47. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2012;379(9826):1602–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61720-0
48. Park H, Cho S, Woo H, Park SK, Shin H-R, Chang S-H et al. Fasting glucose and risk of colorectal cancer in the Korean Multi-center Cancer Cohort. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0188465. DOI: 10.1371/journal.pone.0188465
49. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, Petrov MS, Goodarzi MO, Fisher WE et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(4):555–67. DOI: 10.1016/j.jand.2017.07.005
50. Bhatt DL, Grosser T, Dong J, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):603–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050
51. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1529–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
52. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
53. Saito Y, Ogawa H, Morimoto T. Response by Saito et al to Letter Regarding Article, “Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial”. *Circulation*. 2017;135(18):e1010–1. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027478
54. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):316–27. DOI: 10.1111/dme.13133
55. Lin M-H, Lee C-H, Lin C, Zou Y-F, Lu C-H, Hsieh C-H et al. Low-Dose Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetic Individuals: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials and Trial Sequential Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):609. DOI: 10.3390/jcm8050609
56. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):70. DOI: 10.1186/s12933-019-0875-4
57. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010
58. Gulizia MM, Colivicchi F, Abbrignani MG, Ambrosetti M, Aspromonte N, Barile G et al. Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(Suppl F):F1–74. DOI: 10.1093/eurheartj/suy019
59. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Ombulius R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8833):1421–5. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92619-q
60. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL et al. Clinical Outcomes of Patients With Diabetic Nephropathy Randomized to Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone (A post hoc Analysis of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance [CHARISMA] Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(10):1359–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342
61. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
62. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS–TIMI 54. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2732–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.529
63. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
64. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(14):1309–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908077
65. Eikelboom JW, Connolly SJ. Unmet Needs in Anticoagulant Therapy: Potential Role of Rivaroxaban. *Cardiology Research*. 2015;6(3):267–77. DOI: 10.14740/cr413w
66. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(5):1243–75. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.07.044
67. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425

Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Каплунова В. Ю.,
Привалова Е. В., Лишута А. С., Коробкова Е. О., Беленков Ю. Н.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики

В обзоре представлены основные направления в изучении гипертрофии миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики. Понимание механизмов, запускающих гипертрофию миокарда, позволит перейти от фундаментальных исследований к персонализированному клиническому применению инновационных технологий в лечении заболеваний сердца, таких как таргетная терапия. В настоящее время разработаны определенные методы диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, основанные на метаболомном профилировании и оценке экспрессии микроРНК. Прогресс в области изучения молекулярных и генетических процессов, лежащих в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, может дать неоценимо важную информацию для клинической кардиологии.

Ключевые слова	Гипертрофия миокарда; транскриптомика; метаболомика; микроРНК; метаболомное профилирование
Для цитирования	Shakaryants G. A., Kozhevnikova M. V., Kaplunova V. Y., Privalova E. V., Lishuta A. S., Korobkova E. O. et al. Focus on the Myocardial Hypertrophy From the Perspective of Transcriptomics and Metabolomics. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):120–129. [Russian: Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Каплунова В. Ю., Привалова Е. В., Лишута А. С., Коробкова Е. О. и др. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):120–129.]
Автор для переписки	Шакарьянц Гаянэ Андрониковна. E-mail: shakaryants@bk.ru

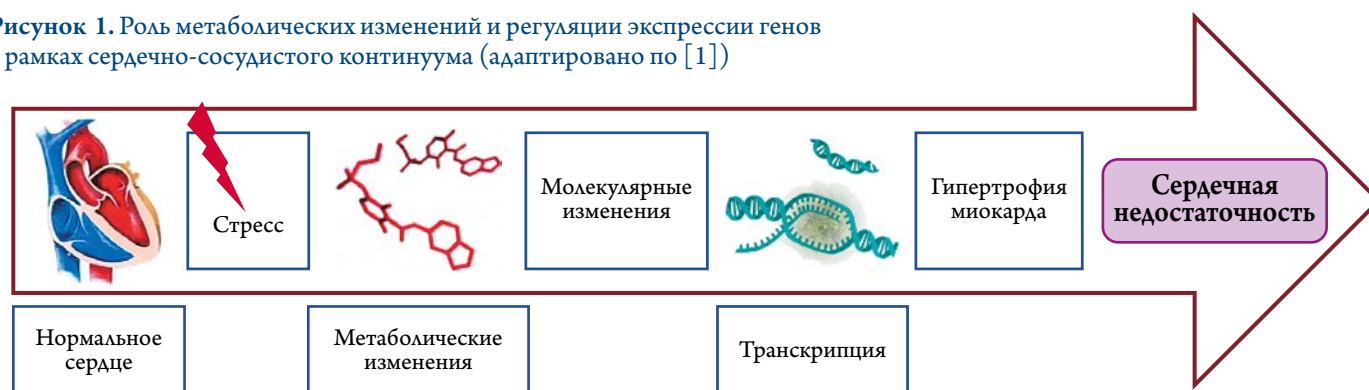
Гипертрофия миокарда (ГМ) и фиброз являются адаптационными механизмами, определяющими ремоделирование сердца, и как следствие, развитие сердечной недостаточности – СН (рис. 1). Несмотря на стремительный прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СН остается одной из глобальных проблем современной кардиологии.

Уже достигнуто понимание важности энергетического метаболизма миокарда в регуляции работы сердца и развитии ССЗ. В результате ГМ происходит перестройка молекулярной структуры кардиомиоцита, что направлено на поддержание сократительной функции миокарда, а следовательно, на преобразование метаболитических путей. Запускается каскад реакций на уровне посттранскрипционной регуляции, происходит изменение экспрессии белка и в конечном итоге ремоделирование генов, т. е. определенные метаболитические изменения

происходят на эпигенетическом уровне. В то же время метаболиты, участвующие в таких процессах, как окислительное фосфорилирование, гликолиз, служат кофакторами и субстратами для ферментативных реакций, катализирующих эпигенетические модификации и регуляцию транскрипции [1].

Следовательно, метаболомика и транскриптомика являются тесно взаимосвязанными науками, а нарушения эпигенетической регуляции и метаболитические альтернации могут служить потенциальной мишенью для таргетной терапии. Всестороннее изучение метаболомного профилирования и эпигеномных модификаций, в частности, участие микроРНК в процессах ремоделирования миокарда, представляет большой интерес как для более глубокого понимания причин развития и прогрессирования ССЗ, так и для поиска новых терапевтических подходов к профилактике и лечению болезней сердца.

Рисунок 1. Роль метаболитических изменений и регуляции экспрессии генов в рамках сердечно-сосудистого континуума (адаптировано по [1])



Транскриптомика: роль микроРНК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

К настоящему времени стало очевидным, что подавление экспрессии генов с участием микроРНК – исключительно важный универсальный механизм, широко вовлеченный в большинство внутриклеточных сигнальных путей у множества эукариотических организмов. Нарушения этого механизма обнаруживаются при самой разной патологии человека, в том числе при ССЗ.

Поясним, что такое микроРНК и какова их роль в развитии ССЗ. МикроРНК – это класс некодирующих РНК, обычно имеющих длину 21–25 нуклеотидов. Это достаточно стабильная молекула, время полужизни которой составляет почти 24 ч (максимально 220 ч). Из-за неполного спаривания с молекулами микроРНК-мишенями они ингибируют трансляцию широкого спектра мРНК со сходными последовательностями и изменяют экспрессию генов без изменений структуры ДНК, т.е. осуществляют эпигенетический контроль реализации генетической информации (рис.2) [2]. Наиболее интересной особенностью молекул этого класса является способность одной микроРНК регулировать трансляцию сотен мРНК в определенном типе клеток [3]. Идентифицировано около

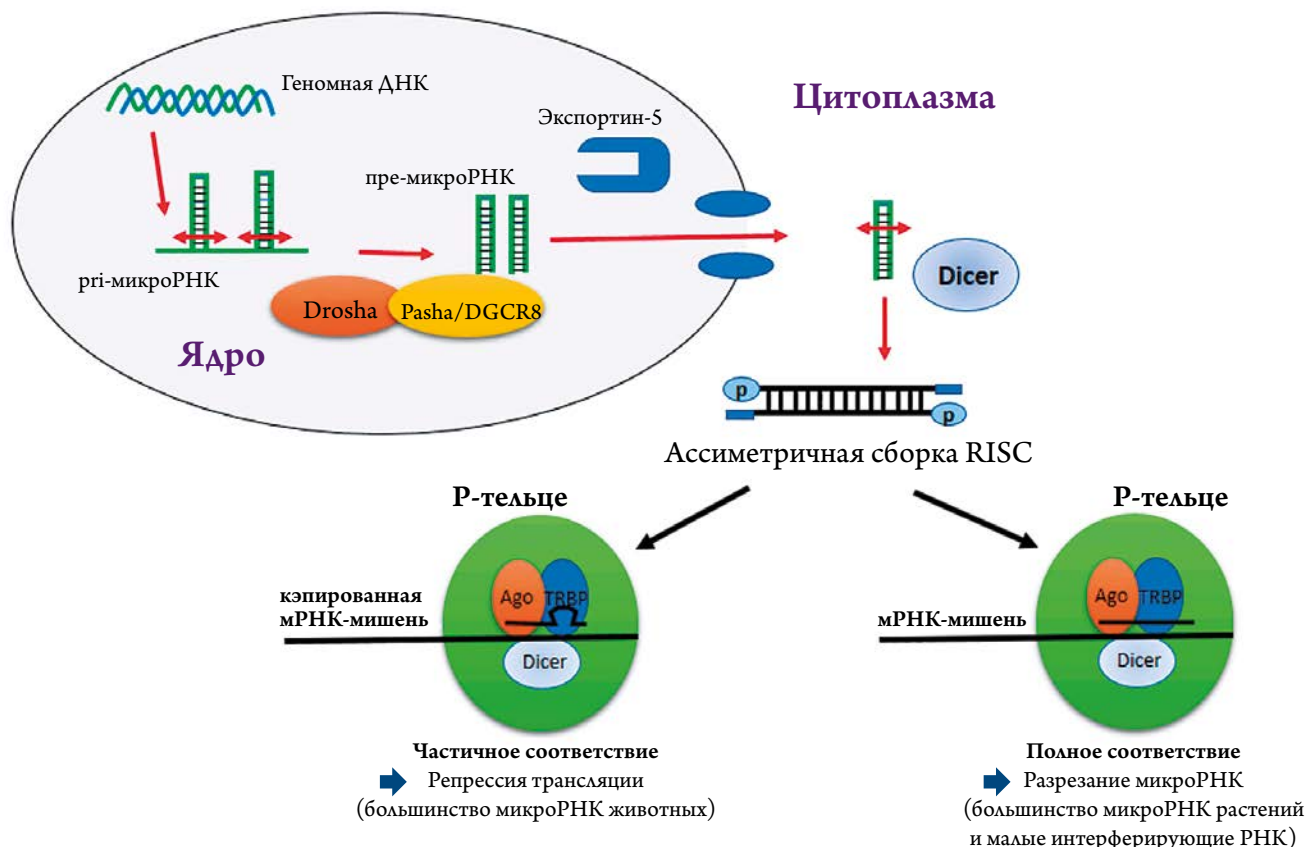
50 тыс. микроРНК, кодируемых в геноме человека, информация о которых представлена более чем в 16 базах данных, наиболее крупные из которых miRBase, miRWalk 2.0 и TransMir.

Показано также, что большинство генов, кодирующих белок, подвергается механизму интерференции микроРНК на претрансляционных стадиях экспрессии [4]. Чтобы понять место микроРНК в экспрессии генов, достаточно взглянуть на рис. 3 [7], на котором видно, что одна микроРНК регулирует экспрессию около 20 генов. Определено, что микроРНК регулируют 30% всех генов человека [5]. Известно около 100 циркулирующих микроРНК, предположительно, ассоциированных с ССЗ [6].

Как фундаментальные, так и клинические исследования показали значение микроРНК в регуляции клеточной дифференцировки, роста, пролиферации и апоптоза [8–14]. Это влияние микроРНК распространяется и на сердечно-сосудистую систему. В экспериментах показано их значение как для ее нормального развития [15], так и для формирования патологических состояний, таких как ГМ и ремоделирование миокарда, СН [16–18] (рис.4) [19].

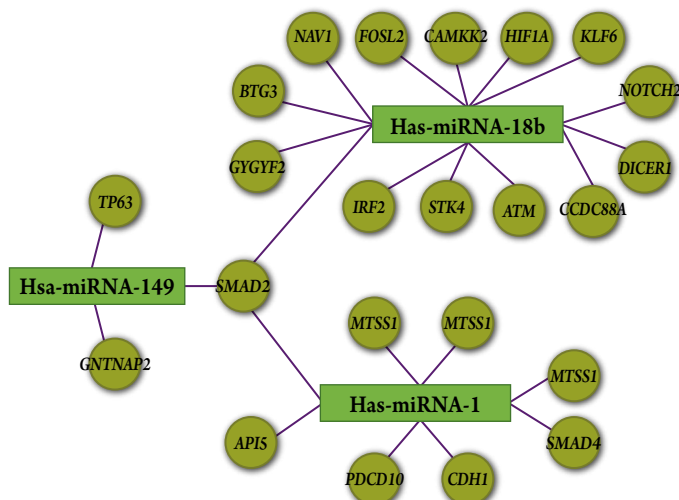
Не менее интересным является открытие устойчивых характерных тканеспецифических профилей экспрессии

Рисунок 2. Биогенез и механизм действия микроРНК (адаптировано по [3])



RISC – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена; Ago – белки семейства Argonaute; TRBP – белок, связывающий транскрипционную РНК; Dicer – фермент с каталитическим центром РНКазы III; РНКазы III Drosha – нуклеаза ядра, которая выполняет стадию инициации процессинга микроРНК (miRNA) в ядре; Pasha/DGCR8 – субъединица микропроцессорного комплекса DGCR8 (называемый Pasha D. melanogaster и C. elegans).

Рисунок 3. Регуляция экспрессии генов с помощью микроРНК. Пример целевых генов (адаптировано по [7])



микроРНК [20, 21], а также специфической экспрессии определенных видов микроРНК при различных патологических процессах, таких как рак [22], воспаление [23], ССЗ [14]. Все эти данные вместе с доказанной стабильностью микроРНК в периферической крови [24] и моче [25] делают их потенциально ценными и перспективными биомаркерами для диагностики различных патологических состояний.

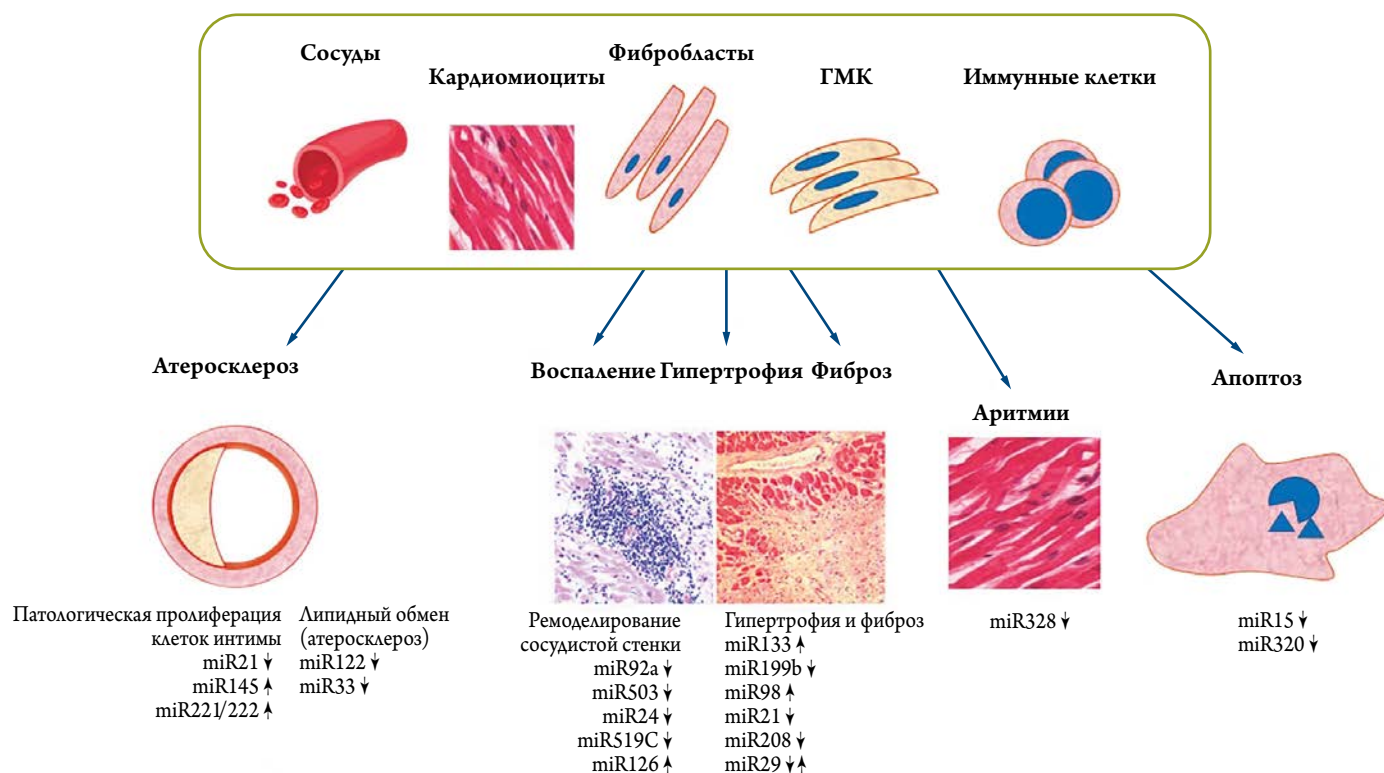
Известно, что циркулирующие микроРНК могут находиться в микровезикулах, во внеклеточной жидкости

в комплексах с липопротеинами или с устойчивыми РНК-связывающими белками. Механизмы появления молекул микроРНК в кровотоке до конца не изучены. Возможно, что микроРНК секретируются из клеток [26] или выходят в кровоток из мертвых клеток ткани или клеток крови [27]. Для определения экспрессии циркулирующих микроРНК в сыворотке/плазме крови требуются высокочувствительные методы. Наиболее часто используемой и перспективной в обнаружении циркулирующих микроРНК является полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ). Эта методика обладает высокой специфичностью, чувствительностью и включает четыре основных этапа: 1) подготовка исследуемой пробы материала; 2) глобальное профилирование микроРНК с помощью количественной ПЦР-РВ (qRT-PCR); 3) анализ и нормализация данных; 4) выбор и проверка биомаркеров микроРНК [28]. Помимо ПЦР используют методику нозерн-блот (Northern blotting; определение фрагмента РНК, содержащего искомую последовательность, путем гибридизации разделенных электрофорезом фрагментов с радиоактивным зондом) на основе биочипов или точную флуориметрию с использованием микросфер.

Транскриптомика и гипертрофия миокарда

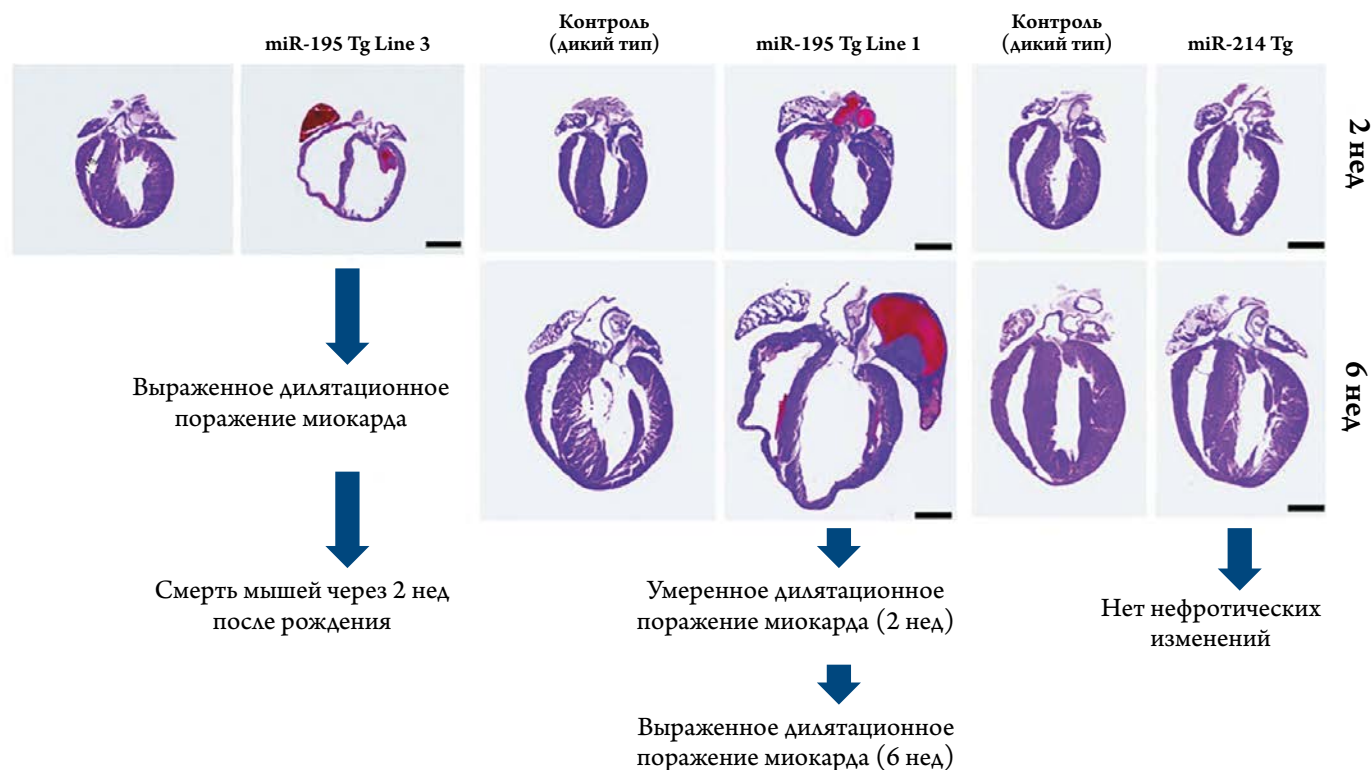
Изучение потенциального участия микроРНК в ГМ началось в 2006 г. Американскими учеными была проведена оценка экспрессии 186 различных микроРНК

Рисунок 4. Экспрессия микроРНК при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано по [19])



miR – микроРНК; ГМК – гладкомышечные клетки

Рисунок 5. Избыточная стимуляция экспрессии микроРНК-195, -24 и -214. Исходы (адаптировано по [30])



miR – микроРНК.

в двух установленных моделях индуцированной ГМ у мышей. Первая линия мышей была разделена на тех, которым была выполнена операция по созданию искусственного стеноза устья аорты, и тех, у которых была проведена ложная операция. Вторая линия мышей была разделена на трансгенных с существующей ГМ, и тех, которым она была дополнительно индуцирована кальциневроном [18]. При оценке экспрессии микроРНК у трансгенных мышей с индуцированной кальциневроном ГМ и оперированных мышей было выявлено статистически значимое повышение уровня микроРНК-21, -23а, -23б, -24, -27а, -27б, -125б, -195, -199а, -214, -217 и снижение экспрессии микроРНК-29а, -93, -133а, -150, -181б.

При нозерн-блот-анализе особый интерес представляла экспрессия микроРНК-195, -24 и -214, в связи с чем была проведена избыточная стимуляция экспрессии этих микроРНК (рис.5). При стимуляции экспрессии микроРНК-24 отмечалась 100% летальность эмбриона. При избыточной стимуляции экспрессии микроРНК-195 у трансгенных мышей отмечался смертельный исход через 2 нед после рождения из-за выраженной дилатации камер сердца и явлений СН. Во второй линии трансгенных мышей с индуцированной кальциневроном ГМ избыточная экспрессия микроРНК-195 к 2-недельному возрасту вызывала дилатацию камер сердца с постепенным прогрессированием к 6-недельному возрасту. Следу-

ет отметить, что избыточная стимуляция экспрессии микроРНК-214 не приводит к фенотипическим изменениям.

В 2013 г. итальянскими учеными были опубликованы результаты первого и пока единственного исследования по изучению экспрессии микроРНК у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). В исследовании приняли участие 41 больной ГКМП и сопоставимые по полу и возрасту здоровые добровольцы [29]. В группе пациентов и контрольной группе было проведено исследование экспрессии 18 микроРНК (микроРНК-27а, -199а-5р, -26а, -145, -133а, -143, -199а-3р, -126-3р, -29а, -155, -30а, -21, -499-5р, -195, -126-5р, -214, -16, -1). Верификация диагноза ГКМП проводилась на основании генетического тестирования, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца. В исследование были включены пациенты без выраженных проявлений хронической СН. По результатам исследования отмечено повышение экспрессии 12 микроРНК у больных ГКМП (miR-27а, -199а-5р, -26а, -145, -133а, -143, -199а-3р, -126-3р, -29а, -155, -30а, -21) (рис.6). При проведении ROC-анализа экспрессии этих 12 микроРНК только 8 из них проявили высокую специфичность и чувствительность (AUC >0,70), такие как микроРНК-27а, -199а-5р, -199а-3р, -26а, -143, -29а, -145, -133а (см. рис.6).

Из них только 3 микроРНК (микроРНК-199а-5р, -27а, -29а) коррелировали со степенью ГМ (табл.1). Наиболее тесная корреляция была выявлена у микроРНК-29а. Поми-

Рисунок 6. Экспрессия микроРНК у больных гипертрофической кардиомиопатией в сравнении с контрольной группой с ROC-анализом (адаптировано по [31])

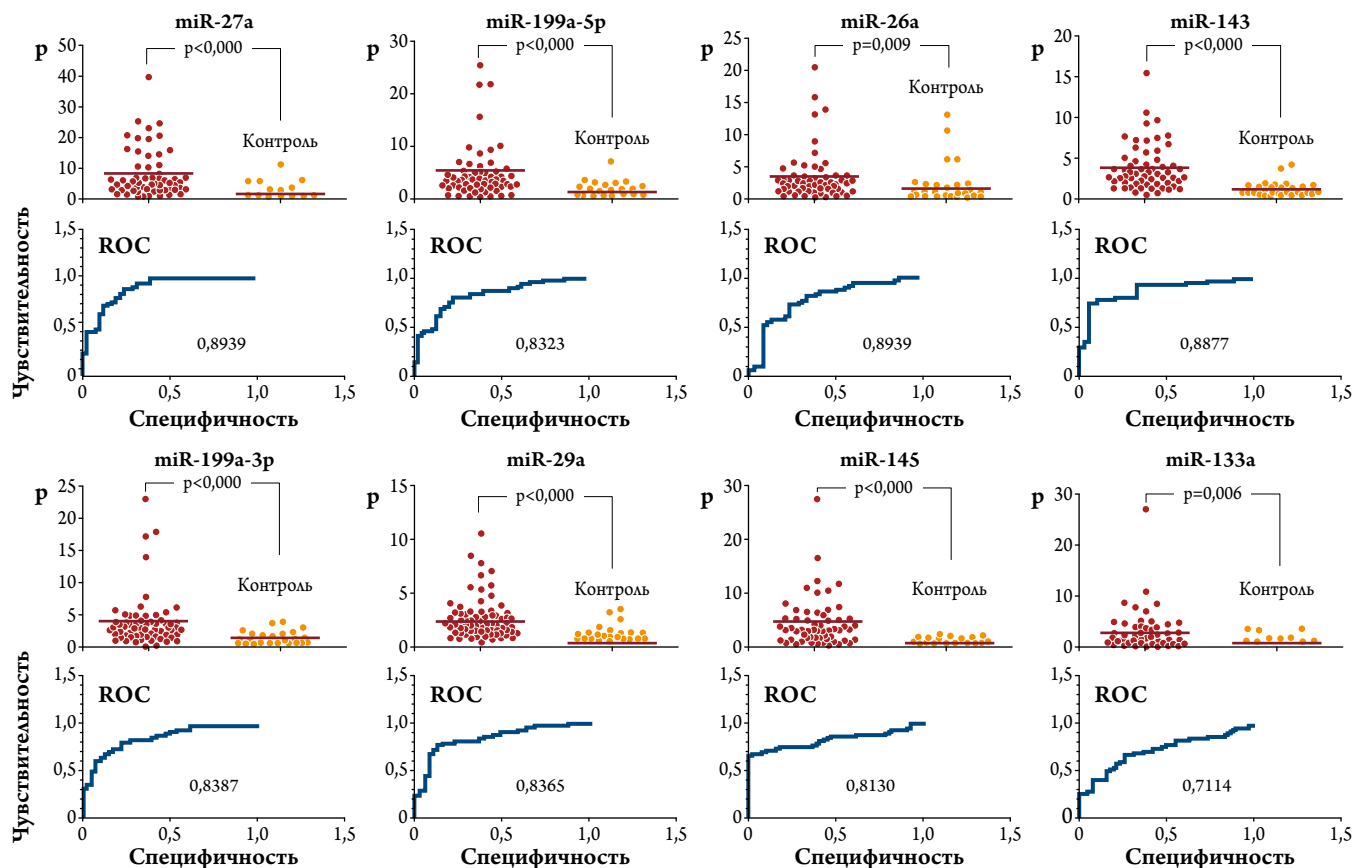


Таблица 1. Корреляция уровня микроРНК со степенью гипертрофии и фиброза миокарда (по [29])

микроРНК	КДР ЛЖ (ЭхоКГ)		Максимальная толщина стенки ЛЖ (ЭхоКГ)		Максимальная толщина стенки ЛЖ (МРТ)		Индекс ММЛЖ (МРТ)		Индекс гипертрофии миокарда ЛЖ (ЭхоКГ)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
miR-29a	-0,197	0,146	0,463	0,005	0,412	0,021	0,325	0,069	0,475	0,001
miR-27a	-0,030	0,824	0,126	0,469	0,281	0,125	0,380	0,032	0,186	0,227
miR-199a-5p	0,012	0,932	0,117	0,504	0,151	0,419	0,421	0,017	0,087	0,576

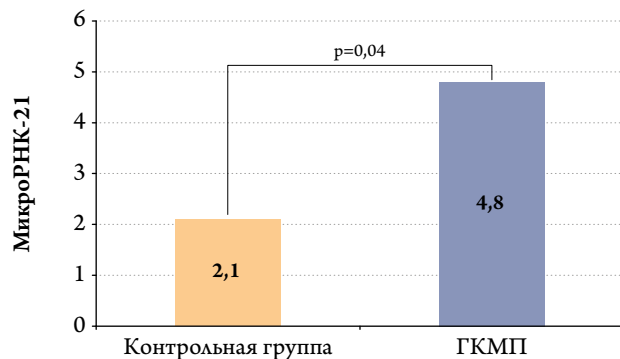
miR – микроРНК; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ЭхоКГ – данные эхокардиографии; МРТ – данные магнитно-резонансной томографии.

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа	Основная группа			p
		стабильное течение	фибрилляция предсердий	прогрессирующее течение	
		1	2	3	
	0				
	n=50	n=25	n=5	n=20	
Средний возраст, годы	50,4±2,84	49,4±3,81	59,7±2,39	50,5±3,23	>0,05
Пол: М/Ж, n (%)	27/23 (55/45)	16/9 (64/36)	2/3 (40/60)	11/9 (55/45)	*>0,05
ИМТ, кг/м²	28,0±2,5	28,2±0,8	27±1,5	27±1,1	0,33
Септальная миоэктопия в анамнезе, n (%)	–	1 (4)	1 (20)	4 (20)	*>0,05
Обструкция ВТАЖ норма/обструкция, n (%)	–	13/1 (52/48)	2/4 (40/60)	7/13 (35/65)	*0,05
Асимметричная гипертрофия, n (%)	–	11 (44)	4 (80)	18 (72)	*>0,05
Толщина миокарда ЛЖ, n (степень)	–	20 (1-я) 5 (2-я)	3 (1-я) 2 (2-я) 1 (2-я)	10 (1-я) 6 (2-я) 4 (3-я)	0,02

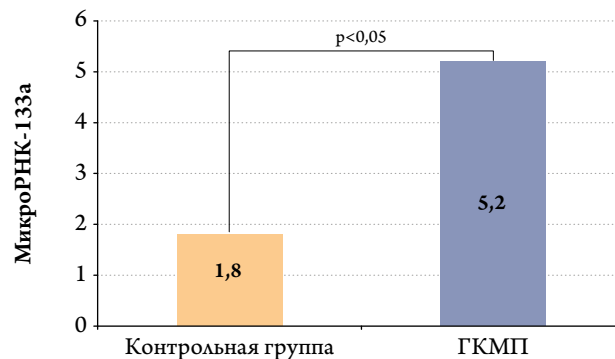
p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия хи-квадрат.

Рисунок 7. Анализ экспрессии микроРНК-21 в контрольной группе и у больных ГКМП



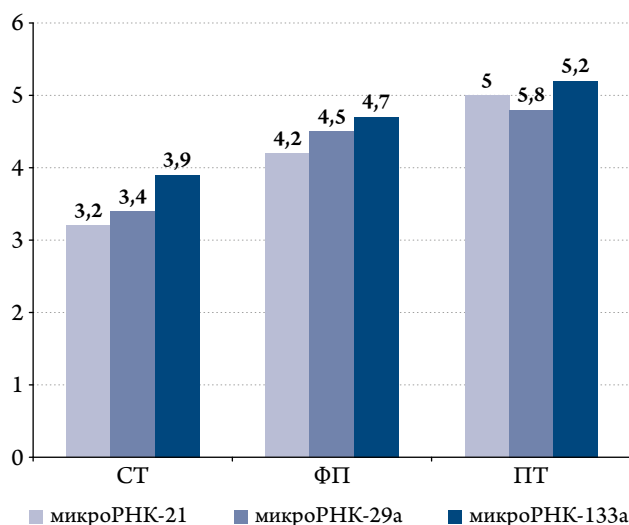
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рисунок 8. Анализ экспрессии микроРНК-133а в контрольной группе и у больных ГКМП



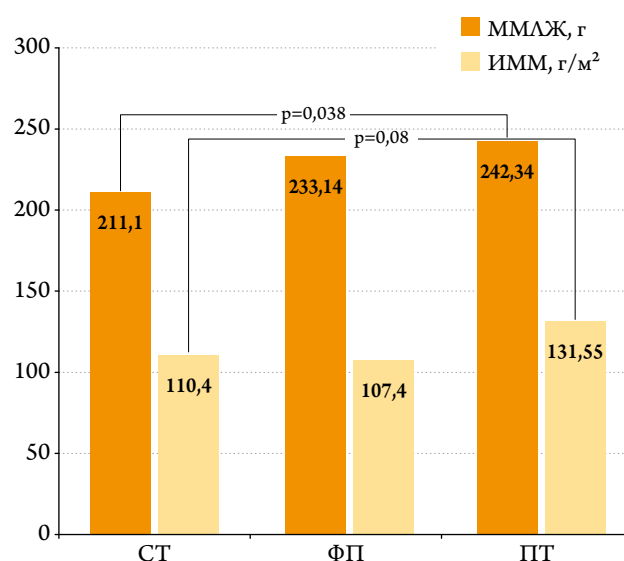
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рисунок 9. Анализ экспрессии микроРНК по вариантам течения ГКМП



СТ – стабильное течение; ФП – фибрилляция предсердий; ПТ – прогрессирующее течение; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; $p < 0,05$.

Рисунок 10. ММЛЖ и ИММ по вариантам течения ГКМП



ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда; СТ – стабильное течение; ФП – фибрилляция предсердий; ПТ – прогрессирующее течение; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

мо этого отмечена корреляция между уровнем микроРНК-29а и степенью фиброза миокарда. Следует отметить, что исследователи изучили экспрессию микроРНК-29а у пациентов с тяжелым аортальным стенозом и не нашли ее повышения, что свидетельствует о специфичности микроРНК-29а относительно ГКМП. Таким образом, микроРНК-29а можно считать маркером для оценки степени ремоделирования миокарда у больных ГКМП.

Данное исследование послужило прототипом для работы, которая выполняется на базе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с начала 2018 г. при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по разработке персонифицированной методики ранней диагностики и прогнозирования варианта течения ГКМП на основании анализа микроРНК-21 и микроРНК-133а,

определяющих степень ГМ и фиброза миокарда. В исследование включены 50 больных ГКМП и сопоставимые по полу и возрасту здоровые добровольцы (табл. 2). Всем пациентам с ГКМП и в контрольной группе проведено определение экспрессии микроРНК-21, -133а.

При анализе экспрессии микроРНК у больных ГКМП в сравнении с контрольной группой отмечалось достоверное повышение экспрессии микроРНК в группе пациентов с ГКМП (рис. 7, 8).

При анализе экспрессии изучаемых микроРНК внутри группы ГКМП по вариантам течения отмечено достоверное повышение активности экспрессии микроРНК-21, -133а при неблагоприятных вариантах течения ГКМП, таких как вариант фибрилляции предсердий и прогрессирующий вариант (рис. 9).

При анализе массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) у пациентов с неблагоприятными вариантами течения ГКМП выявлена достоверно более выраженная степень ГМ (рис. 10, 11).

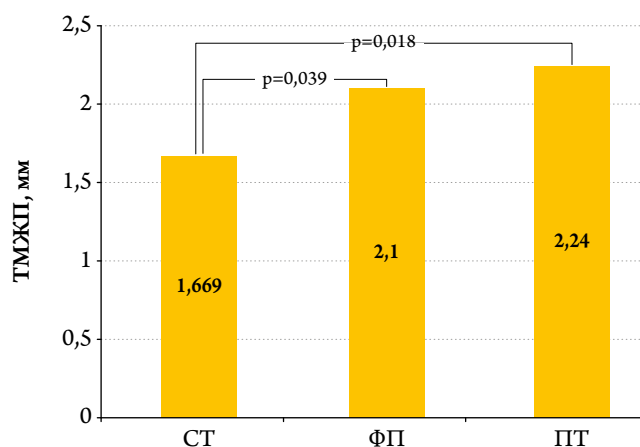
В настоящее время в этом направлении продолжают-ся научные изыскания. В сочетании с полученными ранее данными молекулярно-генетических (полиморфизмы генов-модификаторов) и лабораторных исследований (биомаркеры нейрогуморальных систем), при проведении корреляционного анализа с клинико-инструментальными данными возможно будет создать персонализированный алгоритм не только диагностики, но и прогнозирования варианта течения ГКМП. В настоящее время приоритетным направлением в медицине как раз и является персонализированный подход к анализу возникновения и течения заболевания. Наша основная задача – интеграция индивидуальной генетической информации пациента с ГКМП с целью предупреждения возникновения угрожающих жизни осложнений заболевания и разработки персонализированных средств лечения. Опубликованные в мировой литературе результаты немногочисленных исследований, а также полученные нами данные свидетельствуют о большой перспективности выбранного направления. Реализация предлагаемого проекта внесет существенный вклад в прогностический подход в медицине. Алгоритм диагностики и прогнозирования варианта течения ГКМП, основанный на геномике и транскриптомике, может позволить предупредить развитие грозных осложнений заболевания.

Метабомика и сердечно-сосудистые заболевания

В 1971 г. L. Pauling и соавт. представили концепцию использования количественных и качественных структур метаболитов в биологических жидкостях для понимания физиологического статуса биологической системы [30]. С тех пор как стало понятно, что набор метаболитов может всесторонне охарактеризовать фенотип, патологическое состояние или физиологический ответ на применяемый стимул, область метабомики превратилась в самостоятельное научное направление.

Метаболическое профилирование – это систематический анализ молекул малого размера <1200 Да и биохимических интермедиаторов-метаболитов в биологической жидкости или ткани. Данная методика, позволяющая выявить нарушения в системном или миокардиальном метаболизме, широко используется для изучения взаимодействий между геном и белком и может потенциально служить диагностическим и прогностическим инструментом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Рисунок 11. ТМЖП по вариантам течения ГКМП



ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Основными методиками метаболомного анализа являются высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР). Обе методики позволяют охарактеризовать спектр метаболитов в любых тканях и биологических жидкостях. Однако каждая методика обладает преимуществами и недостатками. Например, масс-спектрометрия обладает высокой чувствительностью и позволяет оценить сотни метаболитов одновременно. При этом ЯМР дает более точную количественную оценку, но обладает низкой чувствительностью. Стоит отметить, что критически важным этапом обработки данных служат фильтрация фонового шума, обнаружение и определение тысяч спектральных пиков из одного образца и выравнивание спектров по нескольким образцам, в связи с чем интерпретация результатов может несколько расходиться при использовании различного оборудования. По мере развития метабомики как науки продолжают развиваться и подходы к обработке данных для обеспечения надежности и воспроизводимости данных, полученных в разных лабораториях [31]. Существует два принципиально разных подхода к исследованию. Нецелевой (или антаргетный) подход – это метод, при помощи которого оцениваются все возможные для определения метаболиты в биологическом образце. Основное преимущество метода заключается в определении взаимосвязи значимых метаболитов между собой и построении метаболических путей. Целевой подход (таргетный) – это метод, который используется для ответа на конкретный биохимический вопрос, характеризуя предопределенный набор метаболитов и предоставляя точную количественную оценку. Этот тип анализа может быть использован для получения точных концентраций метаболитов, выявленных с помощью нецелевого подхода, обеспечивая аналитическую валидацию. Следующим этапом идут обработка данных и тщательный анализ с использованием

специализированного программного обеспечения. В итоге метаболизм включает огромное разнообразие малых эндогенных молекул, в том числе аминокислоты, сахара, липиды, нуклеиновые кислоты, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины, а также множество экзогенных химических веществ, таких как фармакологические агенты, токсины и ксенобиотики. Широкий диапазон концентраций и биохимическое разнообразие метаболитов обуславливают необходимость использования различных аналитических методик или платформ для измерения всех метаболитов [32]. Таким образом, метаболомика становится важным инструментом, который может помочь клиницистам лучше понять патогенез ССЗ и может существенно изменить управление ССЗ. В то же время не стоит забывать, что на метаболомный профиль крови или мочи могут влиять сразу множество факторов и патологических изменений, происходящих в разных органах. Поэтому результаты, полученные только на основе образцов крови и мочи, следует интерпретировать с осторожностью.

Метаболомика и гипертрофия миокарда

Благодаря достижениям последних исследований с использованием «омных» подходов, появилось представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе изменения метаболизма гипертрофированного миокарда. Метаболомика является мощным методом для определения метаболических путей и реакций, определяющих физиологические и патологические состояния. В отсутствие патологических изменений в сердце окислительное фосфорилирование в митохондриях обеспечивает до 95% энергии миокарда. Образование АТФ происходит в основном при окислении жирных кислот (ОЖК). АТФ расходуется для поддержания контрактильной функции и ионного гомеостаза. В дебюте ГМ и развития СН ведущая роль ремоделирования принадлежит ОЖК, что было продемонстрировано рядом авторов [33–35]. Исходя из этого, внимание ученых привлек активированный пролифератором пероксисомы рецептор- α (PPAR α), являющийся основным регулятором ОЖК и одним из ключевых регуляторов экспрессии. Одним из вариантов контроля экспрессии гена PPAR α рассматриваются microRNA [36]. Считается, что в регуляции генов метаболитов липидов и ОЖК участвуют miR-122, miR-370, miR-378/378*, miR-335, miR-125a-5p и miR-33 [37]. Однако до конца неизвестно, что определяет экспрессию PPAR α при ГМ. Выяснение роли эпигенетической модификации в регуляции экспрессии PPAR α представляет большой интерес. С использованием метаболомного подхода было продемонстрировано, что ОЖК приводит к накоплению длинноцепочечных ацилкарнитинов [34]. Кроме того, различные уровни длинноцепочечных ацилкарнитинов миокарда могут отражать динамическую регуляцию PPAR α и его

генов-мишеней. Следует отметить, что повышение уровня карнитина и ацилкарнитинов выявлено в плазме крови пациентов с СН, и это дает основание предполагать возможность их оценки в качестве маркеров СН и ГМ [38]. Подтверждением этого явилось определение соотношения метилен/метил (индикатора средней длины алифатической липидной цепи) у больных с гипертонической болезнью и ремоделированием левого желудочка, показавшее повышенные концентрации длинноцепочечных жирных кислот в плазме пациентов [39].

С учетом того что миокард обладает большой метаболической гибкостью (о чем свидетельствует его способность утилизировать глюкозу, лактат, кетоны и аминокислоты в ответ на изменение регуляции метаболических путей), может измениться и основной энергетический субстрат [40]. При нарушении структуры кардиомиоцитов повреждаются мембраны митохондрий, матрикс теряет необходимые метаболиты и ферменты, вследствие чего снижаются окислительная способность некоторых энергетических субстратов и активность окислительного фосфорилирования жирных кислот. На животной модели было продемонстрировано, что при прогрессировании ГМ метаболизм изменяется, и предпочтительным источником АТФ становятся углеводы [41]. У пациентов с гипертонической болезнью наблюдаются уменьшение захвата жирных кислот миокардом и повышенная зависимость энергообмена от глюкозы и лактата [42]. При дальнейшем прогрессировании патологической гипертрофии метаболизм глюкозы истощается, приводя к неспособности миокарда образовывать достаточное количество АТФ для поддержания высокой рабочей нагрузки [43]. Так, метаболомное профилирование ткани миокарда, полученной при септальной миоэктомии у пациентов, страдающих ГМКП, демонстрирует снижение уровня жирных кислот и трехкратное увеличение содержания лактата, что служит свидетельством измененного и менее эффективного метаболизма глюкозы [44].

Еще одним перспективным направлением в изучении механизмов развития ГМ является теория хронического воспаления. В последние годы воспалительные процессы рассматриваются не только как вторичный ответ на перегрузку, но и как первичный этиологический фактор развития ССЗ. Первоначально предполагалось, что в основе ремоделирования лежит деградация интерстициального матрикса, под воздействием воспаления, при участии MMP-9, который стимулируется нейтрофильным желатинола-ассоциированным липокалином (NGAL), который также называется липокалин-2 [45]. NGAL высвобождается из нейтрофилов в ответ на действие воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли, интерлейкин-1b и интерлейкин-6 [46]. Однако последние работы показали, что NGAL влияет на развитие ГМ самостоятельно,

независимо от экспрессии ММР-9. Следует отметить, что при анализе экспрессии липокалина-2 у человека уровень NGAL коррелировал с размерами сердца в группе здоровых добровольцев и был значительно повышен в группе пациентов с ГМ и сахарным диабетом 2-го типа [47].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений огромная роль микроРНК как универсальных регуляторов экспрессии генов, отвечающих за изменение метаболизма миокарда и развитие гипертрофии, даже несмотря на то что конкретные мишени и отдельные детали их функционирования в большинстве случаев не до конца изучены. Очевидно, что транскриптомика и метаболомика будут активно развиваться в ближайшие годы. Системный подход, включающий анализ геномной, транскриптомной (микроРНК), протеомной или метаболомной информации, с использованием биологических и биоинформационных инструментов не только позволит достигнуть понимания механизмов внутриклеточной регуляции процессов в сердце, но и имеет огромную практическую ценность в диагностике и лечении ССЗ (рис. 12). Чрезвычайно важно, что микроРНК и пути регуляции гипертрофии миокарда, в которых они участвуют, имеют потенциальное значение как терапевтические мишени, что позволит в будущем разработать схему таргетной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта «Разработка персонализированной методики ранней диагностики и прогнозирования варианта течения гипертрофической кардиомиопатии на основании анализа микроРНК-21, -133а, определяющих степень гипертрофии и фиброза миокарда» (№18-015-00415 А).

Рисунок 12. Мультиомный подход к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний



Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures

All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Статья поступила 12.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Thakur C, Chen F. Connections between metabolism and epigenetics in cancers. *Seminars in Cancer Biology*. 2019;57:52–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.006
- Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007;8(1):23–36. DOI: 10.1038/nrm2085
- Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 2008;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews Genetics*. 2004;5(7):522–31. DOI: 10.1038/nrg1379
- Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005;433(7027):769–73. DOI: 10.1038/nature03315
- Sayed ASM, Xia K, Salma U, Yang T, Peng J. Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Role of Circulating miRNAs in Cardiovascular Diseases. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(6):S03–10. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.01.001
- Luo Z, Zhang L, Li Z, Li G, Yu H et al. An in silico analysis of dynamic changes in microRNA expression profiles in stepwise development of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Medical Genomics*. 2012;5(1):3. DOI: 10.1186/1755-8794-5-3
- Sonkoly E, Pivarcsi A. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;13(1):24–38. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00534.x
- Xu J, Zhu X, Wu L, Yang R, Yang Z, Wang Q et al. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/ β -catenin pathway. *Liver International*. 2012;32(5):752–60. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02750.x
- Dumortier O, Obberghen E. MicroRNAs in pancreas development. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(Suppl 3):22–8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01656.x
- Hinton A, Hunter S, Reyes G, Fogel GB, King CC. From Pluripotency to Islets. *Advances in Genetics*. 2012;79:1–34. DOI: 10.1016/B978-0-12-394395-8.00001-3
- Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang F-T, Zhou T-T, Liu B et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Proliferation*. 2012;45(6):487–98. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x
- Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004;431(7006):350–5. DOI: 10.1038/nature02871

14. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research*. 2008;18(10):997–1006. DOI: 10.1038/cr.2008.282
15. Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*. 2005;436(7048):214–20. DOI: 10.1038/nature03817
16. Sayed D, Hong C, Chen I-Y, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs Play an Essential Role in the Development of Cardiac Hypertrophy. *Circulation Research*. 2007;100(3):416–24. DOI: 10.1161/01.RES.0000257913.42552.23
17. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of Stress-Dependent Cardiac Growth and Gene Expression by a MicroRNA. *Science*. 2007;316(5824):575–9. DOI: 10.1126/science.1139089
18. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(48):18255–60. DOI: 10.1073/pnas.0608791103
19. Sun Y, Koo S, White N, Peralta E, Esau C, Dean NM et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Research*. 2004;32(22):e188. DOI: 10.1093/nar/gnh186
20. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of Tissue-Specific MicroRNAs from Mouse. *Current Biology*. 2002;12(9):735–9. DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00809-6
21. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a Biomarker of Myocardial Injury. *Clinical Chemistry*. 2009;55(11):1944–9. DOI: 10.1373/clinchem.2009.125310
22. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(5):1604–9. DOI: 10.1073/pnas.0610731104
23. Condorelli G, Latronico MVG, Dorn GW. MicroRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? *European Heart Journal*. 2010;31(6):649–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp573
24. Hanke M, Hoefig K, Merz H, Feller AC, Kausch I, Jocham D et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urologic Oncology*. 2010;28(6):655–61. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.01.027
25. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Research*. 2010;38(20):7248–59. DOI: 10.1093/nar/gkq601
26. Kang K, Peng X, Luo J, Gou D. Identification of circulating miRNA biomarkers based on global quantitative real-time PCR profiling. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2012;3(1):4–12. DOI: 10.1186/2049-1891-3-4
27. Kochetov A.G., Zhirov I.V., Masenko V.P., Gimadiev R.R., Lyang O.V., Tereshchenko S.N. Prospects for the use of miRNA in the diagnosis and treatment of heart failure. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2014;9(2):62–7. [Russian: Кочетов А.Г., Жиров И.В., Масенко В.П., Гимадиев Р.Р., Лянг О.В., Терешенко С.Н. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности. *Кардиологический Вестник*. 2014;9(2):62–7]
28. Thum T. MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine. *EMBO Molecular Medicine*. 2012;4(1):3–14. DOI: 10.1002/emmm.201100191
29. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, Papa L, Cavarretta E, Da Costa Martins P et al. Circulating miR-29a, Among Other Up-Regulated MicroRNAs, Is the Only Biomarker for Both Hypertrophy and Fibrosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(9):920–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.041
30. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971;68(10):2374–6. DOI: 10.1073/pnas.68.10.2374
31. Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, Fiehn O, Fitzgerald RL, Gerszten RE et al. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(2):e000032. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000032
32. Perrino C, Barabási A-L, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S et al. Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular Research*. 2017;113(7):725–36. DOI: 10.1093/cvr/cvx070
33. Doenst T, Pytel G, Schreppe A, Amorim P, Farber G, Shingu Y et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. *Cardiovascular Research*. 2010;86(3):461–70. DOI: 10.1093/cvr/cvp414
34. Lai L, Leone TC, Keller MP, Martin OJ, Broman AT, Nigro J et al. Energy Metabolic Reprogramming in the Hypertrophied and Early Stage Failing Heart: A Multisystems Approach. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):1022–31. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001469
35. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):207–58. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
36. Drosatos K, Pollak NM, Pol CJ, Ntziachristos P, Willecke F, Valenti M-C et al. Cardiac Myocyte KLF5 Regulates Ppara Expression and Cardiac Function. *Circulation Research*. 2016;118(2):241–53. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306383
37. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNAs in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*. 2011;22(2):86–92. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283428d9d
38. El-Arousy W, Rizk A, Mayhoub G, Aleem SA, El-Tobgy S. Plasma carnitine levels as a marker of impaired left ventricular functions. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2000;213(1–2):37–41. DOI: 10.1023/A:1007142919941
39. Evaristi MF, Caubère C, Harmancey R, Desmoulin F, Peacock WF, Berry M et al. Increased mean aliphatic lipid chain length in left ventricular hypertrophy secondary to arterial hypertension: A cross-sectional study. *Medicine*. 2016;95(46):e4965. DOI: 10.1097/MD.0000000000004965
40. Fisher DJ. Oxygenation and metabolism in the developing heart. *Seminars in Perinatology*. 1984;8(3):217–25. PMID: 6234661
41. Kolwicz SC, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research*. 2011;90(2):194–201. DOI: 10.1093/cvr/cvr071
42. Goikoetxea M, Beaumont J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R, Larman M et al. Altered cardiac expression of peroxisome proliferator-activated receptor-isoforms in patients with hypertensive heart disease. *Cardiovascular Research*. 2006;69(4):899–907. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.016
43. Neubauer S. The Failing Heart – An Engine Out of Fuel. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(11):1140–51. DOI: 10.1056/NEJMr063052
44. Lorén C, Dahl C, Do L, Almaas V, Geiran O, Möörner S et al. Low Molecular Mass Myocardial Hyaluronan in Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cells*. 2019;8(2):97. DOI: 10.3390/cells8020097
45. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G et al. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579–85. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
46. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2012;1826(1):129–69. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.008
47. Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, Ritchie SC, Würtz P, Patel SK et al. Experimental and Human Evidence for Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin [NGAL]) in the Development of Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005971. DOI: 10.1161/JAHA.117.005971

Драпкина О. М.¹, Самородская И. В.¹, Ларина В. Н.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Минздрава России, Москва, Россия

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ – ВОПРОС ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗАДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Европейское общество кардиологов (ESC) опубликовало в 2019 г. рекомендации с новым термином – «хронические коронарные синдромы» (ХКС), в которых представлено 6 клинических «сценариев», которые наиболее часто встречаются в амбулаторной практике. Описываемый в рекомендациях диагностический подход смещается от стандартизации к целесообразности принятия индивидуализированных решений о применении различных методов диагностики. Предлагаемый в рекомендациях ESC подход установления диагноза требует широкого врачебного обсуждения и согласования, поскольку совершенно точно это повлечет за собой: а) дальнейший рост показателей, отражающих заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС), за счет установления неподтвержденных диагнозов; б) назначение необоснованной терапии. В статье представлены положения рекомендаций, которые не могут быть автоматически перенесены в сложившуюся врачебную практику и должны быть обсуждены и скорректированы экспертами Российского кардиологического общества.

Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; хронические коронарные синдромы; диагностика; острый коронарный синдром; сердечно-сосудистый риск
Для цитирования	Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes in Primary Health Care – the Issue of Acceptability for the Russian Federation. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):130–136. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):130–136.]
Автор для переписки	Ларина Вера Николаевна. E-mail: larinav@mail.ru

Группа экспертов Европейского общества кардиологов (the European Society of Cardiology, ESC) [1] опубликовала первые рекомендации с новым термином – «хронические коронарные синдромы (ХКС)» и предлагает использовать этот термин вместо используемого ранее – «стабильное течение болезни коронарных артерий (БКА)».

С точки зрения авторов данной статьи, рекомендации не могут быть автоматически перенесены в сложившуюся врачебную практику и должны быть обсуждены и скорректированы экспертами Российского кардиологического общества. В статье позиция авторов объясняется на примере вопросов, касающихся терминологии, клинических проявлений и подходов к диагностике ХКС.

Эксперты, представившие рекомендации ESC, предлагают рассматривать БКА как «динамический процесс, который определяется атеросклерозом и измененной функцией артерий» и который может быть изменен (стабилизация заболевания или регрессия) с помощью образа жизни, фармакотерапии, реваскуляризации. Таким образом, предлагается разделить БКА на 2 группы – острый коронарный синдром (ОКС) и ХКС. ОКС – термин, который не применяется в качестве окончательного диагноза и используется только для описания состояния и выбора тактики ведения пациента [1]. По мере

уточнения состояния пациента его заменяют на диагноз «инфаркт миокарда» (ИМ) или нестабильной стенокардии. Термин «ОКС» используется при создании и ведении регистров пациентов, но не в качестве клинического/патологоанатомического диагноза, для статистического учета заболеваемости и/или смертности (для этих целей используется МКБ-10, в которой нет данного термина). Исходя из перечисленного, термин ХКС, вероятно, тоже должен применяться как временный, до уточнения диагноза, и не может быть применен в статистике в качестве клинического диагноза (его нет в МКБ-10, не планируется введение такого термина в МКБ-11, его нет в «стандартах» медицинской помощи и клинико-статистических группах, на основании которых осуществляется компенсация затрат медицинским учреждениям за случай лечения).

Каким образом взаимосвязаны термины «ИБС», «БКА» и «ХКС»?

Согласно классификации МКБ-10 в группу «хронические формы ИБС» входят следующие заболевания (табл. 1).

Стенокардия выделена в отдельную форму ИБС. Для анализа ситуации с заболеваемостью, оказанием медицинской помощи, оплаты случаев лечения в ряде стран используется клиническая модификация МКБ-10. Например, в США National

Таблица 1. Группа «хронические формы ИБС» согласно классификации МКБ-10

I25. Хроническая ИБС
I25.0. Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь
I25.1. Атеросклеротическая болезнь сердца (синонимами являются термины «атеросклероз», «атеросклероз сердца», «атеросклероз коронарный», «дегенерация сердца атероматозная», «кардиосклероз», «атеросклеротическая кардиопатия»)
I25.2. Старый ИМ (излеченный ИМ, перенесенный в прошлом ИМ, диагностированный с помощью ЭКГ или другого специального исследования при отсутствии в настоящее время симптомов)
I25.3. Аневризма сердца (стенки желудочка)
I25.4. Аневризма и расслоение коронарной артерии. Коронарная артериовенозная фистула приобретенная
I25.5. Ишемическая кардиомиопатия
I25.6. Бессимптомная ишемия миокарда
I25.8. Другие формы хронической ИБС. Любое состояние, указанное в рубриках I21–I22 и I24, уточненное как хроническое или установленной продолжительностью более 4 нед от начала заболевания. Постинфарктный кардиосклероз
I25.9. Хроническая ИБС неуточненная

Center for Health Statistics (NCHS) [2] создана ICD-10-CM, в которой к группе хронических форм ИБС относят, например, такие формы:

- I25.10 – Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии без стенокардии;
- I25.11 – Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с наличием стенокардии;
- I25.111 – Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с наличием стенокардии и спазмом;
- I25.810 – Атеросклероз коронарных артерий после коронарного шунтирования без стенокардии;
- I25.70 – Атеросклероз коронарных шунтов или атеросклероз артерий трансплантированного сердца со стенокардией;
- I25.82 – Хроническая тотальная окклюзия коронарной артерии;
- I25.83 – Атеросклероз коронарных артерий с липидными бляшками;
- I25.84 – Атеросклероз коронарных артерий с кальцификатами.

Трудно понять, чем отличается атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии без стенокардии от атеросклероза коронарных артерий с липидными бляшками (ICD-10-CM не представляет критериев дифференциальной диагностики этих вариантов). Кроме того, в ICD-10-CM есть «наименования» форм ИБС, которые вряд ли могут быть определены с помощью каких-то критериев (например, I25.9 – Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная).

Между различными профессиональными медицинскими обществами и научными школами существуют трудности в согласовании отдельных понятий, терминов, а также критериев диагностики отдельных форм ИБС. До сих пор в мире не существует согласованных (однозначно понимаемых и трактуе-

мых) определений всех указанных в МКБ терминов, относящихся к хроническим формам ИБС. Наиболее частое определение ИБС – это группа заболеваний, объединенных общим симптомом – наличием ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или стенозом коронарных артерий при атеросклерозе. Сам термин ИБС часто приравнивают к «коронарной болезни сердца». Но трактовка тоже различается: ряд специалистов считают, что ИБС/БКА обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных артерий (причем используются разные критерии атеросклеротического поражения – степень стеноза, анатомическая и/или гемодинамическая значимость). Согласно Рекомендациям ESC (2019), БКА – это патологический процесс, характеризующийся формированием атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях, приводящих или не приводящих к их обструкции [1]. В других работах [3–9] отмечается, что наличие клинических симптомов, типичных для ИБС, и выявление признаков ишемии миокарда с помощью инструментальных методов исследования не всегда сопровождается атеросклеротическим поражением крупных коронарных артерий.

Такие случаи отдельные специалисты относят к синдрому X, микрососудистой дисфункции, а другие – к ИБС/БКА. Например, в рассматриваемых рекомендациях одну из форм ХКС эксперты ESC связывают со спазмом коронарных артерий, дисфункцией мелких сосудов. В клинических рекомендациях США используется термин «сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом», а в 2019 г. К. Фох и соавт. предложили заменить термин «стабильные формы ИБС» на термин «атеротромботическая болезнь», что свидетельствует как о гетерогенности самого патологического процесса, так и о различии мнений специалистов [10].

Таким образом, необходимы унификация терминологии и применение четких критериев определения разных форм ИБС, БКА, ХКС.

Что предложили эксперты ESC

Эксперты ESC представили 6 клинических вариантов («сценариев», ситуаций), которые, по их мнению, наиболее часто встречаются в амбулаторной практике, что позволит улучшить диагностику и выбор адекватной терапии разных периодов ХКС:

- 1) пациенты с подозрением на БКА, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой;
- 2) пациенты с развитием сердечной недостаточности (СН) или дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на БКА;
- 3) пациенты со стабильным состоянием (с симптомами или без симптомов) менее чем через 1 год после ОКС или недавней реваскуляризации;
- 4) пациенты через 1 год после первоначального диагноза или реваскуляризации (с симптомами или без симптомов);

- 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспазм или микрососудистое поражение;
- 6) лица, у которых при скрининге выявляется бессимптомная БКА.

Однако если сопоставить эти «сценарии» с классификацией хронических форм ИБС по МКБ-10, то можно обратить внимание, что часть хронических форм ИБС отсутствует в данной классификации «сценариев», а часть из представленных выглядят не до конца проработанными.

Например, согласно рекомендациям это могут быть «пациенты с подозрением на БКА, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой» или «пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспазм или микрососудистое поражение». Эти 2 «сценария» включают очень разнородные группы пациентов, с разной степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Окончательно разделить их можно только на основании данных компьютерной томографии-ангиографии/инвазивной коронарографии (КГ) с применением дополнительных проб (о чем в рекомендациях пишут и сами эксперты).

На начальном этапе клинической оценки эти 2 «сценария» фактически не различаются (за исключением степени «типичности» болей в грудной клетке), и совершенно ясно, что в этих «сценариях» могут быть:

1. Пациенты с умеренным/высоким риском развития ССО на основании оценочных шкал и выявленными при проведении инструментальных исследований:
 - гемодинамически значимым атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, с наличием ишемии при выполнении функциональных проб (вопрос, какая степень стеноза будет считаться анатомически и гемодинамически значимой; в литературе используются разные критерии, судя по текущим рекомендациям >60%);
 - гемодинамически незначимым атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, без ишемии при выполнении функциональных проб (судя по текущим рекомендациям, это стенозы 40–60% с наличием или без вазоспазма или нарушений микроциркуляции, с наличием или без коморбидной патологии);
 - гемодинамически незначимым атеросклеротическим процессом в коронарных артериях с ишемией при выполнении функциональных проб;
 - выявленным в последующем гемодинамически незначимым атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, но с наличием ишемии при выполнении функциональных проб;
 - не выявленным в последующем атеросклеротическим процессом в коронарных артериях.
2. Пациенты с выявленными симптомами стенокардии и/или сопутствующей одышкой, но низким риском развития ССО на основании оценочных шкал и выявленным в последующем любым по степени гемодинамической зна-

чимости атеросклеротическим процессом в коронарных артериях.

Можно полностью согласиться с предложенным в рекомендациях принципом – пациенты с разным уровнем риска развития ССО, с разным уровнем и разной степенью поражения коронарных артерий, наличием ишемии или без нее при выполнении функциональных проб нуждаются в разных подходах к тактике ведения и лечения. Однако, с нашей точки зрения, с точки зрения традиционного клинического подхода, одинаковый подход к тактике ведения пациентов с подозрением на хронические формы ИБС и пациентов с хроническими формами ИБС обоснован только в отдельных ситуациях, и это необходимо четко прописать в российских рекомендациях.

Необходимо также учесть, что если ориентироваться только на «сценарный» подход, без проведения дальнейшей дифференциальной диагностики, то в графе «диагноз» фактически исчезает сам диагноз, остаются только степень риска развития ССО и вероятность наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий. В определенной степени такой подход можно оправдать тем, что в настоящее время широко распространена практика первичной профилактики атеросклеротических ССО с применением фармакотерапии. Но такой подход (указания не диагноза, а степени риска развития определенного состояния и назначаемого в связи с этим риском лечения) должен быть принят и профессиональными сообществами, и страховыми компаниями, так как именно они осуществляют компенсацию затрат и оценку качества медицинской помощи. На уровне экспертов Российского общества кардиологов и терапевтов необходимо согласовать важнейшие для терапевта или врача общей практики первичного звена вопросы: какова тактика ведения пациента с жалобами на боль в области сердца, необходимо ли подтверждать инструментальными исследованиями наличие ишемии миокарда при типичной клинической картине, в каких случаях и какие именно необходимы инструментальные исследования? В новых (2019) рекомендациях ECS по ХКС предложен следующий подход к диагностике БКА (табл. 2) [1].

Следует отметить, что общие принципы оценки состояния пациента в европейских и российских рекомендациях на 1-й ступени оценки не отличаются. Так, и в российских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ИБС (2016 г.) [11] значительное внимание уделяется вопросам сбора анамнеза (возможны семейные формы гиперхолестеринемии), оценке жалоб, выявлению возможных факторов риска, признаков атеросклероза клапанов сердца, аорты, магистральных и периферических артерий (шум над проекциями сердца, брюшной аорты, сонных, почечных и бедренных артерий, перемежающаяся хромота, похолодание стоп, ослабление пульсации артерий и атрофия мышц нижних конечностей), наличию других симптомов. Таким образом, первый этап диагностики ИБС/ХКС не различается в европейских и российских рекомендациях и не требует обсуждения и пересмотра.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО
КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ
ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз® для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ²
- ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®.

Регистрационный номер: П N015691/01. **МНН:** моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Фармакодинамика:** моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии); заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период); заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно); эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л), печеночная недостаточность; беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза

может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска: по рецепту. * Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 16.01.2018.

RUFST181540a от 07.02.2019.

ООО «Зеллорт Лэбораториз».
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81.
www.abbott-russia.ru.



Список литературы
1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 64 с. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г. 4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016.

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО для медицинских и фармацевтических работников. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы.

Таблица 2. Подходы к диагностике БКА

Степень	Мероприятия
1	Оценка симптомов и признаков, выявление пациентов с возможной нестабильной стенокардией или другими формами ОКС
2	Оценка общего состояния и качества жизни пациента без нестабильной стенокардии и без ОКС. Оценка сопутствующих заболеваний и возможных причин имеющихся симптомов
3	Базовое обследование и оценка функции ЛЖ
4	Оценка претестовой и клинической вероятности обструктивного поражения коронарных артерий*
5	Определение метода визуализации
6	Оценка риска событий

* – в данных рекомендациях под обструктивным поражением подразумевается стеноз крупных коронарных артерий более 50% (без уточнения метода оценки). БКА – болезнь коронарных артерий; ОКС – острый коронарный синдром; ЛЖ – левый желудочек.

Предлагаемая экспертами ESC на 2-й ступени оценка вероятности наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, как возможных причин имеющихся симптомов, также традиционна для российской практики. Однако в отличие от европейских рекомендаций по ХКС, это осуществляется на первичном этапе осмотра. Фактически 1-я, 2-я и даже отдельно выделенная 3-я ступени диагностики являются неразделимым процессом и тоже вряд ли требуют последующего обсуждения. Исключение составляет отдельная оценка качества жизни, поскольку часть последующих рекомендаций по диагностике и выбору тактики ведения эксперты ESC рекомендуют проводить именно с учетом качества жизни, обусловленного болезнями.

На 3-й ступени диагностического подхода (табл. 3) у пациентов с подозрением на наличие у них БКА ESC предлагает провести на амбулаторном этапе основные базисные обследования, и это тоже практически не отличается от принципов диагностики хронической ИБС, представленных в рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (Минздрав России, 2016 г.) [11]. Обсуждения, вероятно, требует вопрос целесообразности проведения всем пациентам с подозрением на наличие хронической формы ИБС холтеровского мониторирования ЭКГ.

Оценку вероятности наличия и формы БКА/ХКС (с помощью неинвазивных инструментальных обследований с по-

следующим решением вопроса о целесообразности направления пациента на КГ), прогноза заболевания (вероятность осложнений) предлагается проводить на 4-й ступени. С нашей точки зрения, обсуждения заслуживает вопрос принятия решения о выборе методов обследования и тактики ведения на основании претестовой оценки вероятности наличия обструктивного поражения коронарных артерий. В обсуждаемых рекомендациях от 2019 г. [1] модифицирован подход к претестовой диагностике БКА, предложенный в 2013 г. [12]. Если ранее в основе претестовой вероятности (ПТВ) наличия поражения коронарных артерий до проведения исследования были характер болевого синдрома в грудной клетке, пол и возраст, то в текущих рекомендациях введено понятие «клиническая вероятность БКА» (семейный анамнез, дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и другие модифицируемые факторы, данные ЭКГ и компьютерная томография). Эти факторы в текущих рекомендациях впервые определены как «детерминанты», повышающие или снижающие вероятность наличия у пациента обструктивной БКА до проведения исследований. Хотя оптимальный вклад «детерминант» для улучшения оценки ПТВ еще не установлен, в рекомендациях авторы предлагают рассматривать детерминанты как дополнительные предикторы клинической вероятности обструктивной БКА. Возможно, обсуждения требует целесообразность применения оценки коронарного кальция по шкале Agatston в качестве этапного метода исследования при подозрении на ИБС; при этом, с одной стороны, данный показатель входит в состав «детерминант», а с другой – в рекомендациях ESC отмечается нецелесообразность его применения в качестве скринингового у всех лиц с подозрением на ХКС. Причина в том, что наличие коронарного кальция является слабым предиктором обструктивной БКА [13].

В рекомендациях ESC по ХКС предложено изменить максимальную границу возраста при определении вероятности БКА (70+ лет, в предыдущих рекомендациях – старше 80 лет) и в качестве клинического симптома добавлена одышка (см. табл. 3).

Дискуссионными, по мнению экспертов ESC, остаются вопросы применения шкалы ПТВ (по мнению авторов рекомендаций, шкала завышает вероятность наличия БКА). В основе принятия решения, с точки зрения ESC, должны лежать

Таблица 3. Оценка претестовой и клинической вероятности БКА до исследования (2019 г.)

Возраст, годы	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинальная боль		Одышка	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

ПТВ 5–15% – неинвазивное тестирование (функциональные пробы для выявления ишемии миокарда и исследования для выявления стенозов коронарных артерий) возможно после оценки клинической вероятности; ПТВ > 15% – неинвазивное тестирование наиболее необходимо и благоприятно.

не только значения ПТВ, но и «детерминанты» вероятности БКА. Таким образом, принятие решений о тактике ведения пациента все больше становится индивидуализированным и менее стандартизованным. С точки зрения безопасности, по мнению экспертов ESC, регулярное тестирование пациентов с низкой ПТВ (<5%) не рекомендовано, и диагностические процедуры должны выполняться только по веским причинам. Авторы рекомендаций ссылаются на два исследования 2018 г. [14, 15], согласно которым, всего лишь менее чем у 5% пациентов имеется обструктивная БКА при ПТВ <15%. В исследовании PROMISE [16] было показано, что 50% пациентов, исходно расцененных как имевшие среднюю вероятность обструктивной БКА, на самом деле имели низкую ПТВ (<15%) и благоприятный прогноз заболевания. В рекомендациях подчеркивается, что предпочтения пациента, возможности и ресурсы учреждения, доступность процедур, клиническая картина остаются важными компонентами для принятия решения о выборе метода неинвазивной диагностики для пациента с ПТВ 5–15%. И это требует согласования экспертного мнения российских специалистов в признании того, что у отдельных пациентов нет необходимости верификации диагноза.

Зона, выделенная розовым цветом (ПТВ >15%), обозначает группу пациентов, которым неинвазивное тестирование наиболее показано. Согласно табл. 3, в эту категорию пациентов можно включить всех мужчин старше 50 лет (за исключением мужчин в возрасте 50–59 лет с атипичными болями) для выявления или исключения миокардиальной ишемии до назначения лечения. Выбор конкретного метода диагностики в рекомендациях ESC предлагается осуществлять на 5-й ступени с учетом индивидуальных особенностей и ресурсов системы здравоохранения. Ввиду того, что такой подход противоречит тенденции формирования российских рекомендаций по принципу «один подход для всех и при всех условиях», необходимо дальнейшее обсуждение.

Инвазивная КГ рекомендуется как альтернатива неинвазивным методам у пациентов с высокой степенью вероятности обструкции БКА (но в рекомендациях не указаны «точки отсечения», т.е. верхний уровень ПТВ, расцениваемый как высокая вероятность), выраженными симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, типичной стенокардией при низком уровне физической нагрузки, клиническими признаками, указывающими на высокий риск развития ССО. В то же время в рекомендациях указано, что проведение инвазивной КГ имеет смысл, «если в последующем при выявлении гемодинамически значимого стеноза пациент согласен на реваскуляризацию эндоваскулярным или хирургическим методом». И безусловно, возникает вопрос о согласовании на экспертном уровне применения подхода на уровне первичного звена российского здравоохранения.

В отношении лечения также требуются обсуждение и принятие согласованных решений по ряду вопросов. В данной статье, не разбирая каждый пункт доказанности или недока-

занности рекомендаций (это не входило в цель статьи), мы хотели бы обратить внимание на два вопроса.

1. Насколько целесообразно разделение медикаментозной терапии, направленной на улучшение качества жизни, на первую и вторую линию? Вполне вероятно, что такое разделение в определенной степени основано на «традициях», поскольку еще в мае 2019 г. опубликованы результаты анализа публикаций, которые показали, что такая категоризация не имеет доказательств, существует мало данных, сравнивающих эффективность антиангинальных препаратов. Те же, что имеются, показывают, что нет препаратов, превосходящих другие в плане улучшения физической нагрузки, частоты ангиальных приступов, потребности в сублингвальной нитроглицерине [17]. Кроме того, обращает внимание, что все препараты второй линии, вне зависимости от степени доказательности (т.е. качества и полученных в исследованиях результатов) объединены одним уровнем доказательности и одним уровнем рекомендаций. С нашей точки зрения, такой подход неправомерен и требует обсуждения.
2. Насколько можно считать доказательными рекомендации в отношении применения гиполипидемической терапии, учитывая ряд неточных ссылок. Так, 1-й пункт рекомендаций по статинам основан на достаточно старых мета-анализах от 2005 и 2010 г., при этом проигнорированы результаты мета-анализа от 2019 г. На стр. 34 указано, что добавление эзетимиба к статинам продемонстрировало снижение уровня холестерина и «комбинированной конечной точки» (ККТ) у пациентов после ОКС с сахарным диабетом без влияния на смертность. Тем не менее такую комбинацию ESC рекомендует всем пациентам (в том числе без сахарного диабета), а в качестве доказательств приводит 2 ссылки на исследования, одно из которых не имеет отношения к эзетимибу (ссылка № 320, исследование, оценивающее эволюкумаб). Рекомендация маркирована как класс I, т.е. данный вид лечения является однозначно полезным и эффективным на основании доказательств уровня В. Но уровень доказательств В свидетельствует, что данные получены в ходе одного рандомизированного или нерандомизированных исследований. Можно ли на основании результатов одного рандомизированного исследования, в котором выявлено снижение уровня холестерина и частоты достижения ККТ у больных «рафинированной группы» без влияния на смертность, сказать, что лечение является однозначно полезным и эффективным для всех пациентов с ХКС?

Заключение

Согласно существующей терминологии и МКБ-10, термин «хронические коронарные синдромы» отсутствует. Исходя из того что термин «острый коронарный синдром» используется в качестве временного описания состояния до установления клинического/патологоанатомического ди-

агноза, термин «хронический коронарный синдром», вероятно, тоже должен применяться как временный, до уточнения диагноза пациента. Такой подход должен быть рассмотрен российским медицинским сообществом. Описываемый в рекомендациях диагностический подход смещается от стандартизации к целесообразности принятия индивидуализированных решений о применении различных методов диагностики с учетом всех клинических особенностей пациента и возможностей системы здравоохранения. В рекомендациях отсутствуют критерии, позволяющие считать результаты неинвазивных исследований значимыми для установления диагноза ишемической болезни сердца/обструктивной болезни коронарных артерий и начала «агрессивного» лечения. По мнению экспертов ESC, ряду пациентов (в первую очередь тем, которым реваскуляризация не будет проводиться из-за выраженной сопутствующей патологии или низкого качества жизни) диагноз болезни коронарных артерий возможно устано-

вить клинически и ограничиться назначением медикаментозной терапии. С нашей точки зрения, такой подход требует широкого врачебного обсуждения и согласования, поскольку совершенно точно это повлечет за собой:

- а) дальнейший рост показателей заболеваемости ишемической болезнью сердца (болезнью коронарных артерий) за счет установления диагноза всем обратившимся за медицинской помощью при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений;
- б) назначение необоснованной терапии. Вопросы медикаментозного, эндоваскулярного и хирургического лечения (с учетом данных, не отраженных в рекомендациях ESC [17–23]), также требуют согласования.

Конфликт интересов отсутствует у всех авторов.

Статья поступила 10.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. American Hospital Association (AHA), American Health Information Management Association (AHIMA), CMS, NCHS. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting FY 2016. 2016. [Av. at: http://www.cdc.gov/nchs/data/icd/10cmguidelines_2016_final.pdf. ISBN: 978-1-329-60712-5]
3. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(21):2625–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042
4. Ezhumalai B, Ananthakrishnapillai A, Selvaraj RJ, Satheesh S, Jayaraman B. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics revisited. *Indian Heart Journal*. 2015;67(4):328–31. DOI: 10.1016/j.ijhj.2015.04.022
5. Kuruvilla S, Kramer CM. Coronary microvascular dysfunction in women: an overview of diagnostic strategies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013;11(11):1515–25. DOI: 10.1586/14779072.2013.833854
6. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Current Cardiology Reports*. 2016;18(1):1. DOI: 10.1007/s11886-015-0682-9
7. Chowdhury M, Osborn EA. Physiological Assessment of Coronary Lesions in 2020. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2020;22(1):2. DOI: 10.1007/s11936-020-0803-7
8. Morrow A, Sidik N, Berry C. ISCHEMIA: new questions from a landmark trial. *Cardiovascular Research*. 2020;116(2):e23–5. DOI: 10.1093/cvr/cvz343
9. Mathias IS, Riaz H. ISCHEMIA Trial: A Hope or a Hype for Patients with Stable Coronary Artery Disease? *The American Journal of Medicine*. 2019;S0002934319310800. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.11.010
10. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(1):9–21. DOI: 10.1038/s41569-019-0233-y
11. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations (CR155). Stable coronary heart disease. 2016. [Russian: Минздрав РФ. Клинические рекомендации (КР155). Стабильная ишемическая болезнь сердца] [Internet]. 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/133>
12. 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/ehz296
13. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;136(21):1993–2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578
14. Foldyna B, Udelsom JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T et al. Pre-test probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond–Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):574–81. DOI: 10.1093/ehjci/jez182
15. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1426–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806
16. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(9):1301–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.021
17. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ et al. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. *International Journal of Cardiology*. 2019;283:55–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.008
18. DuBroff R. Cholesterol paradox: a correlate does not a surrogate make. *Evidence Based Medicine*. 2017;22(1):15–9. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110602
19. Ravnskov U, de Lorgeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammar-skjöld B et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959–70. DOI: 10.1080/17512433.2018.1519391
20. Cheung BMY, Lam KSL. Never too old for statin treatment? *The Lancet*. 2019;393(10170):379–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32263-3
21. Laleman N, Henrard S, van den Akker M, Goderis G, Buntinx F, Van Pottelbergh G et al. Time trends in statin use and incidence of recurrent cardiovascular events in secondary prevention between 1999 and 2013: a registry-based study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):209. DOI: 10.1186/s12872-018-0941-y
22. Wang SY, Tan ASL, Claggett B, Chandra A, Khatana SAM, Lutsey PL et al. Longitudinal Associations Between Income Changes and Incident Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiology*. 2019;4(12):1203–12. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3788
23. Eilat-Tsanani S, Mor E, Schonmann Y. Statin Use Over 65 Years of Age and All-Cause Mortality: A 10-Year Follow-Up of 19 518 People. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(10):2038–44. DOI: 10.1111/jgs.16060

Комиссарова С. М.¹, Ринейская Н. М.¹, Чакова Н. Н.², Ниязова С. С.²

¹ ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

² ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

СМЕШАННЫЙ ФЕНОТИП: НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Цель	Изучить особенности клинического течения смешанного фенотипа (гипертрофическая кардиомиопатия – ГКМП и некомпактный миокард левого желудочка – НКМЛЖ), определить генетические причины и оценить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за период наблюдения.
Материал и методы	При скрининговом обследовании 286 пациентов с ГКМП у 8 (2,8%; медиана возраста 41,5 года, 4 мужчины и 4 женщины) из неродственных семей выявлен смешанный фенотип (сочетание ГКМП и НКМЛЖ). У их 10 родственников I степени родства наиболее частым фенотипом был ГКМП без НКМЛЖ, однако также наблюдались и фенотип изолированного варианта НКМЛЖ, и смешанный фенотип. Критерии НКМЛЖ и ГКМП были подтверждены с помощью эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца. Генотипирование проводили методом высокопроизводительного секвенирования NGS с использованием набора TruSight Cardio Sequencing Panel.
Результаты	Пробанды с сочетанием ГКМП и НКМЛЖ в сравнении с родственниками I степени родства с изолированными ГКМП и НКМЛЖ характеризовались более выраженной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $43,57 \pm 7,6$ и $53,64 \pm 6,51$ % соответственно; $p < 0,001$) и увеличенным риском развития ССО: большей частотой желудочковых тахикардий (7,9 и 2,2 % соответственно; $p < 0,01$). При смешанном фенотипе выявлено 11 мутаций в 5 генах у 8 пациентов, при этом 72,7 % мутаций находились в генах MYH7 и MYBPC3, кодирующих тяжелую цепь β -миозина и миозинсвязывающий белок C соответственно, однако в некоторых случаях дополнительно обнаружены замены и в других генах (DTNA, TGFB2).
Заключение	Смешанный фенотип (ГКМП и НКМЛЖ) связан с более тяжелым клиническим течением заболевания и неблагоприятными ССО.
Ключевые слова	Смешанный фенотип; гипертрофическая кардиомиопатия; некомпактный миокард левого желудочка; семейный скрининг; мутации; саркомерные гены
Для цитирования	Komissarova S. M., Rineiska N. M., Chakova N. N., Niyazova S. S. Overlapping Phenotype: Left Ventricular non-Compaction and Hypertrophic Cardiomyopathy. Kardiologiya. 2020;60(4):137–145. [Russian: Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С. Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия. Кардиология. 2020;60(4):137–145.]
Автор для переписки	Ринейская Надежда Михайловна. E-mail: nadya.rin@gmail.com

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о вариативности фенотипов различных генетически детерминированных кардиомиопатий (КМП), к которым относятся гипертрофическая (ГКМП), дилатационная (ДКМП), рестриктивная (РКМП), некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) и аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). НКМЛЖ характеризуется уникальной морфологией миокарда, в основе которой лежит двуслойное строение миокарда: один слой образован компактным миокардом, другой представляет собой некомпактную структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными лакунами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) [1]. НКМЛЖ был признан Американской ассоциацией кардиологов как особый вид первичной КМП с генетической этиологией [2], хотя по данным Европейского об-

щества кардиологов (ЕОК), он по-прежнему считается неклассифицированной КМП [3]. Эксперты ЕОК и ряд исследователей высказывают точку зрения о том, что пока неясно, является ли НКМЛЖ самостоятельной КМП или независимым морфологическим признаком либо фенотипом, присущим и другим КМП [4]. Ряд ведущих европейских экспертов предприняли попытку выделить отдельные подтипы НКМЛЖ в зависимости от его сочетания с другими морфоструктурными изменениями сердца: изолированный синдром НКМЛЖ у лиц с нормальными размерами и толщиной стенок ЛЖ; синдром НКМЛЖ при наличии диагностических критериев других форм КМП (ДКМП, ГКМП, РКМП и АДПЖ) [5]. В этих случаях только исследование семейной родословной и сегрегационный анализ помогут распознать сложные взаимосвязи, определить доминирующую роль фе-

нотипа и решить важный вопрос, существуют ли эти фенотипы как две независимые КМП или являются частью одного фенотипа у всех или некоторых членов семьи [6].

У 50% пациентов с НКМЛЖ имеются доказательства генетической природы заболевания, поскольку выявлены мутации в генах LMNA, ZASP, TAZ, DTNA, ассоциированных с НКМЛЖ [7]. Кроме того, у почти 30% пациентов с НКМЛЖ найдены аллельные варианты в генах MYH7, MYBPC3, TTN и др., кодирующих саркомерные белки [4]. Мутации в этих генах часто определяются и при ГКМП [5, 7].

Так, в исследовании Y. Hoedemaekers и соавт. [8] у взрослых пациентов с НКМЛЖ в 17% случаев были выявлены мутации в генах MYH7, MYBPC3, ACTC1, TNNT2 и TPM1. В исследовании S. Probst и соавт. [9] при обследовании 63 неродственных пациентов с НКМЛЖ по результатам генотипирования было выявлено 18 мутаций в 5 саркомерных генах у 29% взрослых пациентов с НКМЛЖ. Наиболее распространенным типом мутаций были миссенс-мутации в гене MYH7 (13%), за которым следовали мутации в гене MYBPC3 (8%); мутации в генах TNNT2, ACTC1 и TPM1 были редкими (1%). У 15% пациентов с НКМЛЖ не выявляются мутации, что, скорее всего, свидетельствует о существовании неизвестных в настоящее время генетических причин этого заболевания.

В исследовании J. Jefferies [10] показано, что наличие фенотипа НКМЛЖ является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Раннее выявление смешанного фенотипа имеет большое значение с точки зрения прогнозирования риска развития ССО при проведении семейного скрининга и наблюдения за родственниками в соответствии с оцененным риском.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения смешанного фенотипа (ГКМП и НКМЛЖ), определить генетические причины данной патологии и оценить частоту развития ССО за период наблюдения.

Материал и методы

Среди 286 пациентов с ГКМП (медиана возраста 46 лет, 120 женщин и 166 мужчин), наблюдаемых в РНПЦ «Кардиология» в течение 10 лет, у 8 (2,8%; средний возраст 38,5±9,35 года, 4 мужчины и 4 женщины) из неродственных семей был выявлен смешанный фенотип (сочетание ГКМП и НКМЛЖ). Проведен клинический скрининг родственников I степени родства в 6 неродственных семьях пробандов со смешанным фенотипом.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование. Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на сканере экспертного класса IE-33. ЭхоКГ проводили согласно

объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца и определяли показатели, стандартно используемые при оценке структурных изменений при ГКМП: толщину миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ), конечный систолический и диастолический размер ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТАЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Состояние диастолической функции ЛЖ определяли с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца выполняли на томографе Magnetom Aera 1,5 T с использованием катушек Body 18 и синхронизацией с электрокардиограммой (ЭКГ). Протокол сканирования включал градиент-эхо-последовательности с яркой кровью в кинорежиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо-последовательности инверсия–восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин после введения контрастного вещества для тканевой характеристики. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное вещество на основе гадолиния Gd ДТРА-ВМА в расчете 0,1 ммоль/кг. Анализ изображений осуществляли на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ сердца.

Критерии НКМЛЖ были подтверждены с помощью двух визуализирующих методов исследования:

- 1) согласно эхокардиографическим критериям R. Jenni и соавт. [11], включающим наличие соотношения некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветового доплеровского исследования;
- 2) согласно критериям МРТ (S. Petersen и соавт. [12], включающим конечное диастолическое соотношение NC/C ≥2,3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям изображения МРТ и критериям, описанным A. Jaquier и соавт. [13], при доле некомпактного миокарда >20%.

При суточном мониторингировании ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали количество желудочковых экстрасистол, наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП) и другие нарушения ритма и проводимости.

Обнаружение мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора «TruSight Cardio Sequencing Panel». Направленный поиск выявленных методом NGS генетических дефектов у родственников осуществляли методом автоматического секвенирования по Сенгеру. Оценку патогенности обнаруженных генетических вариантов выполняли в соответствии с Руководством по интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS) от 2017 г. [14]. Аннотирование результатов секвенирования осуществляли с помощью специального программного обеспечения ANNOVAR.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ R, версия 3.1.3. Количественные показатели исследования представлены в виде медианы и разброса максимального и минимального значений. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика 8 пробандов с сочетанием НКМЛЖ и ГКМП при исходном обследовании представлена в табл. 1. Возраст 8 пациентов (4 мужчины и 4 женщины) составлял от 26 до 51 года (медиана 41,5 года). Возраст манифестации первых симптомов заболевания изменялся от 14 до 48 лет (медиана 26,5 года).

Семейный анамнез,отягощенный внезапной сердечной смертью (ВСС), определен у одной пациентки, у остальных пациентов была семейная форма заболевания без случаев ВСС. При первом визите у 4 (50%) пациентов определяли симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) III функционального класса (ФК) по классификации NYHA с наличием систолической дисфункции (ФВ ЛЖ от 42 до 48%, медиана 47%), сопровождающиеся персистирующей формой ФП и частыми эпизодами неустойчивой ЖТ. У остальных 4 пациентов с сохраненной систолической функцией (ФВ ЛЖ от 53 до 80%, медиана 58%) регистрировали частые желудочковые тахикардии (у 3 пациентов) и пароксизмальную форму ФП (у 1 пациента). Среди 6 пациентов с не-

Таблица 1. Клинические проявления, спектр мутаций у пациентов с ГКМП в сочетании с НКМЛЖ

№ п/п	Пол, возраст	Возраст манифестации симптомов, годы	НЖТ	ФП	ЛП, мм	Параметры ЭхоКГ			Ген: замена в нуклеотидной (аминокислотной) последовательности	События/исходы
						ФВ ЛЖ, %	ТМЖП, мм	ГД ВТАЖ, мм рт. ст.		
1.	М., 28	25	+	+	48	46	22	11	МҮН7: с.2791-2793delGAG (p.Clw931del); DM	Персистирующая ФП
2.	М., 39	17	+	+	45	80	27	10	МҮН7: с.1988G>A (p.Arg663His); DM	Пароксизмальная ФП, ТИА
3.	Ж., 51	48	+	-	38	58	18	25	МҮВРС3: с.3697C>T (p.Gln1233*); DM DTNA: с.1663A>G (p.Asn555Asp); VUS	ФЖ, успешная реанимация, ИКД
4.	М., 44	44	+	+	45	42	21	4	МҮВРС3: с.1037G>A (p.Arg346His); VUS TGFB2: с.52G>T (p.Ala18Ser); VUS**	ХСН III-IV ФК, летальный исход
5.	Ж., 30	18	+	-	38		18	55	МҮВРС3: с.15056G>A (p.Arg502Gln); DM МҮН7: с. 5134C>T (p.Arg1712Trp); DM	Частая ЖЭ, НЖТ, медикаментозная поддержка
6.	Ж., 44	28	+	+	48	48	18	2	МҮВРС3: с.3763>A (p.Ala1255Thr); VUS	ХСН III-IV ФК, ФП, СРТ, ОНМК, летальный исход
7.	Ж., 46	40	-	-	41	48	19	5	АСТС1: с. 701C>A (p.Ser234Tyr) VUS**	СВТ, синусовая брадикардия, СА блокада II ст.
8.	М., 26	14	+	-	38	53	27	73	МҮВРС3: с. 3640T>C (p.Trp1214Arg); DM	Миосептэктомия, систолическая дисфункция (ФВ ЛЖ 42%)

* – стоп-кодон; ** – новая мутация; DM – диагностически значимая мутация (IV-V класс), VUS – замена с неопределенной клинической значимостью (III класс). ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ГД ВТАЖ – градиент давления выносящего тракта левого желудочка; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СВТ – суправентрикулярная тахикардия; СА – синоатриальная.

обструктивной формой ГКМП в сочетании с НКМЛЖ наблюдалась асимметричная гипертрофия ЛЖ с максимальной толщиной в базальном отделе МЖП от 18 до 27 мм (медиана 20 мм). У одного 17-летнего пациента была диагностирована обструктивная форма ГКМП с систолическим градиентом ВТАЖ 73 мм рт. ст. и максимальной толщиной в базальном отделе МЖП 27 мм. При выполнении МРТ сердца у всех пациентов были обнаружены зоны некомпактного миокарда преимущественно переднебоковой локализации на уровне апикальных и средних сегментов в соотношении NC/С более 2,3 и с массой некомпактного миокарда более 20%.

За период наблюдения (медиана наблюдения 5,8 года) 1 (12,5%) пациенту в связи с развитием устойчивой ЖТ был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КД). Следует отметить, что у одной 51-летней пациентки отмечались неоднократные срабатывания КД в связи с развитием рецидивирующей фибрилляции желудочков (ФЖ), потребовавшие коррекции медикаментозной терапии с назначением амиодарона.

Одной 44-летней пациентке с персистирующей формой ФП и систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ 44%) было имплантировано ресинхронизирующее устройство с функцией электрокардиостимулятора (CRT-P), однако через 3 года на фоне прогрессирования ХСН и развития тромбоэмболических осложнений произошел летальный исход. Пациенту 17 лет с обструкцией ВТАЖ с систолическим градиентом 73 мм рт. ст. была выполнена миосептэктомия, и желудочковые нарушения ритма корректировались медикаментозно.

В результате генетического исследования выявлено 11 вариантов нуклеотидной последовательности в 5 генах у 8 пациентов, при этом 72,7% от всех мутаций находились в генах MYH7 и MYBPC3, кодирующих тяжёлую цепь бета-миозина и миозинсвязывающий белок С соответственно. Из числа обнаруженных мутаций 6 относились к IV–V классу патогенности: 5 вариантов – к III классу патогенности, 2 из них были обнаружены впервые. Из выявленных генетических нарушений 9 были причиной замены одной аминокислоты на другую и являлись миссенс-мутациями; один вариант был представлен делецией, в результате которой происходило выпадение аминокислоты. Еще одна мутация была терминальной и приводила к образованию преждевременного стоп-кодона. У 3 пробандов (№ 3, 4, 5) обнаружено по 2 нуклеотидных замены, одна из которых была локализована в гене MYBPC3. У пробанда № 5, у которого наряду с НКМЛЖ наблюдалась необструктивная ГКМП, была дополнительно выявлена патогенная мутация в гене MYH7. У 51-летней пациентки № 3, у которой наблюдалось неоднократное срабатывание КД, наряду с мутацией p.Gln1233* в гене MYBPC3 имелась

редкая замена rs779045040 с невыясненной функциональной значимостью в гене DTNA, кодирующем альфа-дистробреин и ассоциированном с формированием некомпактного миокарда. У пациента № 4 дополнительно к замене в гене MYBPC3 обнаружена замена с невыясненной функциональной значимостью в гене TGFB2, кодирующем трансформирующий фактор роста бета2 (TGF-бета2), который регулирует разнообразные клеточные функции и участвует в процессе ремоделирования миокарда. Замена с невыясненной функциональной значимостью в гене ACTC1 была обнаружена у пробанда № 7, у которого наряду с НКМЛЖ была диагностирована апикальная форма ГКМП.

Поскольку семейный скрининг позволяет выявить особенности фенотипических проявлений заболевания более четко, чем выборка неродственных пациентов, были проведены обследование и генотипирование членов семей пробандов со смешанным фенотипом.

Всего обследованы 10 родственников I степени родства из 6 семей (№ 1–5, № 8) и выявлено, что у 7 родственников были обнаружены различные формы КМП (ГКМП или обструктивная ГКМП у 5 человек (№ 1, 2, 4, 8), изолированный НКМЛЖ у 1 человека из семьи № 1 и смешанный фенотип у 1 человека из семьи № 3, тогда как у 3 (16,7%) родственников из семей № 3 и 5 фенотипических проявлений заболевания выявлено не было. Мутации были выявлены у всех 10 родственников. В 2 семьях (№ 6, 7) родственники отказались от обследования (табл. 2).

Таблица 2. Клинико-генетическая характеристика пробандов и родственников с фенотипом НКМЛЖ и ГКМП

Показатель	Пробанд (n=8)	Родственники (n=7)
Возраст манифестации симптомов, годы	26,5 (14; 48)	43 (17; 64)
Пол		
Мужчины	4 (50%)	1 (14%)
Женщины	4 (50%)	6 (86%)
ХСН III–IV ФК	4 (50%)	2 (28,5%)
Число пациентов с НЖТ	7 (87,5%)	4 (57%)
Число пациентов с ФП	4 (50%)	2 (28,5%)
ЛП ≥45 мм	4 (50%)	2 (28,5%)
ФВ ЛЖ ≤50%	4 (50%)	2 (28,5%)
MYH7	2 (25%)	4 (57%)
MYBPC3	2 (25%)	2 (28,5%)
MYBPC3+MYH7	1 (12,5%)	1 (10%)
ACTC	1 (12,5%)	–
Две мутации	2 (25%)	–

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3. Клиническая характеристика членов семьи №1 с мутацией p. Glu931del в гене MYH7

Показатель	Пробанда	Сестра	Мать
Диагноз	ГКМП+НКМЛЖ	ГКМП	НКМЛЖ
Пол	М	Ж	Ж
Возраст, годы	28	18	52
Возраст манифестации симптомов, годы	25	16	42
Синкопе	+	–	–
Наличие НЖТ	+	–	–
Наличие ФП	+	–	–
ФК ХСН	II	I	I
ФВ ЛЖ, %	46	67	54
ТМЖП, мм	22	30	14
ТЗСЛЖ, мм	11	12	11
ЛП, мм	48	38	40
Градиент давления ВТАЖ, мм рт. ст.	11	57	8

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка.

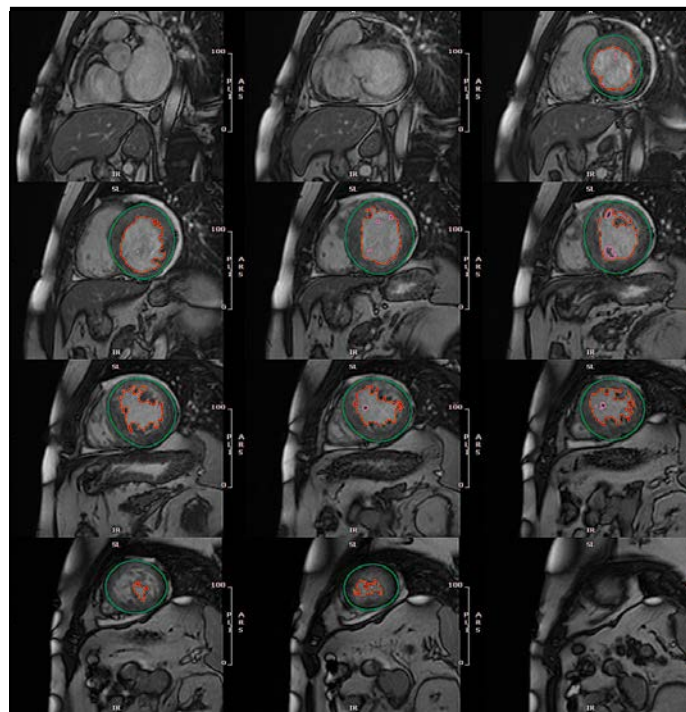
Приводим результаты обследования двух семей.

В семье пробанда №1 у 3 членов наблюдались различные варианты КМП, включая ГКМП, НКМЛЖ и их сочетание. У пробанда, 28-летнего мужчины, диагностирована необструктивная ГКМП в сочетании с НКМЛЖ. Симптомы заболевания манифестировали в течение последних 5 лет, когда появились одышка при умеренной физической нагрузке и перебои в сердце (табл.3). При физическом обследовании выявлены увеличение верхушечного толчка, расширение границ сердечной тупости, систолический шум во втором межреберье справа и по левому краю грудины. На ЭКГ зарегистрирована ФП с частотой 88 уд/мин, признаки гипертрофии ЛЖ с нарушением процесса реполяризации. По данным ЭхоКГ выявлены признаки необструктивной формы ГКМП, асимметричная гипертрофия ЛЖ без обструкции ВТАЖ. Зарегистрированы дилатация ЛП, систолическая дисфункция ЛЖ, митральная регургитация II степени, в верхушечной области ЛЖ была выявлена зона некомпактного миокарда.

При СМ ЭКГ зарегистрирована ФП с частой желудочковой экстрасистолой и эпизодами неустойчивой ЖТ. Пациенту был восстановлен синусовый ритм с помощью электроимпульсной терапии и откорректирована медикаментозная терапия.

Была выполнена МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Быстрая визуализация с использованием стационарных изображений показала наличие необструк-

Рисунок 1. Магнитно-резонансные томограммы сердца в проекции короткой оси левого желудочка на уровне базальных, средних и апикальных сегментов (эндокардиальный контур расположен на внешних краях трабекуляционной сетки)



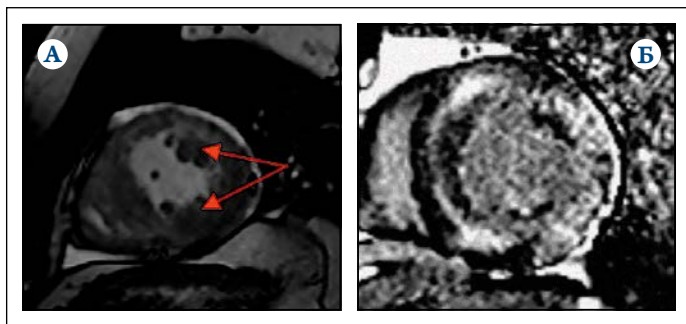
Выраженная трабекулярность верхушечного сегмента левого желудочка. Расширение верхушки левого желудочка. Гипертрофия папиллярных мышц

тивной ГКМП (толщина межжелудочковой перегородки – ТМЖП в конце диастолы 22 мм), двухслойный миокард в верхушке ЛЖ с глубокими межтрабекулярными углублениями, сообщающимися с полостью ЛЖ и максимальным отношением некомпактного слоя к компактному (NC/C) 2,5/1 в конце диастолы (рис. 1). Отсроченное контрастирование показало наличие зон очагового и интрамурального накопления контрастного вещества в пораженных сегментах миокарда ЛЖ и точках соединения с миокардом правого желудочка. Объем фиброза миокарда по отношению к ММЛЖ составил 5,6% (рис. 2).

За 5-летний период наблюдения у пациента зарегистрирована персистирующая ФП, требующая электрической кардиоверсии ритма в среднем 2 раза в течение года. По данным ЭхоКГ отмечены значительная дилатация полости ЛП с 48 до 58 мм, снижение ФВ ЛЖ с 46 до 43%, что косвенно свидетельствует о низком прогностическом ответе при выполнении радиочастотной абляции устьев легочных вен. Пациенту было рекомендовано продолжать антиаритмическую терапию соталолом.

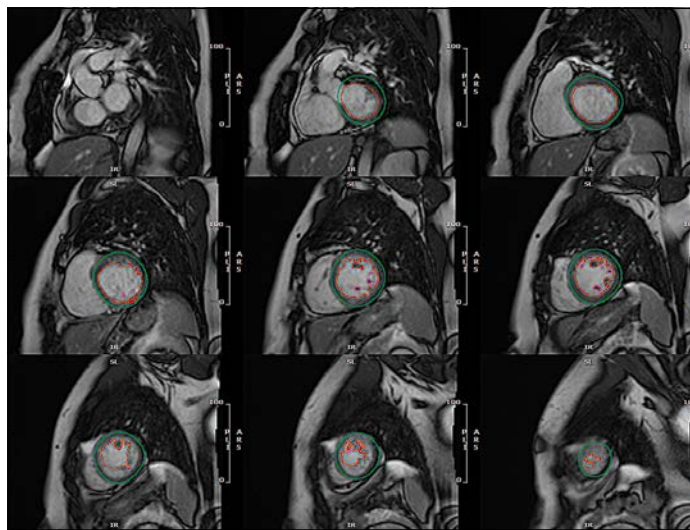
У сестры пациента первые симптомы заболевания появились в 16 лет, диагностирована необструктивная форма ГКМП (градиент давления ВТАЖ 8 мм рт.ст.) с выраженной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 23 мм, ИММ

Рисунок 2. Магнитно-резонансные томограммы сердца



А – проекция по короткой оси на уровне верхушечных сегментов; Б – в отсроченную фазу сканирования определяются зоны очагового и интрамурального накопления контрастного вещества (зоны фиброза) в пораженных сегментах миокарда левого желудочка и точках соединения с миокардом правого желудочка, также участки накопления контрастного вещества в папиллярных мышцах.

Рисунок 3. Магнитно-резонансные томограммы сердца в проекции короткой оси левого желудочка на уровне базальных, средних и апикальных сегментов (эндокардиальный контур расположен на внешних краях трабекуляционной сетки)

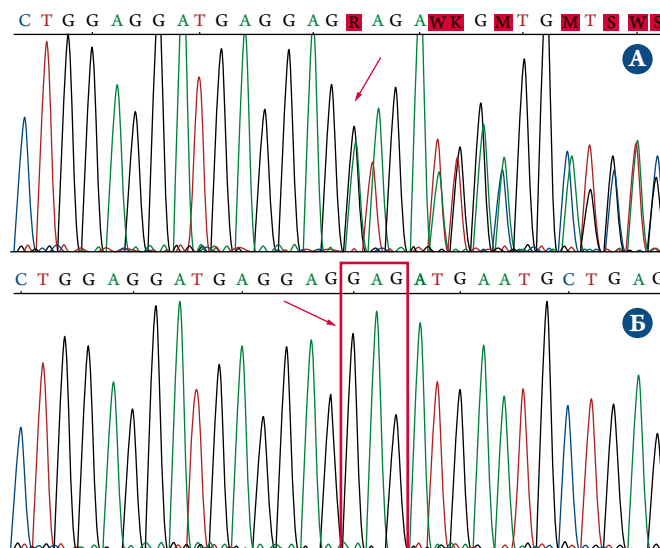


Выраженная трабекулярность верхушечных сегментов левого желудочка

148 г/м²) без значимых нарушений ритма сердца. В динамике наблюдения в возрасте 18 лет отмечалось прогрессирование симптомов заболевания: увеличилась степень обструкции ВТАЖ (градиент давления ВТАЖ 57 мм рт. ст.) и степень гипертрофии базального отдела МЖП (см. табл. 3). Пациентке предложено хирургическое вмешательство – миосептэктомия.

У матери, 52-летней женщины, по данным ЭхоКГ диагностирована зона некомпактного миокарда в среднем и верхушечном сегментах боковой и передней стенок ЛЖ без признаков ГКМП, дилатации полостей сердца при сохраненной ФВ ЛЖ (см. табл. 3). При выполнении МРТ сердца обнаружены 5 сегментов в боковой и передней

Рисунок 4. Фрагмент нуклеотидной последовательности 23-го экзона гена MYH7



А – с мутацией Glu931del;
Б – без мутации (стрелкой отмечено положение делеции).

стенках ЛЖ с соотношением NC/C >2,3/1 с межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью ЛЖ (рис. 3). При отсроченном контрастировании зон фиброза в сегментах миокарда ЛЖ не выявлено. У пациентки также отсутствовали значимые нарушения ритма сердца.

При генотипировании была обнаружена делеция p.Glu931del (rs397516172) в 23-м экзоне гена MYH7 у всех 3 членов этой семьи. Обнаруженный генетический дефект (рис. 4) представляет собой делецию нуклеотидов GAG, которая приводит к потере глутаминовой кислоты Glu в положении 931 последовательности белка. Данная мутация была впервые описана F. Tesson и соавт. при исследовании семейных случаев ГКМП во французской популяции и ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом заболевания [15].

Таким образом, у обследованных членов семьи проба №1 (рис. 5) наблюдаются различные клинические фенотипы заболевания. У матери диагностирован изолированный некомпактный миокард, у сына – смешанный фенотип НКМЛЖ и необструктивной ГКМП с быстрым развитием систолической дисфункции и возникновением потенциально жизнеугрожающих аритмий (персистирующая ФП и неустойчивая ЖТ), у дочери – обструктивная форма ГКМП с обструкцией ВТАЖ и отсутствием зон некомпактного миокарда.

Семья проба №3. У 51-летней пациентки была диагностирована среднежелудочковая форма ГКМП с максимальной толщиной МЖП 18 мм в среднем отделе ЛЖ и наличием внутрижелудочковой обструкции до 25 мм рт. ст. По данным ЭхоКГ была также выявлена зона некомпактного миокарда в нижнебоковой области

Рисунок 5. Родословная семьи № 1

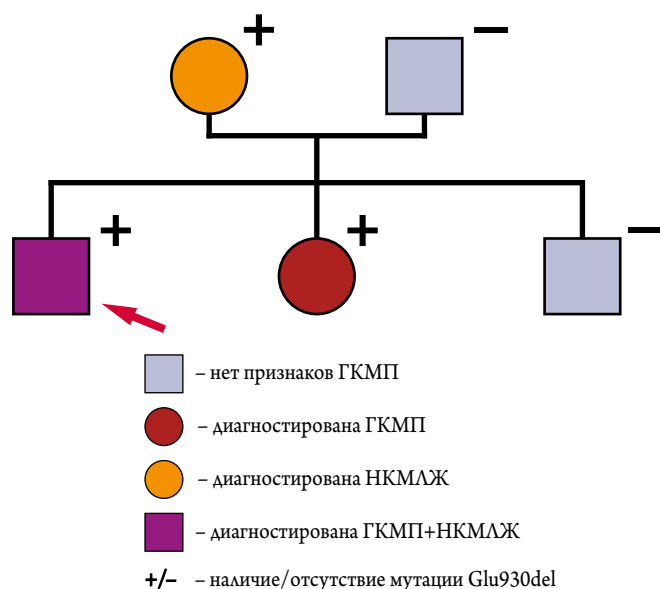
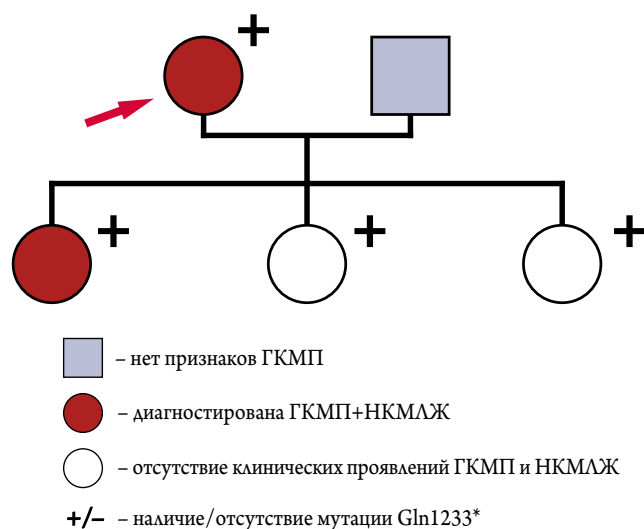


Рисунок 7. Родословная семьи № 3



ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия;
НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка.

ЛЖ. При СМ ЭКГ были зарегистрированы частые эпизоды неустойчивой ЖТ. В возрасте 54 лет внезапно возникла фибрилляция желудочков с последующей успешной сердечно-легочной реанимацией и имплантацией КД. Периодически в течение 3 лет регистрировались срабатывания КД в связи с развитием коротких пароксизмов ФЖ.

При генотипировании выявлены нонсенс-мутация p.Gln1233* (rs397516037) в гене MYBPC3 (рис. 6) и патогенная по предикторам *in silico* мутация с неизвестной клинической значимостью p.Asn555Asp (rs779045040) в гене DTNA, ассоциированном с некомпактным миокардом. Нонсенс-мутация p.Gln1233* в гене MYBPC3 – наиболее часто обнаруживаемая в когорте белорусских пациентов с ГКМП (выявлена у 18 неродственных пациентов из 338), ассоциируется с разными клиническими проявлениями заболевания, однако НКМЛЖ обнаружен только у 1 пациентки. У ее 3 дочерей (34, 38 и 39 лет) выявлена та же мутация, но фенотипические проявления заболевания (среднежелудочковая форма ГКМП, зона некомпактного миокарда в боковой области ЛЖ) были диагностированы лишь у старшей из дочерей (табл. 4). У остальных членов семьи фенотип заболевания на данный момент не проявил-

ся (рис. 7). Возможно, развитие НКМЛЖ в данном случае детерминировано дополнительной мутацией в гене DTNA. Генотипирование этой замены дочерям не выполнялось.

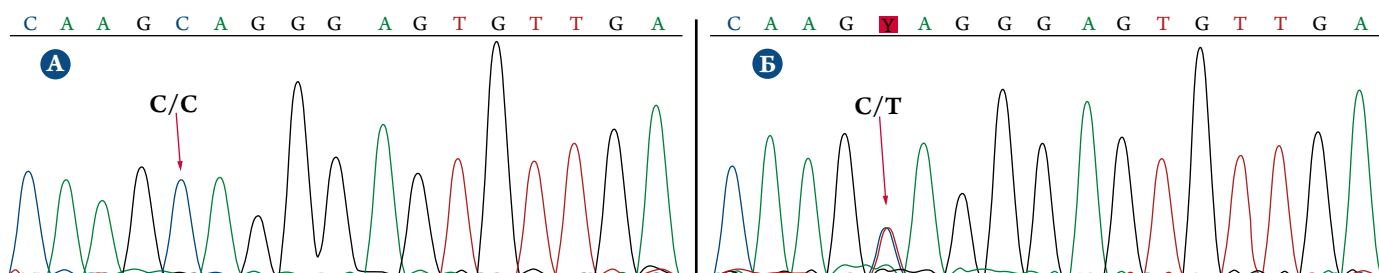
Таким образом, результаты исследования показали, что все обнаруженные мутации в генах MYH7 и MYBPC3 проявили внутри- и межсемейную фенотипическую вариабельность. Степень выраженности гипертрофии ЛЖ и возраст манифестации заболевания различаются даже между родственниками, у некоторых из них выявлен смешанный фенотип (сочетание ГКМП и НКМЛЖ).

В процессе 5-летнего наблюдения были зарегистрированы неблагоприятные исходы у 6 из 8 наблюдаемых пробандов с сочетанным фенотипом (табл. 5), тогда как у их родственников с изолированной ГКМП или НКМЛЖ неблагоприятные исходы зарегистрированы лишь у 2.

Обсуждение

В данном исследовании показано, что сочетания ГКМП и НКМЛЖ, являясь генетически детерминированными заболеваниями, имели различные фенотипы и выраженную внутрисемейную вариабельность. Смешанные фенотипы часто сопровождалась систоличе-

Рисунок 6. Фрагмент нуклеотидной последовательности 33-го экзона гена MYBPC3



А – без мутации; Б – с мутацией Gln1233* (стрелкой отмечено положение мутации).

Таблица 4. Клиническая характеристика членов семьи № 3, имеющих нонсенс-мутацию p.Gln1233* (rs397516037) в гене MYBPC3

Показатель	Пробанд	Старшая дочь
Диагноз	ГКМП+НКМЛЖ	ГКМП+ НКМЛЖ
Пол	Ж	Ж
Возраст, годы	51	39
Возраст манифестации симптомов, годы	48	38
Синкопе	+	–
Наличие НЖТ	+	+
ФК ХСН	II	I
ФВ ЛЖ, %	58	59
ТМЖП, мм	18	17
ТЗСАЖ макс., мм	12	10
ЛП, мм	38	30
Градиент давления ВТАЖ, мм рт. ст.	25	5

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСАЖ – максимальная толщина задней стенки левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ВТАЖ – выносящий тракт левого желудочка.

Таблица 5. Частота развития исходов у пробандов и родственников за период наблюдения

Исход	Пробанды (n=8)	Родственники (n=7)
ОНМК	2 (25%)	–
Пароксизмальная ФП	4 (50%)	–
ЖТ/ФЖ	1 (12,5%)	–
Имплантация КД	1 (12,5%)	–
Оправданные срабатывания КД	1 (12,5%)	–
Госпитализация в связи с прогрессированием ХСН до III–IV ФК	3 (37,5%)	2 (28,6%)
Имплантация СРТ	1 (12,5%)	–
Смерть	2 (25%)	–

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ/ФЖ – желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков; КД – кардиовертер-дефибриллятор; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СРТ – ресинхронизирующее устройство с функцией электрокардиостимулятора.

ской дисфункцией, угрожающими жизни аритмиями. У пациентов со смешанными фенотипами чаще развивались неблагоприятные исходы (устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ, оправданные срабатывания КД) по сравнению с таковыми у пациентов с изолированным фенотипом ГКМП или НКМЛЖ. Следовательно, пациенты с такой патологией нуждаются в своевременном назначении лечебно-профилактических мероприятий. Выбор времени для имплантации КД и уточнение показаний к этому вмешательству – важный вопрос лечения. Вероятно,

что в большинстве случаев оправдана ранняя имплантация устройства у пациентов с желудочковыми тахикардиями, поскольку сочетание ГКМП с НКМЛЖ может закончиться трагически до получения эффекта от медикаментозной терапии.

Предыдущие исследования доказали, что у многих пациентов с НКМЛЖ выявлены мутации в генах, кодирующих саркомерные белки [7]. В 7 из 8 неродственных семей, представленных в данной работе, обнаруженные дефекты в генах MYH7 и MYBPC3 вызвали у одних членов семьи ГКМП, у других – ее сочетание с НКМЛЖ, а также в одном случае изолированную форму НКМЛЖ. В одной семье выявлены две гетерозиготные мутации – в генах MYBPC3 и MYH7. Все выявленные мутации в генах саркомерных белков относятся к генетическим причинам формирования, прежде всего, ГКМП и не являются уникальными маркерами сочетанного фенотипа. Следует также отметить, что наряду с этими мутациями у некоторых пациентов обнаружены замены и в других генах. Так, у пациентки со смешанным фенотипом ГКМП с НКМЛЖ и наличием мутации p.Gln1233* в гене MYBPC3 дополнительно обнаружена редкая замена rs779045040 с невыясненной функциональной значимостью в гене DTNA.

Причина фенотипического разнообразия одних и тех же мутаций в генах саркомерных белков остается до конца не выясненной, но можно предположить, что в ее реализации задействованы дополнительные факторы генетической и негенетической природы: гены-модификаторы, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды. Немаловажную роль могут играть мутации в других генах, ассоциированных непосредственно с развитием НКМЛЖ.

В одном из последних исследований [6] при скрининговых обследованиях в 9 семьях с сочетанным фенотипом НКМЛЖ и ГКМП были обнаружены наличие ГКМП без НКМЛЖ у родственников, более благоприятное бессимптомное течение заболевания и наибольшая распространенность мутаций в гене MYBPC3 ($p < 0,001$). В исследованной нами когорте пациентов в семьях с сочетанием НКМЛЖ и ГКМП среди родственников встречались фенотипы не только ГКМП без НКМЛЖ (50%), но и смешанные фенотипы (ГКМП + НКМЛЖ; 10%), а также изолированный фенотип НКМЛЖ (10%). Семейные скрининговые обследования родственников также показали, что у родственников с изолированной формой ГКМП ССО и неблагоприятные исходы заболевания наблюдались реже, чем у пробандов.

Закключение

Результаты данного исследования расширяют представления о клинической и генетической гетерогенности смешанных фенотипов некомпактного миокарда лево-

го желудочка. Идентификация дефектов в саркомерных генах при сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда левого желудочка предполагает, что некомпактный миокард может быть частью спектра кардиомиопатии, включая гипертрофическую кардиомиопатию. Результаты генотипирования пробандов с изолированным некомпактным миокардом левого желудочка позволяют осуществлять долгосрочное прогнозирование развития заболевания по определенному типу кардиомиопатии. Так, у пациентов с мутациями в генах саркомерных белков наиболее вероятен вариант развития изолированной гипертрофической кардиомиопатии или гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка. Ге-

нотипирование родственников при бессимптомных семейных кардиомиопатиях обеспечивает доклиническую диагностику заболевания. Показано, что наличие некомпактного миокарда левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией является независимым неблагоприятным фактором течения заболевания. Все это крайне важно для рекомендации оптимального образа жизни, подбора терапии и снижения риска неблагоприятных исходов заболевания среди этой когорты пациентов.

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 10.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303418
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2007;29(2):270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi W-T, Tugrul OF, Amr A, Haas J et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(11):1297–308. DOI: 10.1007/s00392-019-01465-3
- Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(17):1840–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.030
- van Waning JJ, Caliskan K, Michels M, Schinkel AFL, Hirsch A, Dalenhaus M et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(13):1601–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.085
- Richard P, Ader F, Roux M, Donal E, Eicher J, Aoutil N et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clinical Genetics*. 2019;95(3):356–67. DOI: 10.1111/cge.13484
- Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Pfeifferkorn JE et al. The Importance of Genetic Counseling, DNA Diagnostics, and Cardiologic Family Screening in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(3):232–9. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.903898
- Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boyé P, Knirsch W et al. Sarcomere Gene Mutations in Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Do Not Predict Clinical Phenotype. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011;4(4):367–74. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959270
- Jefferies JL. Are We Getting Closer to Risk Stratification in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy? *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(20):e010608. DOI: 10.1161/JAHA.118.010608
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666–71. PMID: 11711464
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595
- Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medical genetics*. 2017;16(7):4–17. [Russian: Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика. 2017;16(7):4–17]
- Tesson F, Richard P, Charron P, Mathieu B, Cruaud C, Carrier L et al. Genotype-phenotype analysis in four families with mutations in beta-myosin heavy chain gene responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human Mutation*. 1998;12(6):385–92. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:6<385::AID-HUMU4>3.0.CO;2-E

Константинова Е. В.¹, Муксинова М. Д.², Гиляров М. Ю.³,
Удовиченко А. Е.³, Светлова О. Н., Кузьмина Е. В.¹, Свет А. В.³

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА НЕВОССТАНОВЛЕННОГО КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА В РАБОТЕ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА

Феномен невосстановленного коронарного кровотока (КК) является одним из осложнений первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и, по данным разных авторов, встречается с частотой от 10 до 60% случаев. Несмотря на длительную историю изучения этого феномена, многие вопросы остаются открытыми. Представлен клинический случай пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, у которого при проведении ЧКВ отмечался феномен невосстановленного КК, что сопровождалось развитием нарушений ритма сердца, дилатацией полости левого желудочка со снижением его сократительной способности, формированием внутрисердечного тромба. Пациент поздно обратился за медицинской помощью, что могло повлиять на развитие данного феномена. Представленный случай демонстрирует клиническое значение феномена невосстановленного КК, диагностические характеристики и успешную медикаментозную коррекцию.

Ключевые слова Феномен невосстановленного коронарного кровотока; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; первичное чрескожное коронарное вмешательство; осложнения

Для цитирования Konstantinova E. V., Muksinova M. D., Gilyarov M. Yu., Udovichenko A. E., Svetlova O. N., Kuzmina E. V. et al. The Clinical Value of no-Reflow Phenomenon in the Routing Operation of The Regional Vascular Center. *Kardiologiia*. 2020;60(4):146–150. [Russian: Константинова Е. В., Муксинова М. Д., Гиляров М. Ю., Удовиченко А. Е., Светлова О. Н., Кузьмина Е. В. и др. Клиническое значение феномена невосстановленного коронарного кровотока в работе регионального сосудистого центра. *Кардиология*. 2020;60(4):146–150.]

Автор для переписки Константинова Екатерина Владимировна. E-mail: katekons@mail.ru

Термин «феномен невосстановленного коронарного кровотока (КК)», или no-reflow, в настоящее время употребляется при обсуждении осложнений первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST (ИМпST) на электрокардиограмме (ЭКГ) и описывается с частотой от 10 до 60% [1–4]. Такой разброс данных связан с тем, что несмотря на полувековую историю изучения этого феномена, многие вопросы остаются открытыми, что обуславливает необходимость дальнейшего накопления клинических данных и их обсуждения.

Клинический случай

Пациент С., 65 лет работает в научно-исследовательском институте. Не курит, алкоголь употребляет редко. Ранее считал себя здоровым человеком, любительски занимался лыжным спортом и бегом. Артериальной гипертензией и сахарным диабетом не страдал. Отец пациента умер в 68 лет от повторного инфаркта миокарда (ИМ). Мать умерла в 94 года, о наличии сердечно-сосудистой патологии неизвестно. В день заболевания принимал участие в Московском марафонском забеге на дистанцию 10 км. Через 20 мин после старта у пациента появилась боль за грудиной давящего характера, но пациент продолжил бег, сбавив скорость. По окончании дистанции пошел к помещениям для участников и в связи с сохраня-

ющимися болями обратился за медицинской помощью. Время от начала болевого синдрома до первого контакта с медицинским персоналом составило 1 ч 20 мин. На снятой ЭКГ диагностирован ИМпST. По скорой медицинской помощи госпитализирован в Региональный сосудистый центр ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова г. Москвы. На догоспитальном этапе получил перорально ацетилсалициловую кислоту в дозе 250 мг и клопидогрел в дозе 300 мг. При поступлении частота дыхательных движений 16 в минуту. Насыщение крови кислородом (SpO₂) 97%. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд./мин. На ЭКГ отмечены чередование синусового ритма и фибрилляции предсердий (ФП), подъем сегмента ST в отведениях I, aVL, V₂–V₆ (рис. 1).

Экстренно был доставлен в рентгеноперационную, где дополнительно перорально введен тикагрелор в дозе 180 мг. Время боль-игла составило 2 ч 15 мин. По данным коронарографии (КГ), на серии коронарограмм отмечались стеноз 50% в проксимальном сегменте и окклюзия в среднем сегменте (TIMI 0) передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), постокклюзионные отделы не контрастировались (рис. 2, А), другие коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов (см. рис. 2, А; рис. 2, Б).

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента при поступлении в клинику

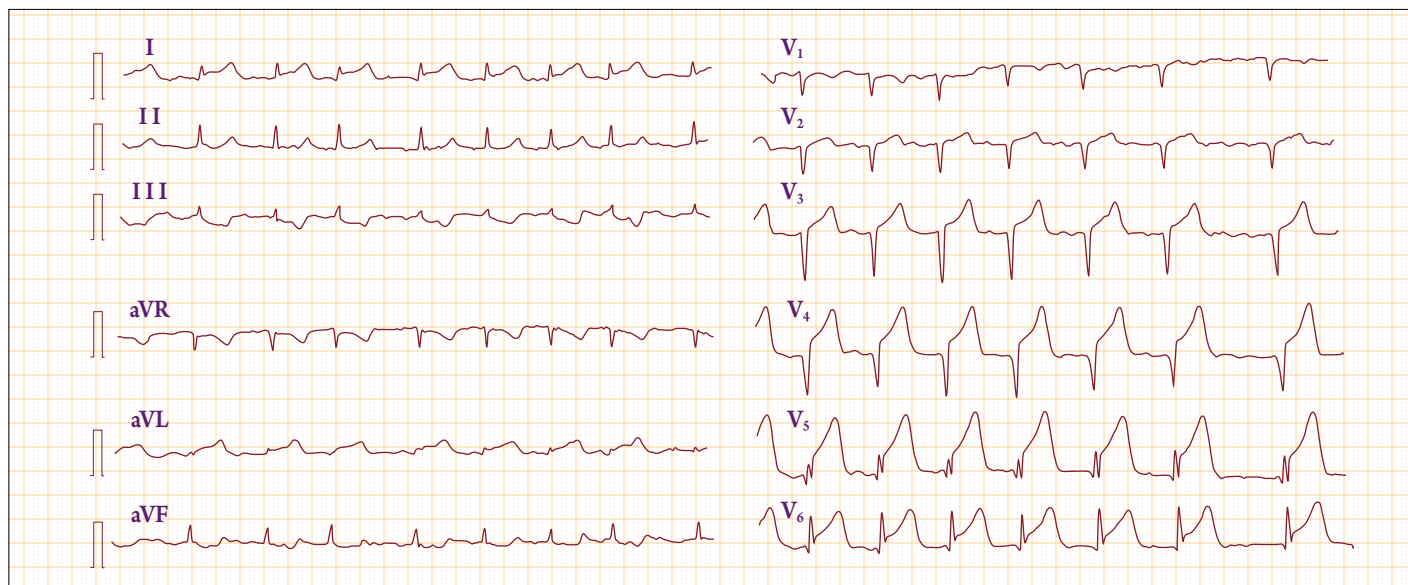
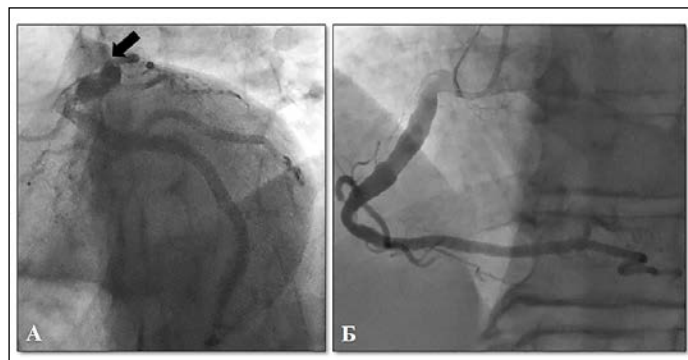


Рисунок 2. Коронарограммы пациента

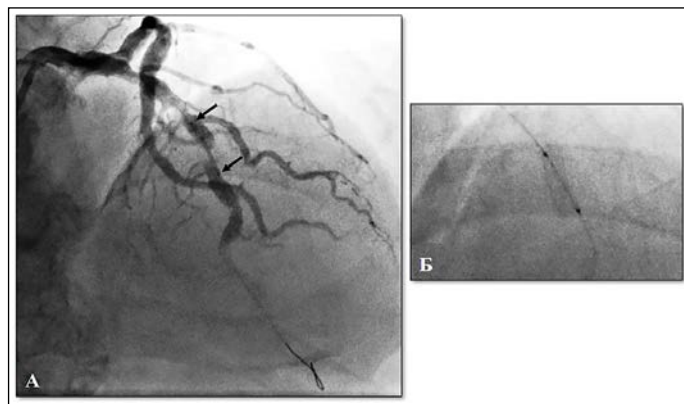


А – 50% стеноз в проксимальном сегменте и окклюзия в среднем сегменте передней межжелудочковой артерии, постокклюзионные отделы не контрастируются (место окклюзии указано стрелкой); Б – огибающая артерия и правая коронарная артерия без гемодинамически значимых стенозов.

Учитывая результаты КГ, клинику и данные ЭКГ, было принято решение об ангиопластике и стентировании ПМЖА. ЧКВ выполнялось на фоне антикоагулянтной терапии гепарином в дозе 70 ЕД/кг (внутриартериально). При проведении коронарного проводника в дистальный отдел ПМЖА отмечено 2 кратковременных эпизода фибрилляций желудочков, купированных электрической кардиоверсией. Время от момента верификации ИМПСТ до реканализации составило 80 мин. В зоне окклюзии ПМЖА был имплантирован стент (рис. 3) размерами 4,0×15 мм однократным раздуванием баллона давлением 18 атм (5 с) с последующей однократной постдилатацией стента баллонным катетером 5,0×15 мм давлением 12 атм (5 с).

При контрольной КГ визуализировался установленный стент, но поступление контрастного вещества дистальнее имплантированного стента отсутствовало. С учетом полностью устраненной окклюзии в отсутствие заполнения дистальных отделов артерии был диагностирован феномен no-reflow (рис. 4, А–Б).

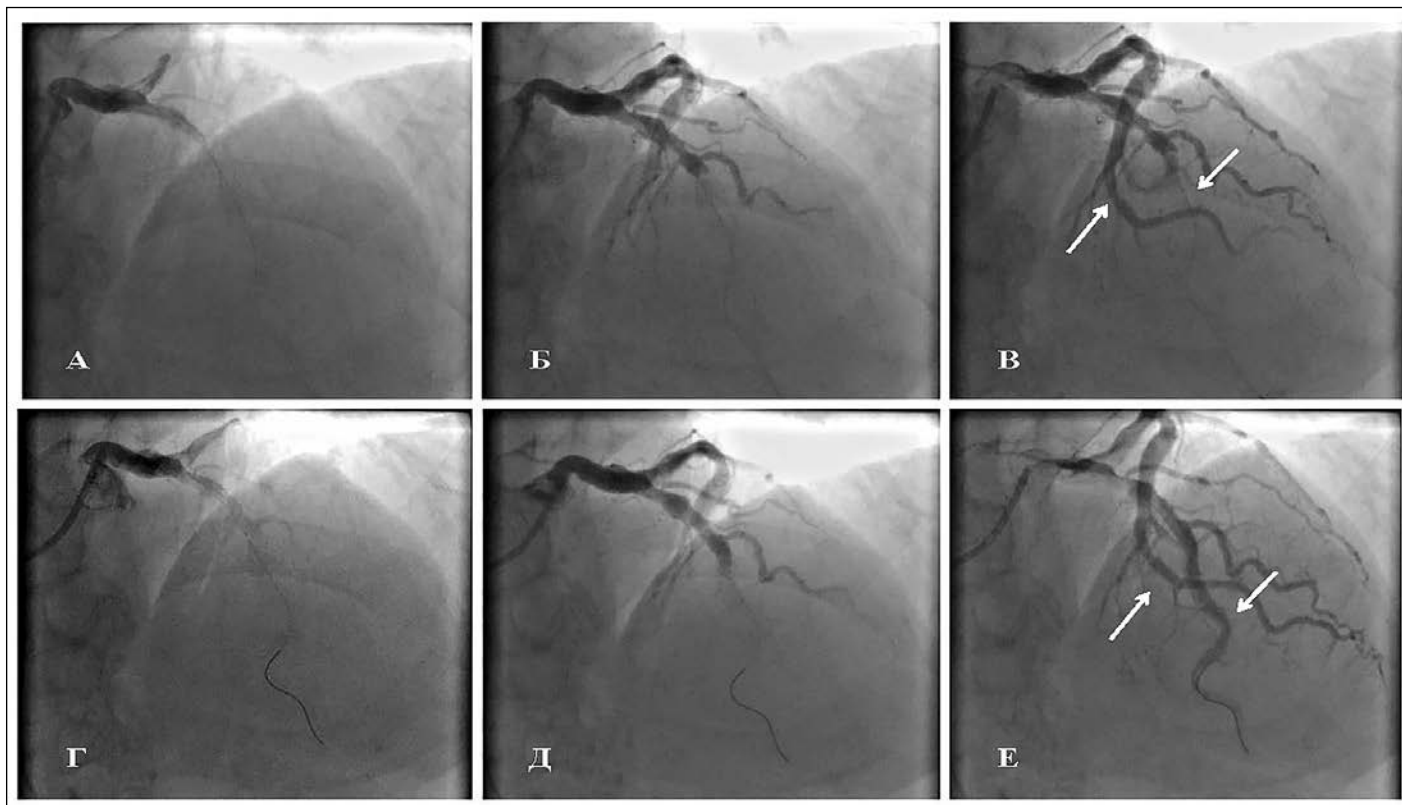
Рисунок 3. Имплантация стента в ПМЖА



А – стрелками указаны границы стента; Б – позиционирование баллонного катетера для постдилатации внутри стентированного сегмента. ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия.

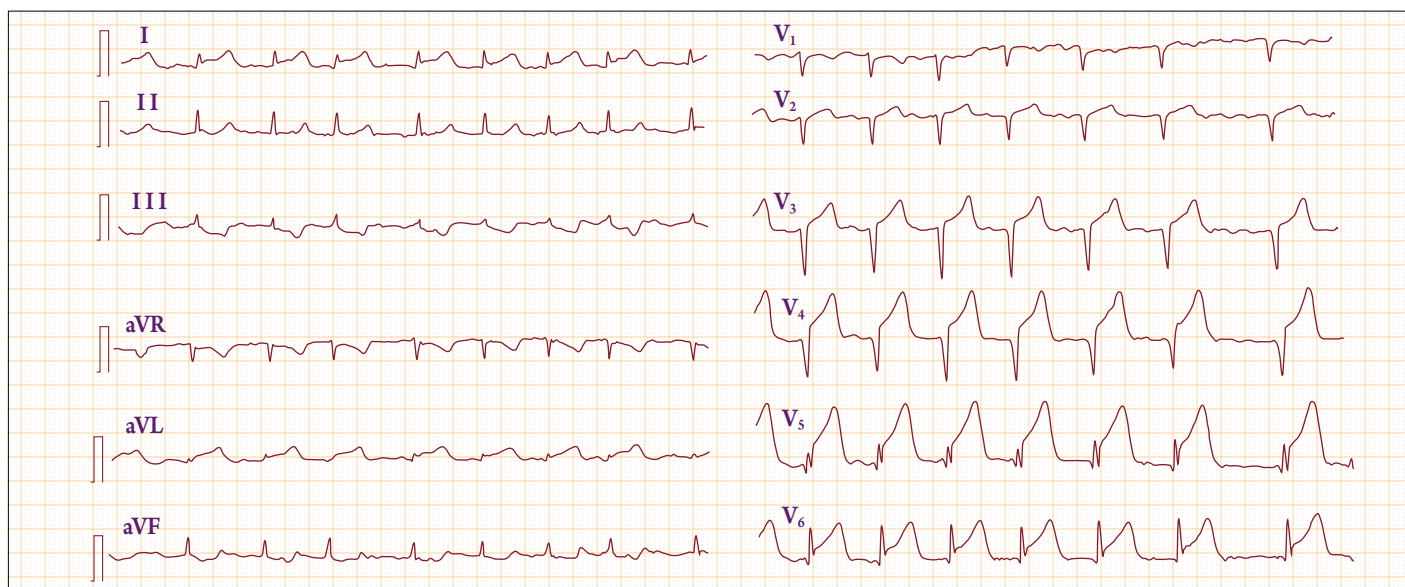
Внутривенно был введен блокатор гликопротеиновых рецепторов П2/П3а эптифибатид по схеме (2 раза внутривенно болюсно в дозе 180 мкг/кг, затем инфузия в дозе 2,0 мкг/кг/мин в течение 12 ч). При контрольной КГ через 20 мин от начала инфузии эптифибатиды отмечались адекватная локализация стента, полностью восстановленная ширина просвета артерии и удовлетворительное заполнение дистальных отделов артерии – ТИМІ 2 (см. рис. 4, Г–Е). По данным лабораторных исследований (1-е сутки госпитализации), уровень тропонина Т составлял 50 нг/л (норма 0,000–0,030 нг/л). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена гипо-/акинезия передних и переднеперегородочных сегментов на среднем и верхушечном уровнях, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 48%. В последующие дни пребывания в стационаре на ЭКГ у пациента на фоне синусового ритма неоднократно регистрировались нарушения ритма сердца (НРС) в виде пароксизмов ФП и отмечался застывший подъем сегмента ST на ЭКГ (рис. 5).

Рисунок 4. Коронарография пациента после установки стента в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА)



А, Б, В – феномен «no-reflow» (заполнение дистального русла огибающей артерии, в то время как ПМЖА не заполняется, помечено стрелками); Г, Д, Е – через 20 мин от начала инфузии эптифибатида отмечалось удовлетворительное заполнение дистальных отделов артерии (помечено стрелками).

Рисунок 5. Контрольная электрокардиограмма, по данным которой регистрировались «застывший» подъем сегмента ST и эпизод фибрилляции предсердий



На следующий день после поступления уровень тропонина Т составлял 388 нг/л. При выполнении повторной ЭхоКГ на 5-е сутки визуализировались зоны акинезии верхушечных и средних сегментов переднеперегородочной стенки и гипокинезии верхушечных и средних сегментов передней стенки, средних и базальных сегментов переднебоковой стенки,

увеличение конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ до 38%. В верхушечной области полости ЛЖ сформировался тромб (рис. 6). К терапии был добавлен варфарин, а перед добавлением антикоагулянтной терапии пациент был переведен с приема тикагрелора на прием клопидогрела.

Рисунок 6. Контрольная эхокардиограмма, по данным которой в верхушечной зоне левого желудочка образовался тромб (помечено стрелкой)



Пациент был выписан в стабильном состоянии с рекомендациями ежедневного применения под наблюдением врача по месту жительства следующих препаратов: ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрел 75 мг, варфарин под контролем международного нормализованного отношения – МНО (целевые значения 2,0–2,5), аторвастатин 40 мг, бисопролол 5 мг, эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, омега-3 20 мг.

При визите пациента С. в наш стационар через 1 год после выписки, со слов пациента, все назначения выполнялись согласно рекомендациям. Варфарин был отменен амбулаторно после 6 мес приема в связи с отсутствием тромба в ЛЖ по данным контрольной ЭхоКГ. В связи с наличием пароксизмов ФП и согласно оценке риска развития тромбоэмболических осложнений (2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc), пациенту к терапии был добавлен апиксабан. Вопрос о продолжении терапии варфарином из-за необходимости профилактики кардиоэмболий на фоне ФП был обсужден с пациентом и решен отрицательно из-за необходимости контроля МНО. Клиническая картина хронической сердечной недостаточности не прогрессировала и не превышала I функциональный класс. Клинические проявления стенокардии отсутствовали. ЧСС 70 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКГ, увеличилась до 45%. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности по данным биохимического анализа крови составил 1,7 ммоль/л (исходный уровень этого показателя составлял 2,3 ммоль/л). Антитромботическая терапия осталась в виде постоянного приема перорального антикоагулянта апиксабана; клопидогрел был отменен через 1 год от начала заболевания.

Обсуждение

Феномен невосстановленного КК (no-reflow) – неадекватная перфузия миокарда через сегмент коронарной артерии без ангиографических признаков механической непроходимости сосуда. До настоящего времени фено-

мен no-reflow остается не до конца изученным, несмотря на то что первые публикации на эту тему появились более 40 лет назад [5]. Точные патогенетические звенья его не расшифрованы, однако установлено, что в его развитие вносят вклад процессы дистальной эмболизации, ишемического повреждения, реперфузионного повреждения и индивидуальной восприимчивости к микрососудистому повреждению, при этом степень влияния каждого механизма может значительно различаться у разных пациентов [1–3, 6].

У пациента С. при проведении первичного ЧКВ наблюдался феномен невосстановленного КК, что ассоциировалось в дальнейшем с развитием НРС, дилатацией полости ЛЖ со снижением его ФВ и формированием внутрисполостного тромба в ЛЖ. Выраженное влияние на локальную и глобальную сократимость ЛЖ феномена no-reflow при первичном ЧКВ подтверждают данные исследования L. Wang и соавт., особенно у пациентов с передней локализацией ИМ [7]. Такие изменения, по-видимому, связаны с тем, что несмотря на открытый просвет сосуда, фактически продолжается повреждение миокарда. Миокард повреждается как за счет продолжающейся ишемии (дополнительный вклад вносят дистальная микроэмболия и дисфункция эндотелия и т.д.), так и за счет реперфузионного повреждения, что приводит к увеличению размеров очага некроза.

Как и у пациента С., у пациентов, описанных японскими исследователями, при наличии феномена no-reflow сравнительно чаще наблюдались НРС, снижение ФВ ЛЖ с развитием дилатации его полостей, повышение уровня плазменного натрийуретического пептида [8]. В австралийском регистре по данным наблюдения за более чем 17 000 пациентов в течение 5 лет, наличие при ЧКВ феномена no-reflow ассоциировалось с повышением риска смерти от всех причин, с максимальным количеством неблагоприятных исходов в течение первых 30 дней [9].

В описанном случае пациент С. после появления болевого синдрома продолжил бежать еще час, и не тотчас же после финиша марафона обратился за медицинской помощью. Во многих работах, в частности, в исследовании C. Cheng и соавт., описана взаимосвязь позднего поступления пациентов с ИМпСТ в стационар с развитием при ЧКВ феномена no-reflow [10].

Феномен невосстановленного КК у пациента С. был диагностирован интраоперационно по отсутствию антеградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии по шкале TIMI [11], что является повседневной практикой в работе инвазивных стационаров [12, 13]. Еще одним методом диагностики феномена невосстановленного КК интраоперационно является оценка перфузии миокарда (myocardial blush grade, MBG) [14], хотя многие авторы отмечают субъективность диагностики по этой шкале [1, 3]. В ряде исследований показана высокая диагностическая ценность таких методов, как контрастная ЭхоКГ, магнитно-резонансное исследо-

вание сердца, скintiграфия миокарда [1–3]. Ограничением их выполнения в клинической практике являются не только их стоимость, но и трудность выполнения пациентам в первые часы ИМпСТ, когда, как и в представленном случае пациента С., могут наблюдаться НРС и нестабильность гемодинамики.

У пациента С. для купирования развившегося осложнения был успешно применен блокатор Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов эпителифатид. Эффективность этого препарата была неоднократно продемонстрирована ранее [12, 15]. Ингибиторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов внесены в рекомендации Европейского общества кардиологов (класс IIa, уровень доказательности C) у пациентов с ИМпСТ при первичном ЧКВ при признаках no-reflow или тромботических осложнениях [16]. Препараты этой группы внесены и в Российские национальные рекомендации по лечению пациен-

тов с ИМпСТ при ЧКВ в случае возникновения тромботических осложнений или высокого, по мнению оператора, риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномен no-reflow) [17].

Осуществление сосудистой программы в нашей стране сопровождалось ростом числа региональных сосудистых центров со значительным увеличением количества выполняющихся первичных ЧКВ, что делает актуальным изучение клинического значения феномена невосстановленного КК с целью возможного дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.12.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alekyan B.G., Abrosimov A.V. Complications of percutaneous coronary interventions. In: X-ray endovascular surgery. National leadership. ed. B.G. Alekyan. Vol. 2. Coronary heart disease-M.: GEOTAR-Media;2017. 399–445. [Russian: Алекия Б.Г., Абросимов А.В. Осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах. В кн: Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство. Под ред. Б.Г. Алекия. Т. 2. Ишемическая болезнь сердца. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 399-445]
2. Protopopov A.V. Percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. In: X-ray endovascular surgery. National leadership. ed. B.G. Alekyan. Vol. 2. Coronary heart disease-M.: GEOTAR-Media;2017. 507–514 [Russian: Протопопов А.В. Чрескожные коронарные вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В кн: Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство. Т. 2. Ишемическая болезнь сердца. Под ред. Б.Г. Алекия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.507–514]
3. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. Archives of Cardiovascular Diseases. 2015;108(12):661–74. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.09.006
4. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. Indian Heart Journal. 2018;70:S406–18. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.032
5. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “No-Reflow” Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. Journal of Clinical Investigation. 1974;54(6):1496–508. DOI: 10.1172/JCI107898
6. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(4):281–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.054
7. Wang L, Liu G, Liu J, Zheng M, Li L. Effects of no-reflow phenomenon on ventricular systolic synchrony in patients with acute anterior myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016;12:1017–22. DOI: 10.2147/TCRM.S107808
8. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(4):1202–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00865-2
9. Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan AL, Ajani AE, Clark DJ et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. EuroIntervention. 2018;14(2):185–93. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00269
10. Cheng C, Liu X-B, Bi S-J, Lu Q-H, Zhang J. Serum cystatin C levels relate to no-reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. PLOS ONE. 2019;14(8):e0220654. DOI: 10.1371/journal.pone.0220654
11. The TIMI Study Group*. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I Findings. New England Journal of Medicine. 1985;312(14):932–6. DOI: 10.1056/NEJM198504043121437
12. Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):918–27. [Russian: Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):918-27]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927
13. Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Ussov V.Yu., Markov V.A. Microvascular injury phenomena in myocardial infarction. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2018;33(4):19–26. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Усов В.Ю., Марков В.А. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2018;33(4):19-26]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26
14. van 't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer M-J, Zijlstra F. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Myocardial Blush Grade. Circulation. 1998;97(23):2302–6. DOI: 10.1161/01.CIR.97.23.2302
15. Nab MH, Mostafa Sh, Elrabat Kh, Kabil H, Elmelegly N. Comparison between Bolus Intracoronary versus Bolus Intravenous Injection Regimens of Eptifibatide during Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):17–28. [Russian: Наб М.Х., Мостафа Ш., Эльрабат Х., Кабил Х., Элмегели Н. Сравнение болюсного интракоронарного и болюсного внутривенного путей введения эпителифатиды во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):17-28]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-17-28
16. 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
17. Ministry of Health of the Russian Federation. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical recommendations. 2016. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2016. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/135>]

Цветкова О. А., Абдуллаева Г. Б., Воронкова О. О., Рогова Е. Ф., Авдеев С. Н.

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

САРКОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА И МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ

Представляем клинический случай 8-летнего наблюдения пациента с относительно благоприятным течением саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов и постепенно прогрессирующим поражением миокарда. Особенностью случая является наличие у пациента моноклональной гаммапатии, что крайне редко встречается в литературе. На морфологическом уровне признаков парапротеинемического гемобластоza и амилоидоза обнаружено не было. В статье рассматривается весь комплекс исследований, который необходим для постановки диагноза саркоидоза сердца у конкретного больного, а также рассматривается вопрос о происхождении моноклональной гаммапатии.

Ключевые слова	Саркоидоз; поражение сердца; моноклональная гаммапатия; кардиосаркоидоз
Для цитирования	Tsvetkova O.A., Abdullaeva G.B., Voronkova O.O., Rogova E.F., Avdeev S.N. Sarcoidosis With Cardiac Involvement and Monoclonal Gammopathy. Kardiologiia. 2020;60(4):151–156. [Russian: Цветкова О. А., Абдуллаева Г. Б., Воронкова О. О., Рогова Е. Ф., Авдеев С. Н. Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гаммапатией. Кардиология. 2020;60(4):151–156.]
Автор для переписки	Цветкова Ольга Александровна. E-mail: oatsvetkova@mail.ru

Саркоидоз – заболевание, которое встречается во всем мире, в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин любой расы. Пик заболеваемости попадает на вторую – третью декаду жизни; кроме того, у женщин наблюдается дополнительный рост заболеваемости между четвертой и шестой декадами жизни. Распространенность составляет 10–40 случаев на 100 тыс. населения, в скандинавских странах 50–60 случаев на 100 тыс. населения [1]. Наиболее часто поражение сердца диагностируют при поражении других органов, среди которых в 90% случаев встречается саркоидоз легких. Заболеваемость имеет географические и расовые особенности. Так, заболеваемость саркоидозом среди светлогокожего населения США составляет 10–14 случаев на 100 тыс. человек, среди афроамериканцев – 36–64 на 100 тыс. (значение расы подтверждается также низкой распространенностью заболевания среди коренных австралийцев – аборигенов) [1]. В Европе этот показатель составляет 40 случаев на 100 тыс. населения, при этом в странах Северной Европы заболеваемость саркоидозом выше, чем в странах южной части континента [1]. Предполагается, что саркоидоз редко встречается в странах Восточной Азии, но в Индии заболеваемость составляет 61–150 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость саркоидозом в Африке в настоящее время не может быть точно оценена ввиду отсутствия статистических данных. Однако, если основываться на данных из Южной Африки, заболеваемость среди темнокожего населения континента можно считать довольно высокой. Заболеваемость саркоидозом низкая в Японии – 0,3 случая на 100 тыс. населения [1] и высокая в Австралии – 92 случая на 100 тыс. населения [1].

Среди многообразия вариантов саркоидоза сочетание изменений в легких с сердечно-сосудистой патологией остается сложной проблемой вследствие трудностей диагностики и неблагоприятного прогноза. Саркоидные изменения в сердце, как правило, не распознаются при обычном клиническом обследовании и становятся случайной находкой во время аутопсии [1, 2].

Предположить саркоидоз сердца можно в случае выявления системных признаков саркоидоза. Легкие поражаются в 84–88% случаев, лимфатические узлы – в 100%, печень – в 64%, селезенка – в 42% [3]. Внелегочные проявления саркоидоза обнаруживают в 41% случаев. Частота поражения сердца, по данным различных авторов, варьирует от 20 [4] до 78% (по данным аутопсии) [5]. Следует отметить, что при жизни саркоидоз сердца не распознается в 71% случаев. Частота выявления патологии на электрокардиограмме (ЭКГ) достоверно зависит от характера гранулематозного поражения сердца и развития постсаркоидного фиброза: 42% при микроскопическом типе и 77% – при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят сцинтиграфию миокарда с радиофармпрепаратами, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием диэтилпентаацетатом гадолиния, позитронную эмиссионную томографию. При наличии показаний (брадикардия с частотой сердечных сокращений – ЧСС менее 40 уд/мин с клиническими проявлениями, появление атриовентрикулярной (АВ) блокады II–III степени и др.) у больных с саркоидозом сердца, помимо терапии системными глюкокортикоидами (ГКС), решается вопрос об установке электрокардиостимулятора.

Саркоидоз может поражать сердце не только в процессе гранулематозной инфильтрации сердца, но и вторично, вследствие поражения легких и развития легочной гипертензии. Дыхательная недостаточность при саркоидозе возникает в связи с нарушением любого из трех процессов, происходящих в легких – вентиляции, легочного кровотока и альвеолокапиллярной диффузии газов. При гранулематозных поражениях, отличающихся весьма сложным патогенетическим механизмом, изолированного нарушения какого-либо из этих процессов не встречается, причем функция легких ухудшается, иногда опережая изменения, которые можно выявить при рентгенологическом обследовании, и во многих случаях приводит к формированию легочной гипертензии и смерти [6]. При саркоидозе сердца чаще всего поражается миокард – в 82,3% случаев, эндокард – в 11% и перикард – в 5,9% случаев [7]. Возможно как очаговое, так и диффузное поражение миокарда. Особенности патоморфологического варианта определяют клиническое проявление заболевания. Саркоидные гранулемы наиболее часто локализуются в межжелудочковой перегородке (МЖП), в миокарде левого желудочка (ЛЖ), и значительно реже – в миокарде правого желудочка (ПЖ). Таким образом, в патологический процесс вовлекается проводящая система сердца, что проявляется АВ-блокадами различной степени, иногда с приступами Морганьи–Адамса–Стокса, блокадами ножек пучка Гиса, экстрасистолической, преимущественно желудочковой, аритмией, фибрилляцией желудочков. Именно нарушения ритма служат причиной внезапной смерти у больных саркоидозом сердца (в 13% случаев в США и в 78% случаев в Японии). Согласно описаниям случаев, серий случаев, открытым исследованиям на малых выборках или материале патологоанатомических протоколов (в 50–80-х гг. XX века), саркоидоз сердца представляет собой прогрессирующее заболевание молодых людей с неблагоприятным прогнозом [8–10], основными средствами лечения которого остаются системные ГКС и симптоматическая терапия. Среди причин смерти больных саркоидозом поражение сердца занимает второе место после дыхательной недостаточности [11, 12]. Основными причинами летального исхода являются сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и нарушения проводимости; высока также частота внезапной смерти [13, 14].

Представляем клинический случай 8-летнего наблюдения пациента с относительно благоприятным течением саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов и постепенно прогрессирующим поражением миокарда.

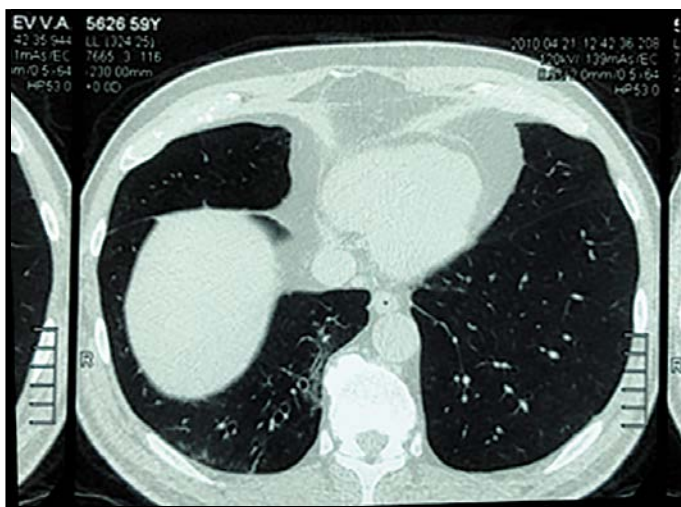
В рамках предоперационного обследования у мужчины 60 лет при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (на рентгенограммах от 30.03.10 и на томограммах от 02.04.10) с обеих сторон выявлены увеличенные лимфатические узлы средостения до 2,5 см, уме-

ренно выраженный диффузный пневмосклероз. Проведено обследование в противотуберкулезном диспансере, данных, подтверждающих специфический процесс, получено не было, высказано предположение о саркоидозе. В апреле 2010 г. пациент госпитализирован в отделение пульмонологии Госпитальной терапевтической клиники для уточнения диагноза. Из анамнеза жизни: курение отрицает, имел контакт со строительной пылью в течение 5–7 лет. С 2001 г. страдает гипертонической болезнью.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное, частота дыхательных движений 20 в минуту. Границы легких не изменены, перкуторно определяется ясный легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно – дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с ЧСС 76 уд/мин. Артериальное давление 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Границы печени и селезенки в норме. Поколачивание поясницы безболезненное. Дизурии нет.

По данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, в легких определялись немногочисленные периферические бронховаскулярные очаги размером до 6 мм, в VI и X сегментах правого легкого – множественные участки фиброза, тракционные бронхоэктазы, множественные увеличенные лимфатические узлы средостения размерами от 10 до 20 мм (рис. 1). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости лимфаденопатии и гепатоспленомегалии не выявлено. Клинический и биохимический анализы крови без патологических отклонений. При электрофорезе белков сыворотки впервые был отмечен М-градиент в зоне гамма-глобулинов. В связи с этим для исключения лимфопролиферативного заболевания и верификации диагноза больному проведена видеотора-

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 2010 г.



Наличие тракционных бронхоэктазов, периваскулярных очагов на фоне множественных участков фиброза.

коскопическая биопсия внутригрудного лимфатического узла. При гистологическом исследовании лимфатического узла средостения был установлен диагноз саркоидоза. Проведено иммунохимическое исследование крови и суточной мочи, подтверждена моноклональная секреция за счет иммуноглобулина G, белок Бенс-Джонса не определялся. Моноклональная гаммапатия расценивалась как реактивная.

Таким образом, был сформулирован окончательный диагноз: саркоидоз с поражением лимфоузлов средостения, легких (II стадия), хронического течения, умеренной активности. Моноклональная гаммапатия. Гипертоническая болезнь 3-й степени, II стадия, риск 3 (высокий).

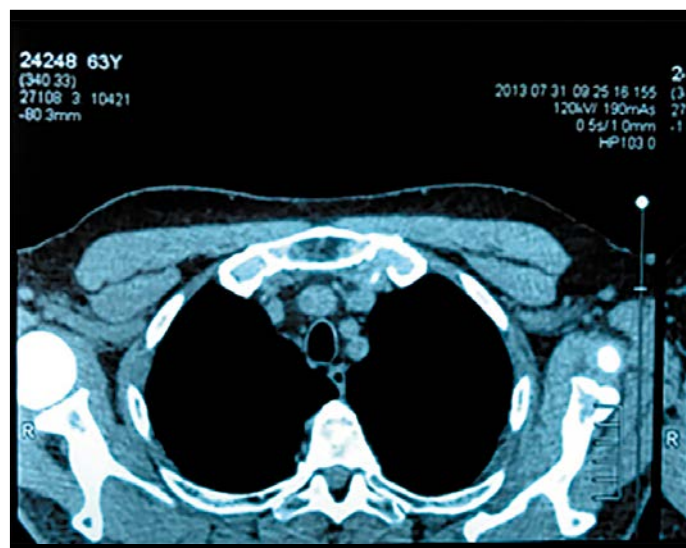
Ввиду отсутствия признаков активности саркоидоза терапия системными ГКС не проводилась. При контрольном иммунохимическом исследовании крови и мочи через 6 мес М-градиент сохранялся. За период 2010–2012 гг. отрицательной рентгенологической динамики, а также нарастания М-градиента не наблюдалось, тем не менее в феврале 2012 г. была проведена биопсия подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки для исключения амилоидоза. При гистологическом исследовании амилоид не обнаружен.

Во время очередной госпитализации в марте 2013 г. при КТ органов грудной клетки отмечена отрицательная динамика – появление новых очагов, увеличение размеров лимфатических узлов (рис. 2). Выявлены гипергаммаглобулинемия, гиперкальциурия и белок Бенс-Джонса в следовых количествах в суточной моче, что было расценено как прогрессирование заболевания. Назначена терапия метилпреднизолоном в суточной дозе 16 мг в течение 3 мес с последующим постепенным снижением дозы до 4 мг/сут. На фоне лечения отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение астенического синдрома. При контрольной КТ в июле 2013 г. выявлялась положительная динамика в виде уменьшения размеров лимфатических узлов, при этом количество и размеры очагов в легких сохранялись прежними. Проведенный курс терапии ГКС дал положительный эффект, отмечено уменьшение размеров лимфатических узлов средостения. Нормализовался уровень гамма-глобулина, снизилась кальциурия, но сохранялась парапротеинемия, что явилось причиной продления терапии метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут.

На протяжении последующих 3 лет при контрольных обследованиях отмечалась стойкая ремиссия саркоидоза.

В июле 2015 г. в связи с сохраняющейся моноклональной гаммапатией (более 5 лет) проведена трепанобиопсия, по результатам которой отмечена картина реактивных изменений гемопоэза. На морфологическом уровне признаков парапротеинемического гемобластоза, саркоидоза обнаружено не было.

Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки 2013 г.



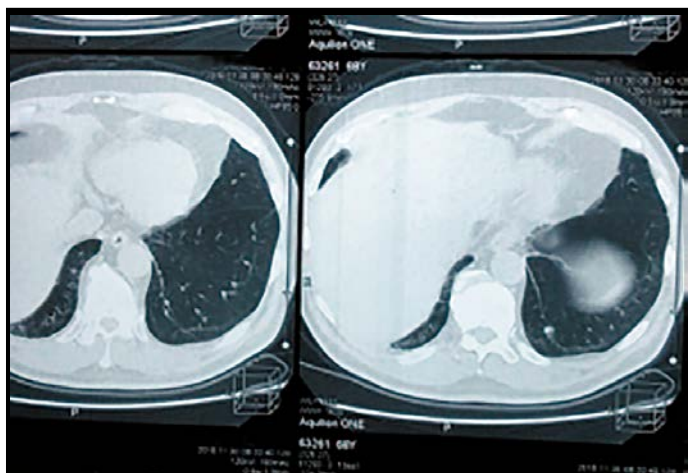
Отрицательная динамика в виде увеличения внутригрудных лимфоузлов.

В июне 2016 г. впервые при суточном мониторингировании ЭКГ зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), назначена антиаритмическая (соталол) и антикоагулянтная (ривароксабан) терапия.

В августе 2016 г. пациент находился на обследовании в Университетской Клинической больнице № 1, проведены мультиспиральная КТ органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания. По результатам обследования признаков прогрессирования саркоидоза не выявлено, размеры лимфатических узлов и очагов в легких без отрицательной динамики. При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), размеры и объемы камер сердца в норме (ЛЖ 4,9 см, левое предсердие – ЛП 65 мл, правое предсердие – ПП 47 мл), глобальная сократительная функция не нарушена (фракция выброса – ФВ ЛЖ 67%), дополнительная хорда в ЛЖ. В течение 2 лет (2016–2018 гг.) по данным КТ отмечена слабopоложительная динамика в виде уменьшения размеров лимфатических узлов, по данным лабораторных исследований сохранялись небольшая гиперкальциурия и М-градиент 13% (гамма-глобулин 21,5%), на ЭКГ регистрировался синусовый ритм.

В ноябре 2018 г. пациент обратился в клинику по поводу появления одышки при повышенных физических нагрузках и астенизации. По данным КТ выявлены увеличение численности очагов, появление немногочисленных очагов до 4 мм в нижних долях обоих легких, увеличение размеров бифуркационных лимфатических узлов до 24 мм (рис. 3). По данным ЭхоКГ – умеренное расширение обоих предсердий (ЛП 75 мл, ПП 63 мл), глобальная сократительная функция сохранена – ФВ

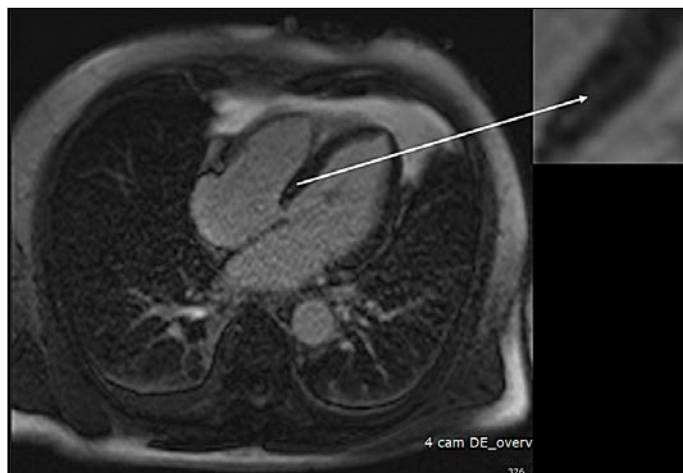
Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 2018 г.



Появление очагов в нижних долях легких

ЛЖ 55%, толщина МЖП 0,9 см, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ 1,0 см, признаков легочной гипертензии нет. В анализах крови уровень гамма-глобулина составлял 21,4% (М-градиент 12,5%), увеличилась альбуминурия до 81 мг/сут, экскреция кальция была в норме (6,99 ммоль/сут). На ЭКГ в день госпитализации регистрировалась ФП со средней частотой желудочковых сокращений 69 в минуту. На следующий день на ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Пациент не ощущал смену ритма сердца. При суточном мониторингировании ЭКГ основной ритм – ФП, нормосистолия, 113 желудочковых экстрасистол, достоверной ишемической динамики конечной части желудочкового комплекса не регистрировалось. Учитывая прогрессирование нарушений ритма, несмотря на антиаритмическую терапию, рассматриваемых ранее в рамках гипертонической болезни, впервые было предположено саркоидное поражение сердца. С целью верификации диагноза выполнена МРТ сердца по программе HASTE, TSE, TRUFI, TI-B, TIFS и программе динамического сканирования в аксиальной, фронтальной и косых плоскостях и в плоскости выводного тракта ЛЖ и ПЖ с толщиной срезов 4–6 мм, на фоне и после введения гадолиний-содержащего контрастного вещества. Камеры сердца несколько расширены – ПП 45×51 мм, ЛП 43×65 мм, ЛЖ не увеличен. Толщина стенок на среднем уровне: МЖП – 13 мм, ТЗС ЛЖ – 11 мм, боковая и передняя стенки ЛЖ – 10 мм, верхушка не расширена. ПЖ несколько увеличен относительно ЛЖ. Передняя стенка ПЖ гипертрофирована, толщина 5–6 мм с единичными участками гипо/дискинезии в трабекулярной части. Верхушка ПЖ не расширена. В отсроченные фазы контрастирования на базальном уровне отмечается линейное интрамиокардиальное накопление контрастного вещества по всей межжелудочковой перегородке ближе к правому желудочку, так

Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография сердца от 2018 г.



Накопление гадолиний-содержащего контрастного вещества в межжелудочковой перегородке.

же распространение линейного накопления контрастного вещества от заднеперегородочного сегмента на заднюю стенку ПЖ, на уровне средней трети: линейное интрамиокардиальное накопление по заднеперегородочному сегменту. Отмечается «нежное» неинтенсивное накопление контрастного вещества эндокардиально по приточному отделу правого желудочка, передней стенке и межжелудочковой перегородке, по эндокарду левого желудочка – изменения неишемического генеза. Заключение: картина гипертрофии и изменений миокарда, преимущественно МЖП, неишемического генеза, вероятнее всего, саркоидоз (рис. 4).

Согласно заключениям существующего консенсуса Общества нарушений ритма сердца в диагностике саркоидоза сердца (2013) позволяет нам на основании выявленных клинических изменений (обнаружение неказеозных гранул в лимфатическом узле средостения, отсроченное накопление гадолиния при МРТ сердца и нарушение ритма сердца) поставить диагноз саркоидоз сердца. [15] С учетом генерализации процесса назначена терапия метилпреднизолоном 24 мг/сут, продолжена гипотензивная, ритмурежающая и антикоагулянтная терапия. При динамическом контрольном исследовании МРТ сердца от 15.01.20 с контрастным усилением, данных, подтверждающих патологическое накопление препарата в миокарде желудочков, не получено. Кроме того, проведено типирование генетически возможного варианта амилоидоза в крови пациента как вероятной причины развития моноклоновой гаммапатии, гена TTR экзонов 1–4 в центре молекулярной генетики 20.01.20 (патогенные и вероятно патогенные варианты не обнаружены). Планируется госпитализация пациента для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения саркоидоза и схемы уменьшения дозы ГКС.

Обсуждение

Представленный случай 8-летнего наблюдения пациента с морфологически подтвержденным саркоидозом легких и лимфатических узлов средостения демонстрирует развитие прогностически более тяжелого поражения сердца с умеренно выраженным клинически не значимым поражением легких, практически не влияющим на вентилиционную функцию. Выявленные в 2016 г. нарушения ритма ошибочно рассматривались в рамках развития ИБС и прогрессирования гипертонической болезни, которой пациент страдает многие годы. Особенностью данного клинического случая является сопутствующая моноклональная гаммапатия, что встречается в крайне редких случаях.

Данное наблюдение лишний раз подтверждает разнообразие и непредсказуемость развития клинической картины саркоидоза.

Саркоидоз, связанный с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (MGUS), является редким обнаружением – описано только 10 случаев, о которых известно в настоящее время [16]. В 30% случаев саркоидоз был первоначальным диагнозом, и в 30% – MGUS была первоначальным диагнозом. В 5 случаях сообщается об одновременном появлении MGUS и саркоидоза. Для исключения миеломной болезни нами было проведено иммунохимическое исследование крови и суточной мочи, подтверждена моноклональная секреция за счет иммуноглобулина G, белок Бенс-Джонса не определялся. Моноклональная гаммапатия расценивалась как реактивная. В июле 2015 г. в связи с сохраняющейся моноклональной гаммапатией (более 5 лет) проведена трепанобиопсия, по результатам которой отмечена картина реактивных изменений гемопоэза. На морфологическом уровне признаков парапротеинемического гемобластоза, саркоидоза и амилоидоза обнаружено не было. У больного прием преднизолона обеспечил существенное улучшение, позволяющее нам исключить амилоидоз. Имеется ли истинная ассоциация между заболеваниями плазматической клетки и саркоидозом или это совпадение, должны определить большие проспективные исследования [17]. Длительное наблюдение за этими пациентами и контроль клинического анализа крови, электрофореза белков сыворотки крови и уровня креатинина позволит установить истину [16].

Саркоидоз сердца может протекать под маской других заболеваний (идиопатические кардиомиопатии, миокардиты, ишемическая болезнь сердца), в ряде случаев оставаясь вне возможности морфологического подтверждения. Иногда создается впечатление, что поражение легких просто «не успело» манифестировать на фоне fulminантного течения саркоидоза сердца. Один из наиболее авторитетных исследователей, О.Р. Sharma [18] подчеркивает, что поражение сердца в рамках «явного» гене-

Роксера®

розувастатин
5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг

Верный курс на снижение риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению*:

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

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91.
e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

КРКА

реализованного саркоидоза диагностируется гораздо чаще и легче, чем при изолированном течении. В последнем случае, даже если возникает мысль о саркоидозе, подтвердить его бывает крайне трудно из-за отсутствия специфических методов диагностики. Несмотря на серьезность прогноза, при жизни заболевание выявляют редко (не более чем у 10% больных саркоидозом), что резко не соответствует частоте патогистологических находок (до 78%) [14]. Причинами такого расхождения являются преобладание латентного течения, отсутствие корреляции с легочно-медиастинальным процессом, неспецифичность симптоматики, несовершенство диагностического алгоритма [10, 18, 19]. Хороший клинический ответ на фоне традиционного лечения преднизолоном с высокой степенью вероятности позволяет исключить амилоидоз сердца [20].

Анализ этого клинического случая, а также данные литературы [18, 19], свидетельствуют о необходимости проведения у больных с легочным саркоидозом суточного мониторингирования ЭКГ как общепринятой обязательной методики даже при отсутствии каких-либо кардиальных жалоб пациента. В случаях выявления нарушений ритма и проводимости следует рекомендовать проведение специальных исследований, таких как позитронно-эмиссионная томография или МРТ сердца, для исключения латентно протекающего саркоидоза сердца.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 12.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarkoidoz. Vizel A.A., Russian Respiratory Society, editors -M.: Atmosfera; 2010. - 416 p. [Russian: Саркоидоз. Серия монографий Российского респираторного общества. Научн. ред. Визель А.А. - М.: Атмосфера, 2010. - 416с]. ISBN 978-5-902123-34-7
2. Vizel A.A., Vizel I.Yu. Sarcoidosis: international consensus documents and recommendations. Russian Medical Journal. 2014;22(5):356–60. [Russian: Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации. Русский Медицинский Журнал. 2014;22(5):356–60]
3. Gorgels APM, Smedema JP, Cherieux E, Hoitsma E, Drent M. Cardiac abnormalities in a Dutch sarcoidosis population. Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16-19. Section A. Abstract #3. 2002. [Av. at: https://sarcoidosis.stormway.ru/perevod/section_a.htm]
4. Imai M, Hayashi Y, Ono R, Shibata C, Mashimo T. Anesthesia for a patient with cardiac sarcoidosis. Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology. 2001;50(1):62–4. PMID: 11211755
5. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. Annales De Medecine Interne. 2001;152(2):125–33. PMID: 11357049
6. Priymak A.A., Borisov S.E., Solovyova I. P. Problems of differential diagnosis of tuberculosis and other granulomatosis. Tuberculosis and ecology. 1997;2:125–33. [Russian: Приймак А.А., Борисов С.Е., Соловьева И.П. Проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза и других гранулематозов Туберкулез и экология. 1997;2:125–33]
7. Ozerova L.V., Shemetun O.N. A case of sarcoidosis in a patient with persistence of granular forms of mycobacteria, traced for 18 years. Tuberculosis problems. 2000;77(2):51–2. [Russian: Озерова Л.В., Шеметун О.Н. Случай течения саркоидоза у больной с персистирующим зернистым форм микобактерий, прослеженный в течение 18 лет. Проблемы туберкулеза. 2000;77(2):51–2]
8. Dobin B.L., Kalinichev G.A., Astakhov V.I. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. Tuberculosis and ecology. 1996;1:23–6. [Russian: Добин В.Л., Калинин Г.А., Астахов В.И. Внелегочные проявления саркоидоза. Туберкулез и экология. 1996;1:23–6]
9. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M. Cardiac sarcoidosis: Diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. Cardiovascular Drugs and Therapy. 1996;10(5):495–510. DOI: 10.1007/BF00050989
10. Deng JC, Baughman RP, Lynch III JP. Cardiac Involvement in Sarcoidosis. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;23(6):513–28. DOI: 10.1055/s-2002-36516
11. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States, 1979–1991: An analysis of multiple-cause mortality data. The American Journal of Medicine. 1996;100(4):423–7. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)89518-6
12. Paule P, Braem L, Heno P, Miltgen J, Verrot D, Fourcade L et al. Diagnosis de localisations cardiaques et suivi longitudinal de 24 sarcoïdoses. La Revue de Médecine Interne. 2004;25(5):357–62. DOI: 10.1016/j.revmed.2003.12.018
13. Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). The American Journal of Medicine. 1977;63(1):86–108. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90121-8
14. Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. European Respiratory Monograph. 2005;32:130–49. [Av. at: <http://ildcare.eu/Downloads/artseninfo/Sarcoidosis/Chapter%209%20Cardiac%20involvement%20in%20sarcoidosis.pdf>]
15. Zipse MM, Sauer WH. Electrophysiologic manifestations of cardiac sarcoidosis: Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2013;19(5):485–92. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283644c6f
16. Hassanein M, Karapetyan L, Khan A, Rayamajhi S. Sarcoidosis and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS): A True Association or Just a Coincidence? Case Reports in Hematology. 2018;2018:3790760. DOI: 10.1155/2018/3790760
17. Sen F, Mann KP, Medeiros LJ. Multiple myeloma in association with sarcoidosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2002;126(3):365–8. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<0365:MMIAWS>2.0.CO;2
18. Sharma OP. Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: an imperfect science, a hesitant art. Chest. 2003;123(1):18–9. DOI: 10.1378/chest.123.1.18
19. Judson MA. Cardiac sarcoidosis: there is no instant replay. Chest. 2005;128(1):3–6. DOI: 10.1378/chest.128.1.3
20. Amaral AF, Oliveira MR, Arimura FE, Bernardi FD, Fernandes F, Carvalho CRR et al. Association of sarcoidosis, Monoclonal gammopathy of undetermined significance and cardiac amyloidosis: a case report. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195:A3385. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/317176300_Association_of_sarcoidosis_monoclonal_gammopathy_of_undetermined_significance_and_cardiac_amyloidosis_a_case_report]

Ардашев А. В., Желяков Е. Г., Кочарян А. А.

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

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Представлено описание клинического случая лечения пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и постоянной нормосистолической фибрилляцией предсердий (ФП). 73-летний мужчина (индекс массы тела 26,4 кг/м²) с постоянной нормосистолической ФП (продолжительность 10 лет) был госпитализирован в связи с нарастанием симптомов ХСН. Функциональный класс ХСН по NYHA – II–III. В анамнезе длительная артериальная гипертензия. Пациент постоянно получал терапию в соответствии с действующими рекомендациями (блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики, бета-блокаторы и новые пероральные антикоагулянты). Трансторакальная эхокардиография показала нормальные значения фракции выброса (ФВ) (57%), умеренное увеличение левого предсердия (48 мм) и умеренную гипертрофию левого желудочка (ЛЖ). Пациенту была проведена радиочастотная катетерная абляция (РЧА) ФП в левом предсердии. При подготовке к РЧА пациенту был назначен пропанорм за 2 нед до ее проведения. После наружной электрической кардиоверсии (ЭКВ) после РЧА синусовый ритм не был восстановлен. Пациенту был назначен амиодарон и через месяц выполнена повторная ЭКВ с успешным восстановлением синусового ритма. Однако в связи с повышением уровня тиреотропного гормона сыворотки крови амиодарон был заменен на терапию соталолом (240 мг/сут). Это привело к развитию симптомной синусовой брадикардии и рецидиву ФП на 3-й день после ЭКВ. Пациенту был имплантирован 2-камерный кардиостимулятор, а еще через 3 мес ему была проведена повторная РЧА ФП с успешным восстановлением синусового ритма. При тестировании электрокардиостимулятора в течение одного года у пациента произошел один эпизод ФП, который купирован наружной ЭКВ. Также отмечался 6-часовой эпизод ФП через 3 мес после повторной РЧА. К 12-му месяцу отмечалось исчезновение симптомов ХСН. Комбинированная терапия у пациента с нормосистолической перманентной ФП и сохраненной ФВ, включающая патогенетическую терапию ХСН, назначение антиаритмических препаратов, имплантацию 2-камерного ЭКВ, выполнение двух сессий РЧА ФП и неоднократные наружные ЭКВ, позволила значительно улучшить проявления ХСН и обеспечить устойчивый синусовый ритм на протяжении одного года наблюдения за больным. Возврат на синусовый ритм после 10 лет перманентной ФП вынужденно изменил аритмический диагноз на длительно персистирующую ФП.

Ключевые слова	Постоянная форма фибрилляции предсердий; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; радиочастотная катетерная абляция
Для цитирования	Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Kocharian A.A. A Combined Approach for Management of the Chronic Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction and Permanent Atrial Fibrillation: a Case Report. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):157–160. [Russian: Ардашев А. В., Желяков Е. Г., Кочарян А. А. Комбинированный подход к лечению пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):157–160.]
Автор для переписки	Ардашев Андрей Вячеславович. E-mail: ardashev@yahoo.com

Современная классификация хронической сердечной недостаточности (ХСН) предполагает ее рубрификацию в зависимости от систолической функции левого желудочка (ЛЖ), определяемой по величине фракции выброса ЛЖ – сниженная (менее 40%), умеренно сниженная (40–49%) и сохраненная (50% и выше) [1].

На долю числа случаев ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) приходится от 44 до 72% случаев сердечной недостаточности. Общая смертность среди больных этой категории составляет 159 случаев на 1000 пациентов в течение календарного года [2].

В основе развития ХСНсФВ лежат различные причины, включающие как сердечно-сосудистую патологию (фибрилляция предсердий – ФП, артериальная гипертензия –

АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС, пороки клапанов сердца), так и некардиальные заболевания (сахарный диабет, анемия, хроническая болезнь почек) [1, 3].

Основная проблема лечения пациентов с ХСНсФВ связана с тем, что до сих пор отсутствуют доказательства эффективности методов лечения, которые достоверно улучшают клинический прогноз при сердечной недостаточности – СН (в отличие от пациентов с ХСН и сниженной ФВ) [1, 4]. Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению при СН, лечение при ХСНсФВ прежде всего заключается в безопасном и эффективном лечении основной и сопутствующей патологии [1, 4].

Представляем клинический случай лечения пациента с постоянной формой ФП, осложнившейся разви-

тием ХСНсФВ на фоне длительного непрерывного течения ФП (более 10 лет). Восстановление синусового ритма и его эффективное поддержание на протяжении 1 года клинического мониторингирования пациента привели к устранению проявлений СН.

Пациент А., 73 лет, индекс массы тела 26,4 кг/м², поступил в клинику с жалобами на одышку, ощущение нехватки воздуха, снижение толерантности к физической нагрузке, повышенную утомляемость. Перечисленные жалобы усиливались постепенно в течение последних 12 мес и соответствовали II–III функциональному классу (ФК) ХСН по классификации по NYHA. У пациента в течение последних 10 лет диагностируется постоянная форма ФП (рис. 1).

Проведение терапии бета-адреноблокаторами (метопролол 100 мг/сут) позволяло эффективно контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в течение длительного времени. По данным результатов холтеровского мониторингирования (ХМ) ЭКГ от 20.11.19, выполненного в нашей клинике, минимальная ЧСС составляла 47 в минуту, средняя – 74, максимальная – 112 в минуту. По поводу АГ пациент получал лозартан 50 мг/сут, гидрохлортиазид 12,5 мг/сут с эффективным контролем артериального давления – АД (120–125/70–80 мм рт. ст.). Для профилактики тромбоэмболических осложнений в течение последних 2 лет пациент принимал апиксабан 10 мг/сут. В анамнезе имелось указание на обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки за 12 лет до госпитализации в клинику. При гастроскопии выявлены признаки антрального гастрита вне фазы обострения. В период пребывания в стационаре пациенту выпол-

нено обследование (включая коронарографию), которое позволило исключить нестабильный вариант течения ИБС, дисфункцию щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона при поступлении в стационар составлял 4,2 мЕд/л). В анализах крови отмечалось повышение уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 618 пг/мл. По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациента выявлены признаки умеренной гипертрофии ЛЖ (толщина задней стенки 11,2 мм, межжелудочковой перегородки – 11 мм), умеренная дилатация левого предсердия – ЛП (переднезадний размер 48 мм), сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ 57%), были исключены поражения клапанного аппарата сердца.

Таким образом, ведущим в клинической картине являлся синдром СН с сохраненной ФВ, обусловленный длительным анамнезом постоянной формы ФП и отчасти, возможно, АГ.

Следует отметить адекватный контроль АД на протяжении всего периода наблюдения за пациентом его лечащим врачом. В связи с этим на первый план в ведении пациента вышла необходимость восстановления и последующего эффективного контроля синусового ритма. Согласно текущим рекомендациям по лечению ФП, у пациента имелись показания IА класса к проведению радиочастотной абляции (РЧА) субстрата ФП [5–7]. В плане подготовки к РЧА пациенту была назначена терапия пропafenоном 450 мг/сут, и через 2 нед выполнено интервенционное вмешательство. С использованием нефлюороскопической системы CARTO проведена операция РЧА субстрата ФП (рис. 2), включавшая антральную изоляцию всех легочных вен, линейные РЧ-воздействия в области митрального истмуса и свода ЛП, а также модификацию субстрата аритмии по задней стенке (общее время РЧА составило 42 мин, мощность 40 Вт, температура 45 °С, скорость орошения 17 мл/мин).

Электрическая кардиоверсия (3 попытки мощностью 200–250–300 Дж), выполненная в конце процедуры, не привела к восстановлению синусового ритма. Пациенту был отменен пропafenон, назначен амиодарон гидрохлорид, и через 1 мес после проведения РЧА и на фоне насыщающей терапии амиодарона гидрохлоридом методом электроимпульсной терапии был восстановлен синусовый ритм.

Однако уже через 2 нед после кардиоверсии (1,5 мес после РЧА) амиодарона гидрохлорид был отменен в связи с развитием гипотиреоза (уровень тиреотропного гормона составил 11 мЕд/л) и начато лечение соталолом (240 мг/сут). Прием соталолола сопровождался развитием выраженной клинически проявляющейся синусовой брадикардии (слабость, головокружение), попытка снижения дозы соталолола до 120 мг/сут привела к незамедлительному рецидиву ФП в варианте персистирующего течения.

Рисунок 1. Поверхностная ЭКГ в 12 отведениях перед первичной радиочастотной абляцией: фибрилляция предсердий

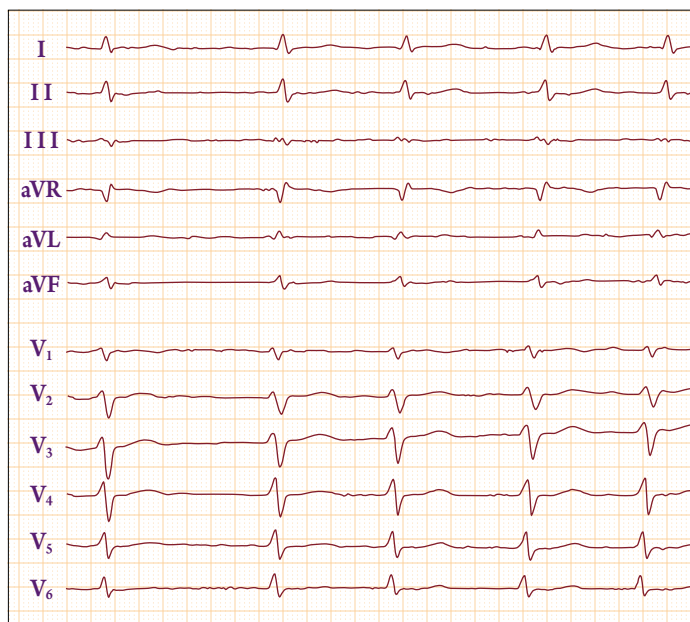
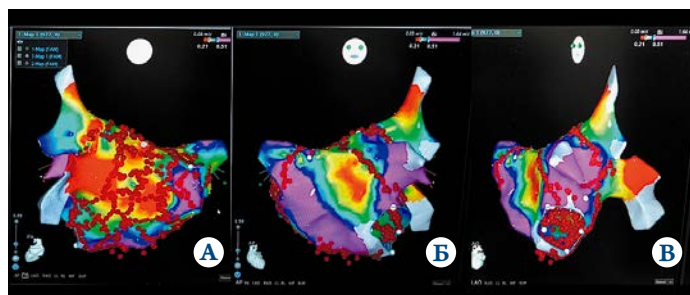
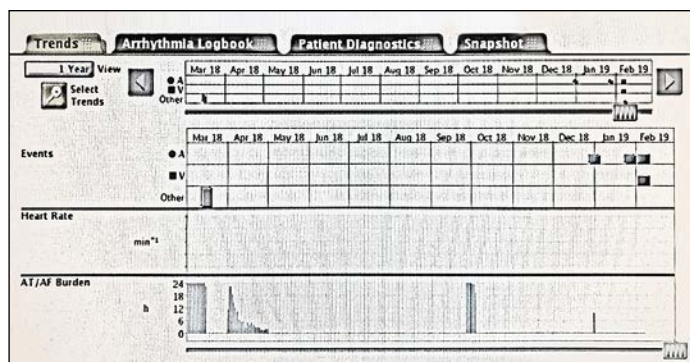


Рисунок 2. Электроанатомическая вольтаж-амплитудная (ЭАВА/ЕАВМ) 3-D реконструкция левого предсердия, выполненная в ходе проведения радиочастотной абляции



А – вид сзади; Б – вид спереди; В – левая косая проекция, LAO 45°. Коричневыми точками отмечены участки нанесения РЧА-аппликаций.

Рисунок 4. Данные тестирования электрокардиостимулятора через 1 год после имплантации устройства



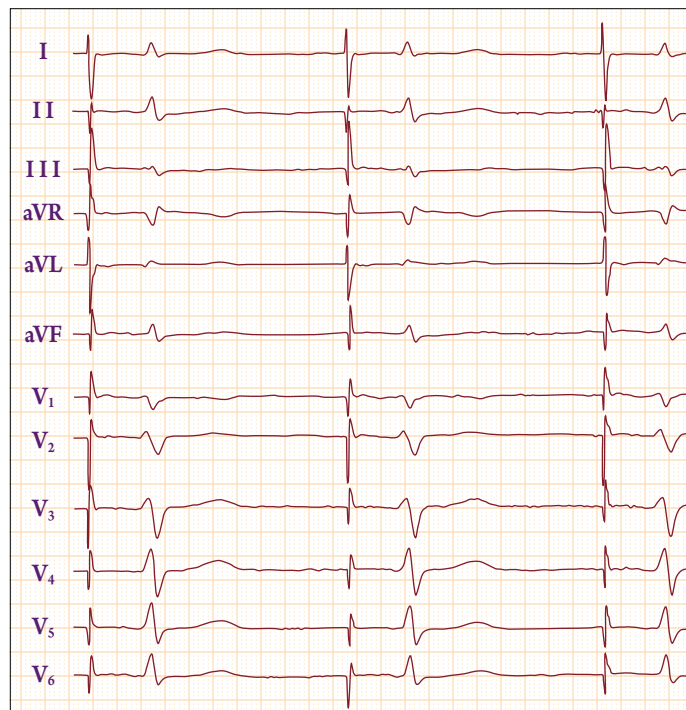
После второй сессии радиочастотной абляции (апрель) течение фибрилляции предсердий трактуется как пароксизмальное (2 эпизода за 12 мес). Нижняя строка (AT/AF Burden) является диаграммой частоты и длительности эпизодов фибрилляции предсердий.

Развитие симптоматики, ассоциированной с брадисистолическими нарушениями на фоне субоптимальных доз антиаритмических препаратов, предполагает имплантацию двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) с последующим назначением антиаритмической терапии в адекватной мембраностабилизирующей дозе, что и было выполнено через 3 мес после инициальной сессии РЧА субстрата ФП у нашего пациента. Тем не менее в течение последующих 2 мес наблюдения, несмотря на комбинированное лечение с использованием мембраностабилизирующих доз соталола (240 мг/сут), восстановления синусового ритма не отмечено. Наблюдалась прогрессия явлений СН на уровне II–III ФК.

Через 2 мес после имплантации ЭКС (через 5 мес после инициальной РЧА ФП) пациенту была выполнена повторная РЧА субстрата ФП. На заключительном этапе процедуры методом электроимпульсной терапии (однократно, 250 Дж) был восстановлен синусовый ритм (рис. 3).

Через 6 мес после повторной РЧА на фоне терапии (соталол 240 мг/сут, апиксабан 10 мг/сут, лозартан 50 мг/сут,

Рисунок 3. Поверхностная ЭКГ в 12 отведениях после повторной радиочастотной абляции и наружной ЭИТ: стимуляция предсердий и сохраненное спонтанное атриовентрикулярное проведение



гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут) у пациента однократно был зарегистрирован эпизод ФП, который был эффективно купирован на 4-е сутки методом электроимпульсной терапии (ЭИТ) (200 Дж), а еще через 3 мес отмечался 6-часовой эпизод ФП, прекратившейся спонтанно (рис. 4).

Таким образом, после повторной сессии РЧА течение аритмического синдрома трактовалось нами как пароксизмальное (2 эпизода за 9 мес наблюдения). На фоне устойчивого синусового ритма пациент отметил значительное повышение толерантности к физической нагрузке, его повседневная физическая активность соответствует 3–4 метаболическим эквивалентам (МЕТ). В анализах крови отмечалось снижение уровня NT-proBNP до 348 пг/мл и отсутствовали проявления ХСН.

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению при СН, диагноз ХСНсФВ устанавливается на основании выявления клинических симптомов СН у пациента с сохраненной ФВ ЛЖ, верификации признаков диастолической дисфункции по данным трансторакальной ЭхоКГ и повышения уровня натрийуретических пептидов в анализах крови [1, 8, 9].

У представленного пациента на момент поступления клиническая картина соответствовала проявлениям ХСН II–III ФК по классификации NYHA. Патогенетической основой прогрессирования ХСН у пациента с 10-летним анамнезом постоянной формы ФП, очевидно, явилась аритмия. Следует отметить, что утяжеление симптоматики ХСН было отмечено на протяжении го-

да перед началом интервенционного лечения, несмотря на удовлетворительный контроль ЧСС и АД. Проводимую терапию ХСН можно назвать удовлетворительной (бета-адреноблокаторы, мочегонные, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), что соответствует рекомендациям по лечению ХСНсФВ [1]. Кроме того, в анализах крови отмечалось умеренное повышение уровня натрийуретических пептидов, а результаты трансторакальной ЭхоКГ свидетельствовали о косвенных признаках диастолической дисфункции и дилатации ЛП и гипертрофии миокарда ЛЖ.

Современные рекомендации по лечению пациентов с ХСНсФВ предполагают назначение мочегонных препаратов, а также эффективное и безопасное лечение сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии. Очевидно, что в данном случае мы сосредоточили свои усилия на попытке восстановления синусового ритма всеми доступными нам способами. В настоящее время отсутствуют общепринятые подходы к лечению пациентов с постоянной формой ФП. Тем не менее, согласно текущим рекомендациям по лечению пациентов с ФП, у таких пациентов РЧА рассматривается как 2А класс показаний [5–7]. Мы предположили, что лечебные вмешательства, направленные на восстановление и успешное поддержание синусового ритма, будут иметь ключевое значение в улучшении клинического статуса пациента и качества его жизни. Предпринятые усилия, заключающиеся в использовании комбинированного подхода в лечении ФП, позволили кардинально изменить течение аритмического синдрома и обеспечить устойчивый синусовый ритм в течение 12 мес клинического наблюдения. Комбинированное лечение включало:

- последовательное назначение трех антиаритмических препаратов. Мы пытались назначать пропафенон в субоптимальной дозе ввиду появления симптоматической брадикардии, затем столкнулись с токсическим эффектом от назначения амиодарона, и в конечном итоге был назначен соталол в адекватной мембраностабилизирующей дозе на фоне постоянной электрокардиостимуляции. По данным тестирования ЭКС через 1 год после имплантации устройства, за 4-месячный период (с октября 2018 г. по февраль 2019 г.) доля предсердной стимуляции составила 67%, а желудочковой – менее 1%;
- проведение двух сессий РЧА позволило обеспечить суммарную доставку РЧ-энергии с орошаемого электрода к ЛП в пределах 80 мин, 3 попытки ЭИТ с эффективной мощностью от 250 Дж (через 1 мес после первичной РЧА после назначения амиодарона) до 200 Дж (после повторной РЧА) мы также рассматриваем как важное лечебное мероприятие, являющееся весомым инструментом возврата синусового ритма.

Комбинированная терапия у пациента с нормосистолической постоянной ФП и сохраненной ФВ, включающая патогенетическую терапию ХСН, назначение антиаритмических препаратов, имплантацию двухкамерного ЭКС, выполнение двух сессий РЧА субстрата ФП и неоднократные наружные электрические кардиоверсии, позволила значительно уменьшить проявления СН и обеспечить устойчивый синусовый ритм на протяжении одного года наблюдения за больным.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 15.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Kontogeorgos S, Thunström E, Johansson MC, Fu M. Heart failure with preserved ejection fraction has a better long-term prognosis than heart failure with reduced ejection fraction in old patients in a 5-year follow-up retrospective study. *International Journal of Cardiology*. 2017;232:86–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.048
3. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Failure Clinics*. 2014;10(3):377–88. DOI: 10.1016/j.hfc.2014.04.003
4. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *European Heart Journal*. 2014;35(40):2797–815. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu204
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *EP Europace*. 2018;20(1):157–208. DOI: 10.1093/eurpace/eux275
6. 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. *Europace*. 2016;18(11):1609–78. DOI: 10.1093/eurpace/euw295
7. 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
8. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910. DOI: 10.1136/bmj.h910
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014



Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»

KRKA – лидер в области кардиологии!¹

Телмиста® 24

телмисартан

таблетки 40 и 80 мг №28 и №84

Телмиста® Н 24

гидрохлортиазид/телмисартан

таблетки 12,5/40 и 12,5/80 мг №28 и №84



ХОРОШИЕ НОВОСТИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

- Надежное снижение АД, включая опасные утренние часы²
- Длительный контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме²
- Снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений³



* Новинка в линейке препаратов под торговой маркой KRKA

Источники информации: 1. www.chelovekilekarstvo.ru, апрель 2016, г. Москва. 2. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004; 17 (4): 347-53. 3. Инструкции по медицинскому применению препаратов Телмиста® и Телмиста® Н

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA

ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*,1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{*,1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*,1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{*,1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза вентрикула у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровоизлияние, кровохарканье, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), гематома.

^{*}наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
¹наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

^{*}По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

¹Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly SJ, Ezekowitz J, W, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.