ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

5’2020
Том 60

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (EURA) ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ ПО НЕКОТОРЫМ НОВЫМ МЕХАНИЗМАМ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19: ФОКУС НА ГЕМОСТАЗ, ВОПРОСЫ ГЕМОТРАНСФУЗИИ И СИСТЕМУ ТРАНСПОРТА ГАЗОВ КРОВИ

РОЛЬ СЕГМЕНТНОЙ И ПРОДОЛЬНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОКС

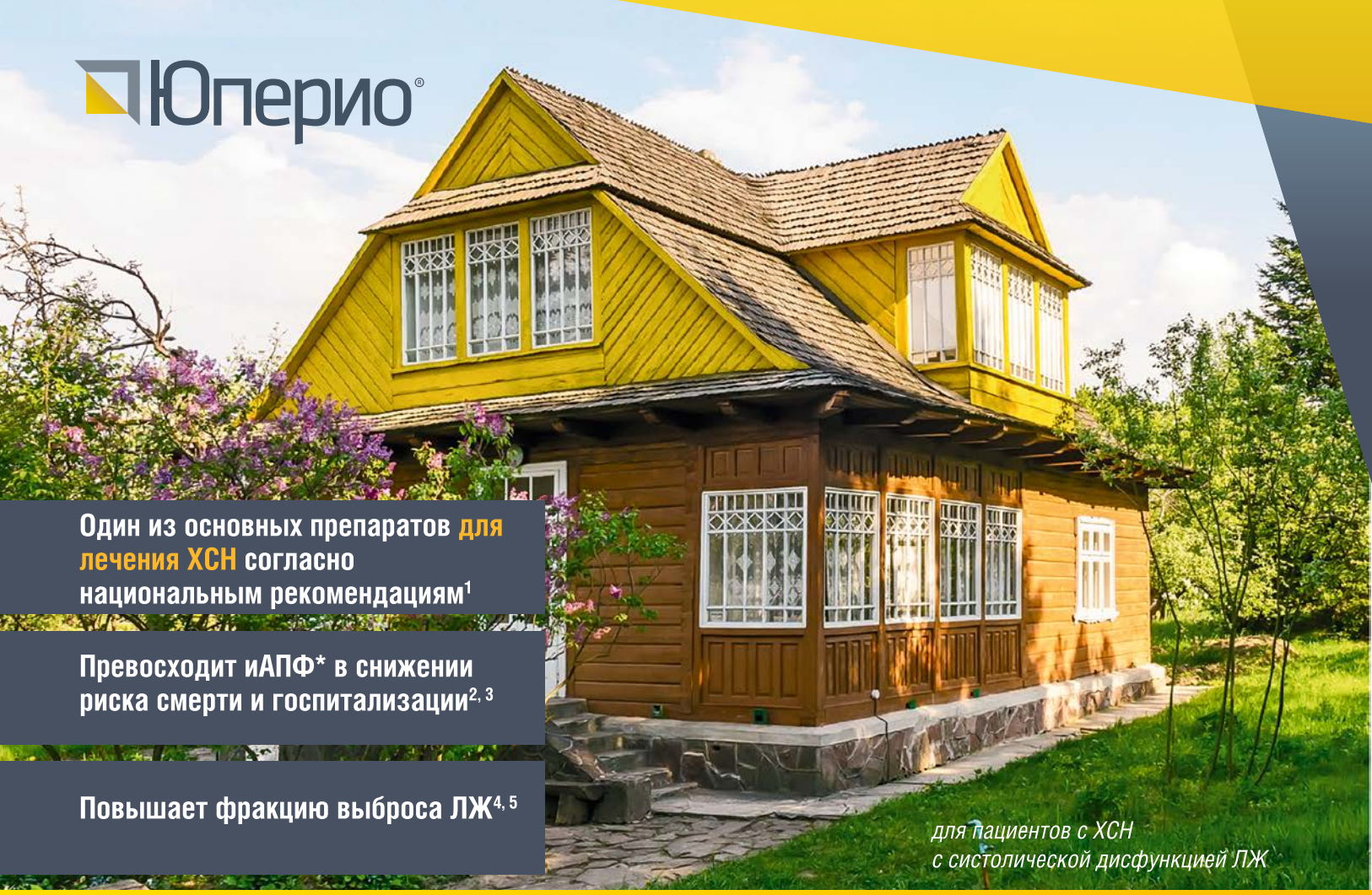
ПАЦИЕНТЫ ПОСЛЕ ОДСН: ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К САМОКОНТРОЛЮ И ЛЕЧЕНИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

ВАСКУЛОТОКСИЧНОСТЬ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ: ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ С ДИСТАНЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКОЙ НА МОТИВАЦИЮ К ИЗМЕНЕНИЮ ОБРАЗА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Юперио®



Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям[1]

Превосходит иАПФ* в снижении риска смерти и госпитализации[2, 3]

Повышает фракцию выброса ЛЖ[4, 5]

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперио®– основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН[1]

Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки[6]

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (**II–IV** класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина **II** (АРА **II**). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперио 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 терапию ингибиторами АПФ или АРА **II**, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперио 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 Юперио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. •Препарат Юперио 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) коррекции 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) коррекции 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 Юперио не рекомендован 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), билиарный цирроз и холестаз. •Препарат Юперио 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. к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** •Двойная блокада ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС): препарат Юперио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперио возможно не ранньше, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперио. •При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперио 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 Юперио. При применении препарата Юперио 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 Юперио 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, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. •Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. к. 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 пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** *Очень часто (≥ 10%):* гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. *Часто (1–9%):* кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипокалиемия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. *Нечасто (0,1–1%):* ангионевротический отек, постуральное головокружение. *Частота неизвестна* – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). **Взаимодействие.** •*Одновременное применение противопоказано:* противопоказано одновременное применение препарата Юперио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперио 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 Юперио. •*Одновременное применение не рекомендовано:* АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперио со статинами, силденафилом, 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, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новартис Фарма».

PARADIGM-HF – международное рандомизированное двойное слепое событийно-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(S6). DOI: 10. 18087 / cardio. 2475. **2.** McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; **3.** Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. **4.** Almufleh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108-113. **5.** Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33:(Suppl.)161–162. **6.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперио®.

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

1109350/UPE/ALL/02.19/0

NOVARTIS

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

MONTHLY JOURNAL

5'2020
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 «КлинМед 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)
Алехин М. Н. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)
Ардашев А. В. (Москва)
Аронов Д. М. (Москва)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Галявич А. С. (Казань)
Гарганеева А. А. (Томск)
Гендлин Г. Е. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)
Голицын С. П. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Деев А. Д. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Драпкина О. М. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Задионченко В. С. (Москва)
Затейщиков Д. А. (Москва)
Капелько В. И. (Москва)
Карпов Ю. А. (Москва)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мамедов М. Н. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Оганов Р. Г. (Москва)
Орлова Я. А. (Москва)
Палеев Н. Р. (Москва)
Панченко Е. П. (Москва)
Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)
Першуков И. В. (Воронеж)
Погосова Н. В. (Москва)
Покровский А. В. (Москва)
Розенштраух Л. В. (Москва)
Соколов Е. И. (Москва)
Сеферович Петар (Сербия)
Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Филиппатос Герасимос (Греция)
Фомин И. В. (Н. Новгород)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Явелов И. С. (Москва)
Albert Waldo (США)
Cappato Riccardo (Италия)
ČEŠKA Richard (Чехия)
Ma Chang-Sheng (Китай)
C. Michael Valentine (США)
Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)
Азизов В.А. (Азербайджан)
Атьков О. Ю. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Джусипов А. К. (Казахстан)
Иоселиани Д. Г. (Москва)
Карпов Р. С. (Томск)
Коваленко В. Н. (Украина)
Курбанов Р. Д. (Узбекистан)
Мареев Ю. В. (Москва)
Попович М. И. (Молдавия)
Савина Н. М. (Москва)
Терещенко С. Н. (Москва)
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 18.05.2020. 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

COVID-19

Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) по диагностике и лечению пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости во время пандемии COVID-19
Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Ардашев А. В., Абзалиева С. А., Каппато Р., Карпенко Ю. И., Конев А. В., Нечепуренко А. А., Равиеле А., Пуоджюкинас А., Сайганов С. А., Сантини Л., Шугаев П. Л., Яковлева М. В., Затейщиков Д. А., Юзвинкевич С. А., Желяков Е. Г. от имени Организационного, Научного комитетов и Совета Учредителей Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) при поддержке Общества специалистов по лечению сердечной недостаточности (ОССН), Европейского аритмологического общества (ECAS), Альянса по лечению фибрилляции предсердий (ALFA) 4

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови
Арутюнов Г. П., Козиолова Н. А., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Григорьева Н. Ю., Джунусбекова Г. А., Мальчикова С. В., Митьковская Н. П., Орлова Я. А., Петрова М. М., Ребров А. П., Сисакян А. С., Скибицкий В. В., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И. 9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Роль сегментной и продольной глобальной деформации левого желудочка в ранней диагностике острого коронарного синдрома
Чилингарян А. Л., Шамоян Р. В., Тунян Л. Г. 20

Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения
Виноградова Н. Г., Тюрин А. А., Фомин И. В., Поляков Д. С., Иванченко Е. Ю., Вайсберг А. Р., Щербинина Е. В., Крылова А. Н. 25

Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка
Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Гитель Е. П., Новикова О. В., Ильгисонис И. С. 35

Влияние профилактического консультирования с дистанционной поддержкой на мотивацию к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском
Погосова Н. В., Юсубова А. И., Юферева Ю. М., Аушева А. К., Карпова А. В., Выгодин В. А. 41

Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот
Торшин И. Ю., Громова О. А., Зайчик Б. Ц., Ружицкий А. О. 47

Показатель, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца
Тихазе А. К., Косач В. Я., Ланкин В. З., Панферова А. А., Смирнова М. Д. 57

Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО)
Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю. Л., Левин А. М. . . . 62

Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Власов А. А., Саликова С. П., Гриневич В. Б., Быстрова О. В., Осипов Г. А., Мешкова М. Е. . . . 74

Эффективность процедуры Cox Maze-IV у кардиохирургических пациентов с фибрилляцией предсердий
Трофимов Н. А., Медведев А. П., Бабокин В. Е., Никольский А. В., Ефимова И. П., Кашин В. Ю., Жамлиханов Н. Х., Егоров Д. В., Плечев В. В., Плечева Д. В., Бабокина С. В. . . . 83

Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов
Столбова С. К., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Подзолков В. И. . . . 90

Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования
Черникова Н. А., Камынина Л. Л., Аметов А. С. . . . 100

Методы машинного обучения в оценке рисков поражения органов-мишеней при «маскированной» артериальной гипертензии
Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Назаров Д. А., Ветрова О. О., Котельников В. Н., Карпов Р. С. . . . 107

Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких
Зафираки В. К., Скалецкий К. В., Намитоков А. М., Шульженко Л. В., Космачева Е. Д., Першуков И. В. . . . 115

Increased Arterial Stiffness Measured By Carotid Femoral (Aortic) Pulse Wave Velocity In Patients with Inactive Behçet's Disease
Hicaz Zencirkiran Agus, Banu Sahin Yildiz, Serkan Kahraman, Kubra Kalkan, Nazire Baskurt Aladag, MustafaYildiz . . . 123

ОБЗОРЫ

Гипертонический криз у лиц пожилого возраста
Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. Ерусланова К. А. . . . 128

Инверсия зубца Т в грудных отведениях: дифференциальный диагноз при сердечных и внесердечных заболеваниях
Цой И. Р., Колос И. П. . . . 136

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа
Цыганкова О. В., Веретюк В. В., Мареев В. Ю. . . . 146

Беленков Ю. Н.[1], Снежицкий В. А.[2], Ардашев А. В.[1], Абзалиева С. А.[3], Каппато Р.[4], Карпенко Ю. И.[5], Конев А. В.[6], Нечепуренко А. А.[7], Равиеле А.[8], Пуоджюкинас А.[9], Сайганов С. А.[10], Сантини Л.[11], Шугаев П. Л.[12], Яковлева М. В.[13], Затейщиков Д. А.[14], Юзвинкевич С. А.[15], Желяков Е. Г.[1]
от имени Организационного, Научного комитетов и Совета Учредителей Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) при поддержке Общества специалистов по лечению сердечной недостаточности (ОССН), Европейского аритмологического общества (ECAS), Альянса по лечению фибрилляции предсердий (ALFA)

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия
[2] УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь
[3] Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алма-Ата, Казахстан
[4] Госпиталь Humanitas Research, Милан, Италия
[5] Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина
[6] ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России», Москва, Россия
[7] ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия
[8] Госпиталь Umberto I, Венеция, Италия
[9] Клиника кардиологии Каунасской медицинской академии Литовского медицинского университета наук здоровья, Каунас, Литва
[10] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[11] Госпиталь Giovan Battista Grassi, Рим, Италия
[12] ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Челябинск, Россия
[13] Клиника «Медэлект», Москва, Россия
[14] ГБУЗ «ГКБ №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[15] ГБУЗ «ГКБ №26», Санкт-Петербург, Россия

Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) по диагностике и лечению пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости во время пандемии COVID-19

Начало 2020 г. охарактеризовалось развитием пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинической и лабораторной диагностике, а также профилактике и терапии этого заболевания постоянно расширяются и дополняются. Пандемия COVID-19 диктует необходимость создания новых условий для оказания специализированной помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца. Данные рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, врачей-электрофизиологов/аритмологов, сердечно-сосудистых хирургов, врачей функциональной диагностики, анестезиологов-реаниматологов, специалистов лабораторной диагностики, организаторов здравоохранения в системе организаций и учреждений, оказывающих специализированную помощь пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца.

Ключевые слова Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19); лечение аритмий; интервенционное лечение нарушений ритма

Для цитирования Belenkov Yu. N., Snezhitskiy V. A., Ardashev A. V., Abzaliyeva S. A., Cappato R., Karpenko Ju. I. et al. On behalf of the organizing and scientific committees and the Board of Trustees of Eurasian Arrhythmology Association (EURA) with support of the Society of specialists in heart failure (PRAS), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS), Alliance for the treatment of atrial fibrillation (ALFA). Recommendations of the Eurasian Arrhythmology Association (EURA) for the Diagnosis and Treatment of Patients With Arrhythmias and Conduction Disorders During the COVID-19 Pandemic. Kardiologiia. 2020;60(5):4–8. [Russian: Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Ардашев А. В., Абзалиева С. А., Каппато Р., Карпенко Ю. И. и др. от имени Организационного, Научного комитетов и Совета Учредителей Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) при поддержке Общества специалистов по лечению сердечной недостаточности (ОССН), Европейского аритмологического общества (ECAS), Альянса по лечению фибрилляции предсердий (ALFA). Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) по диагностике и лечению пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости во время пандемии COVID-19. Кардиология. 2020;60(5):4–8.]

Автор для переписки Ардашев Андрей Вячеславович. E-mail: scdguidelines@gmail.com

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1130

Цель рекомендаций

Предоставить информацию сотрудникам медицинских подразделений любого уровня и прежде всего первичного лечебного звена, оказывающим помощь пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца в условиях пандемии COVID-19, включая оказание специализированной помощи: проведение инвазивных процедур, связанных с катетеризацией сердца, имплантацией кардиостимуляторов, дефибрилляторов и других устройств, проведением катетерных абляций.

Подготовка данных рекомендаций осуществлена членами Организационного, Научного комитетов и Совета Учредителей Евразийской аритмологической ассоциации (EURA) при поддержке специалистов Общества по лечению сердечной недостаточности (ОССН), Европейского аритмологического общества (ECAS), Альянса по лечению фибрилляции предсердий (ALFA).

Материалы подготовлены с учетом недавно вышедших в свет временных методических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1], Национальных рекомендаций по профилактике внезапной сердечной смерти EURA [2], ряда зарубежных руководств: Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association [3], Gestión de salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología [4].

Разделы рекомендаций

В данном документе представлены рекомендации по проведению интервенционных процедур (имплантации устройств, катетерных абляций, эндокардиальных электрофизиологических исследований и др.), особенностям их подготовки, динамическому наблюдению за пациентами, перенесшими интервенционные вмешательства, и первичных консультаций у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца в условиях пандемии COVID-19.

Определение показаний к проведению инвазивных процедур в условиях пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19)

Мы рекомендуем при определении показаний к проведению инвазивных процедур в условиях пандемии помимо положений, отраженных в текущих национальных и международных нормативных документах (перечень см. выше), руководствоваться, прежде всего, принципами клинической целесообразности, а именно:

а) гемодинамической значимостью аритмического синдрома [2] и

б) возможностью феноменологической оценки риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у конкретного пациента хотя бы электрокардиографическим способом (табл. 1).

Таблица 1. Оценка риска внезапной сердечной смерти у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца (по R. Fogoros, 2006) (адаптировано по [5])

Высокий
1. Фибрилляция желудочков
2. Желудочковая тахикардия
3. АВ-блокада III степени с низкой частотой замещающего ритма
4. Синдром WPW с антероградным проведением по ДАВС на фоне фибрилляции предсердий
Средний
1. Желудочковая эктопия на фоне структурной патологии сердца
2. АВ-блокада II степени
3. АВ-блокада III степени с адекватной частотой замещающего ритма
4. Фибрилляция предсердий
Низкий
1. Предсердная эктопия
2. Желудочковая эктопия без структурной патологии сердца
3. Суправентрикулярные тахикардии
4. АВ-блокада I степени

ДАВС – добавочное атриовентрикулярное соединение; WPW – Вольфа–Паркинсона–Уайта, АВ – атриовентрикулярная.

Нарушения ритма следует считать гемодинамически значимыми и угрожающими жизни больного, если они сопровождаются симптомами, указанными в табл. 2 [2].

1А. Инвазивные процедуры у пациентов, не имеющих клинических и лабораторных признаков коронавирусной инфекции (COVID-19- негативные)

- Пациентам с *высоким и умеренным риском* ВСС [2] в отсутствие клинических и подтвержденных лабораторных признаков коронавирусной инфекции (COVID-19-негативные) следует продолжить оказание специализированной помощи в плановом порядке на основании текущих национальных и международных рекомендаций.
- Пациентам с *низким риском* ВСС в отсутствие клинических и подтвержденных лабораторно признаков коронавирусной инфекции (COVID-19-негативные) проведение специализированного лечения может быть отложено за исключением случаев, характеризующихся неблагоприятным клиническим течением аритмии ввиду ее выраженной гемодинамической значимости.

1Б. Инвазивные процедуры у пациентов с наличием клинических и/или лабораторно подтвержденных признаков коронавирусной инфекции (COVID-19-позитивные)

В случаях подтвержденной коронавирусной инфекции (COVID-19-позитивные) интервенционные процедуры не следует откладывать в следующих случаях:

- В случаях «электрического шторма» у пациента с имплантированным ранее кардиовертером-дефибриллятором, требующим безотлагательного проведения радиочастотной абляции субстрата желудочковой тахикардии;
- В клинических ситуациях, когда гемодинамически значимые суправентрикулярные аритмии (атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий) резистентны к антиаритмической терапии;
- У пациентов с синдромом WPW и указаниями в анамнезе на синкопе, остановку сердечно-сосудистой деятельности вследствие верифицированной тахикардии, фибрилляции желудочков или трепетания желудочков («сердечный арест») и верифицированную фибрилляцию предсердий с антероградным проведением по добавочному АВ-соединению;
- В случаях, когда высоко вероятны нарушения функционирования электродов у пациентов с имплантированными устройствами;
- При необходимости вторичной профилактики ВСС;
- Если показана замена имплантированных устройств пациентам с активированными индикаторами истощения элементов питания (ERI или EOL);
- Имплантация устройств будет жизнесберегающей процедурой у пациентов с АВ-блокадами III степени; II степени, Мобиц 2; с синдромом слабости синусного узла и гемодинамически значимыми проявлениями (см. табл. 2);
- В случае развития эндокардита, резистентного к проводимой антибактериальной терапии, пациенту должна быть выполнена экстракция электродов;

Таблица 2. Критерии гемодинамической значимости аритмического синдрома [2]

• Синкопе/пресинкопе
• Головокружение
• Острая левожелудочковая недостаточность
• Прогрессирование проявлений хронической сердечной недостаточности
• Стенокардия
• Артериальная гипотензия

- при нагноении или формировании пролежня ложа имплантированного устройства.

2А. Особенности подготовки и проведения интервенционных процедур у пациентов, не имеющих клинических и лабораторных признаков коронавирусной инфекции (COVID-19-негативные)

Мероприятия, проведение которых необходимо в период до поступления пациента в клинику

Обязателен опрос пациента или сопровождающего его медперсонала на догоспитальном этапе в телефонном и/или интернет-режиме на наличие респираторных и других симптомов инфекции, лихорадки, возможных контактов пациента с инфицированными лицами до поступления в клинику. Следует учитывать «одомашнивание» инфекции. В связи с этим положение о возможности контактов пациента с инфицированными лицами в ходе зарубежных поездок, чем далее по времени, тем более будет терять свою актуальность.

Обязательное измерение температуры тела у всех пациентов до поступления в клинику.

Мероприятия при поступлении и нахождении пациента в стационаре

Поступление пациента в клинику целесообразно осуществлять в день проведения процедуры.

Диагностический минимум исследований следует выполнять либо перед поступлением пациента в клинику, либо в день проведения интервенционного вмешательства.

Компьютерная томография легких является обязательным исследованием перед поступлением пациента в клинику.

При поступлении больных с выраженными гемодинамическими проявлениями аритмии (см. табл. 2) следует минимизировать маршрутизацию пациента (минуя приемные отделения, кабинеты функциональной диагностики и т. д.) до его попадания в помещение для проведения ургентных процедур (рентгеноперационная, отделение реанимации и интенсивной терапии).

Во время нахождения в клинике необходимо обеспечить пребывание пациентов в одноместных палатах.

Во время нахождения в клинике к перечню процедур высокого риска инфицирования следует отнести интубацию трахеи, проведение чреспищеводной эхокардиографии и чреспищеводного электрофизиологического исследования. Целесообразность проведения последнего в условиях пандемии сомнительна.

Необходимы максимальная координация и алгоритмирование действий медперсонала, направленных как на уменьшение времени ожидания пациентом интервен-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1130

ционной процедуры в отведенных для этих целей зонах ожидания, так и после этой процедуры.

Использование хирургических масок у всех пациентов в период нахождения в клинике является абсолютным требованием.

Целесообразно использование в палатах и операционных ультрафиолетовых облучателей-рециркуляторов по типу ДЕЗАР.

Пребывание пациентов в стационаре после проведенного вмешательства не должно превышать 1–2 сут.

2Б. Особенности подготовки и проведения интервенционных процедур у пациентов с клиническими и/или подтвержденными лабораторно признаками коронавирусной инфекции (COVID-19-позитивные)

- Медицинский персонал, оказывающий помощь пациентам с коронавирусной инфекцией и лицам, у которых подозревается ее наличие, должен быть обеспечен средствами индивидуальной защиты (для работы с микроорганизмами 1–2-й групп патогенности либо их эквивалентами).
- В операционной должен находиться только персонал, имеющий непосредственное отношение к проведению процедуры (минимизация численности медперсонала).
- Дверь в операционную должна быть закрыта на протяжении всего периода проведения манипуляции.
- Необходимо приготовить все медикаменты, расходный материал, инструментарий и оборудование к работе еще до появления пациента в операционной с целью максимального сокращения времени его пребывания в операционной.
- Персоналу запрещается выходить из операционной в зараженной защитной одежде (халат, маска, перчатки и др.) во время процедуры.
- Защитная одежда медицинских работников должна меняться после каждого больного.
- Использованные в ходе процедуры расходные материалы утилизируются в установленном порядке. Дезинфекцию рабочих поверхностей и биологических жидкостей больного следует проводить с использованием дезинфицирующих средств, содержащих хлор.

3. Динамическое наблюдение за пациентами, ранее перенесшими интервенционные вмешательства

Тестирование имплантированных устройств

- Плановые тестирования устройств у пациентов без симптомов COVID-19 следует отложить до нормализации эпидемиологической обстановки в регионе.
- Следует проводить безотлагательное тестирование ранее имплантированных устройств в случае появления симптомов или жалоб пациента, свидетельствующих о возможной дисфункции устройства (синкопе и другие симптомы, свидетельствующие о нарушениях гемодинамики, а также при выявлении признаков диафрагмальной стимуляции и при подозрении на эпизоды неоправданного срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора).

Динамическое наблюдение за пациентами после ранее проведенных катетерных манипуляций

- Плановые визиты пациентов, перенесших катетерные абляции, в отсутствие симптоматики следует отложить до нормализации эпидемиологической обстановки в регионе;
- Пациентам, получающим сочетанное лечение, связанное с назначением в дооперационном или раннем послеоперационном периоде антиаритмической терапии (ААТ), и перенесшим катетерное вмешательство по поводу фибрилляции предсердий, следует продолжить лечение ААТ до нормализации эпидемиологической обстановки в регионе, несмотря на благоприятный клинический вариант течения аритмии в послеоперационном периоде при условии отсутствия побочных эффектов от назначения ААТ;
- Пациентам, получающим сочетанное лечение, связанное с назначением пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в дооперационном или раннем послеоперационном периоде, и перенесшим катетерное вмешательство по поводу фибрилляции предсердий, следует продолжить гипокоагуляционное лечение до нормализации эпидемиологической обстановки в регионе, несмотря на благоприятный клинический вариант течения аритмии в послеоперационном периоде при условии отсутствия побочных эффектов от назначения ПОАК.

4. Первичные консультации

Первичные консультации пациентов следует осуществлять с использованием видео- или иной интернет-связи во избежание непосредственного контакта с больным. Принятие решения о необходимости и сроках проведения интервенционного лечения должно приниматься исходя из оценки риска ВСС и гемодинамической значимости аритмии.

Заключение

Текущая пандемия COVID-19 не является основанием к прекращению оказания специализированной помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца.

В данной ситуации показания к проведению интервенционных вмешательств прежде всего должны быть основаны на гемодинамической значимости аритмического синдрома и определении риска внезапной сердечной смерти в каждом конкретном клиническом случае.

Этот принцип должен быть применим как к пациентам без клинических и/или лабораторно подтвержденных признаков коронавирусной инфекции, так и к пациентам с диагностированной и подтвержденной лабораторным методом инфекцией COVID-19.

Важно минимизировать очное общение с пациентами в период пандемии, воздержаться от плановых осмотров и тестирований до нормализации эпидемиологической обстановки. На первый план выходит необходимость удаленного консультирования и мониторинга пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 24.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 4 of 27.03.2020. Moscow. Av. at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73712452/. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). Москва. Доступно на: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73712452/]
2. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Ardashev A.V., Abdullaev A.A. et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition). -M.: Medpraktika-M; 2018. - 247 p. [Russian: Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Ардашев А.В., Абдуллаев А.А. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). – М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. - 247с]. ISBN 978-5-98803-397-4
3. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047063
4. Torres DRR. Documento de consenso. Gestión de salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. 2020. [Internet] 2020. Available at: https://secardiologia.es/blog/rec-interventional-cardiology/11449-covid-19-documento-de-consenso-gestion-de-salas-de-procedimientos-invasivos-cardiologicos-durante-el-brote-de-coronavirus-covid-19
5. Fogoros R. Electrophysiological Testing. 4-th edition. -Oxford: Blackwell Publishing;2006. - 304 p. ISBN 978-1-4051-0478-4

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1130

Арутюнов Г. П.[1], Козиолова Н. А.[2], Тарловская Е. И.[3], Арутюнов А. Г.[1], Григорьева Н. Ю.[3], Джунусбекова Г. А.[4], Мальчикова С. В.[5], Митьковская Н. П.[6], Орлова Я. А.[7], Петрова М. М.[8], Ребров А. П.[9], Сисакян А. С.[10], Скибицкий В. В.[11], Сугралиев А. Б.[12], Фомин И. В.[3], Чесникова А. И.[13], Шапошник И. И.[14]

[1] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[2] ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

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

[4] Казахский медицинский университет последипломного образования, Алма-Аты, Республика Казахстан

[5] ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

[6] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

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

[8] ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

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

[10] Ереванский Государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

[11] ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия

[12] Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Аты, Республика Казахстан

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

[14] ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови

В статье обсуждаются вопросы патогенеза и лечения COVID-19. Представлены современные данные о нарушениях системы гемостаза у пациентов с COVID-19 и клинические рекомендации по профилактике тромбозов и эмболий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Подробно обсуждено предположение, выдвинутое китайскими врачами, о новом звене в патогенезе COVID-19, а именно, о влиянии вируса SARS-CoV-2 на бета-цепь гемоглобина и формирование комплекса с порфирином, что приводит к вытеснению иона железа. Тем самым гемоглобин лишается возможности осуществлять транспорт кислорода, что усугубляет гипоксию и ухудшает прогноз. В статье представлены данные о правилах безопасности гемотрансфузий на фоне пандемии COVID-19.

Ключевые слова COVID-19; SARS-CoV-2; гемостаз; коагулопатия; гемоглобин; порфирин; гемотрансфузия

Для цитирования Arutyunov G. P., Koziolova N. A., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Grigorieva N. Yu., Dzhunusbekova G. A. et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. Kardiologiia. 2020;60(5):9–19. [Russian: Арутюнов Г. П., Козиолова Н. А., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Григорьева Н. Ю., Джунусбекова Г. А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология. 2020;60(5):9–19.]

Автор для переписки Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaya@mail.ru

Вопросы патогенеза и лечения COVID-19 являются приоритетным направлением исследований в современной клинике внутренних болезней. Скорость, с которой появляются новые данные, возможно, имеющие значение для коррекции лечения или формирования нового представления о болезни, очень высокая. Это требует начинать всестороннее обсуждение результатов исследований практически на уровне появления препринтов. К числу вопросов, вызвавших широкую дискуссию в последние дни, относится предположение, выдвинутое китайскими врачами, о новом звене в патогенезе COVID-19, а именно о влиянии вируса SARS-CoV-2

на бета-цепь гемоглобина и формирование комплекса с порфирином, что приводит к вытеснению иона железа.

Тем самым гемоглобин лишается возможности осуществлять транспорт кислорода, что усугубляет гипоксию и ухудшает прогноз. Не менее остро обсуждается вопрос о профилактике тромбозов и эмболий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

Коагулопатия у пациентов с COVID-19

Согласно представленным данным [1–3], тяжелое течение инфекции COVID-19 обычно осложняется коагулопатией. Опубликованы данные о возможности возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с COVID-19 [4, 5], а также о формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при тяжелом течении инфекции [6, 7]. Синдром ДВС представляет собой наиболее серьезную форму гипокоагуляционной септической коагулопатии и связан с повышенной заболеваемостью, а также смертностью [8].

Считается, что влияние инфекции SARS-CoV-2 на коагуляцию и фибринолиз регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (ИЛ) 1-бета, фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-6 [9, 10]. Дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная инфекцией, приводит к избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции у пациента с инфекцией [7].

Гипоксия, наблюдающаяся при тяжелой пневмонии, является как следствием, так и причиной микротромбоза. Современные данные позволяют считать, что между образованием тромбов и воспалением существует тесная взаимосвязь [11]. Таким образом, коагулопатия может наблюдаться у многих пациентов с тяжелой пневмонией.

Вместе с тем возникает вопрос, есть ли различия в развитии коагулопатии у пациента с пневмонией на фоне COVID-19 и пациента с такой же по тяжести пневмонией, вызванной другой инфекцией. В исследовании S. Yin и соавт. впервые представлены результаты ретроспективного сравнения состояния системы гемостаза и клинических особенностей пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (группа COVID-19) и не-SARS-CoV-2 (группа не COVID-19) [12].

В этом исследовании была оценена эффективность лечения антикоагулянтами пациентов с повышенным уровнем D-димера. В исследование были включены 449 пациентов с COVID и 104 пациента без COVID. При этом 28-дневная смертность в группе COVID была примерно в 2 раза выше, чем в группе без COVID (29,8% против 15,4% соответственно; p=0,003), в группе COVID пациенты были старше (65,1±12,0 года против 58,4±18,0 года соответственно; p<0,001) и имели большее количество тромбоцитов – (215±100) $\times 10^9$/л против (188±98) $\times 10^9$/л (p=0,015) по сравнению с группой без COVID.

Не было выявлено различий по 28-дневной смертности между пациентами, получавшими и не получавшими гепарин в группе COVID (30,3% против 29,7% соответственно; p=0,910), а также в группе без COVID (13,6% против 15,9% соответственно; p=0,798). При стратификации пациентов по уровню D-димера было обнаружено, что в ситуациях, когда уровень D-димера превышал 3,0 мкг/мл (в 6 раз выше верхней границы нормы), смертность пациентов, получающих гепарин, была ниже, чем у лиц, не получающих препарат в группе COVID (32,8% против 52,4% соответственно; p=0,017). Однако в группе пациентов без COVID при стратификации по D-димеру не обнаружено различий по смертности между пациентами, получающими и не получающими гепарин.

У пациентов в группе COVID количество тромбоцитов было значительно выше, чем в группе без COVID. Это, по мнению авторов исследования, может означать более тяжелую реакцию воспаления и больший риск развития гиперкоагуляции в группе COVID. Главный вывод исследования: гепаринотерапия эффективна и, вероятно, показана пациентам с тяжелой формой COVID-19, у которых отмечаются выраженные признаки коагулопатии или значительно повышен уровень D-димера.

Значительно повышенный уровень D-димера у пациентов с COVID-19, по данным большинства авторов [13, 14], был связан с плохим прогнозом у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу полагают, что повышение уровня D-димера в 3–4 раза у пациента с COVID-19 служит самостоятельным показанием к госпитализации [8].

Так, в лекции профессора Ning Tang был представлен ретроспективный анализ лечения 183 пациентов с COVID-19, из которых 21 умер [15]. Сравнительный анализ в 2 группах (летальный исход против выживших) показал, что в группе умерших протромбиновое время – ПВ (15,5 [14,4; 16,3] с против 13,6 [13,0; 14,3] с; p<0,001), уровень D-димера (2,12 [0,77; 5,27] мкг/мл против 0,61 [0,35; 1,29] мкг/мл), уровень продуктов деградации фибриногена (7,6 [4,0; 23,4] мкг/мл против [4,0; 4,3] 4,0 мкг/мл) были достоверно выше, чем в группе выживших.

Динамика показателей гемостаза в процессе развития коагулопатии при COVID-19 [15] выглядит следующим образом: исходно на фоне инфицирования SARS-CoV-2 наблюдается умеренное повышение уровней фибриногена и D-димера, затем по мере нарастания тяжести заболевания и дыхательной недостаточности развивается состояние, которое эксперты называют пре-ДВС-синдром. На этом этапе отмечается значительное повышение (в 3–4 раза) уровня D-димера и увеличение ПВ. В даль-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132

нейшем на фоне «явного» синдрома ДВС значительно удлиняется ПВ и снижается количество тромбоцитов.

Таким образом, в данном исследовании гиперкоагуляция была обнаружена уже на ранних этапах у пациентов с тяжелым в дальнейшем течением инфекции, что указывало на повышенный риск развития синдрома ДВС и системных тромбоэмболий.

В ряде других исследований также показано, что повышенный уровень D-димера и фибриногена, увеличенное ПВ являются особенностями пациентов с тяжелым течением COVID-19 [2, 16, 17].

В связи с этим Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) разработало клинические рекомендации «ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19» [8].

Они предусматривают стратификацию риска коагулопатии у пациентов с COVID-19 на основе простых лабораторных тестов: D-димер, ПВ, количество тромбоцитов, уровень фибриногена (рис. 1). С точки зрения авторов рекомендаций, профилактическая доза низкомолекулярного гепарина (НМГ) должна рассматриваться у ВСЕХ пациентов (включая некритически больных), которые нуждаются в госпитализации в связи с COVID-19 инфекцией, в отсутствие противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее 25×10^9/л).

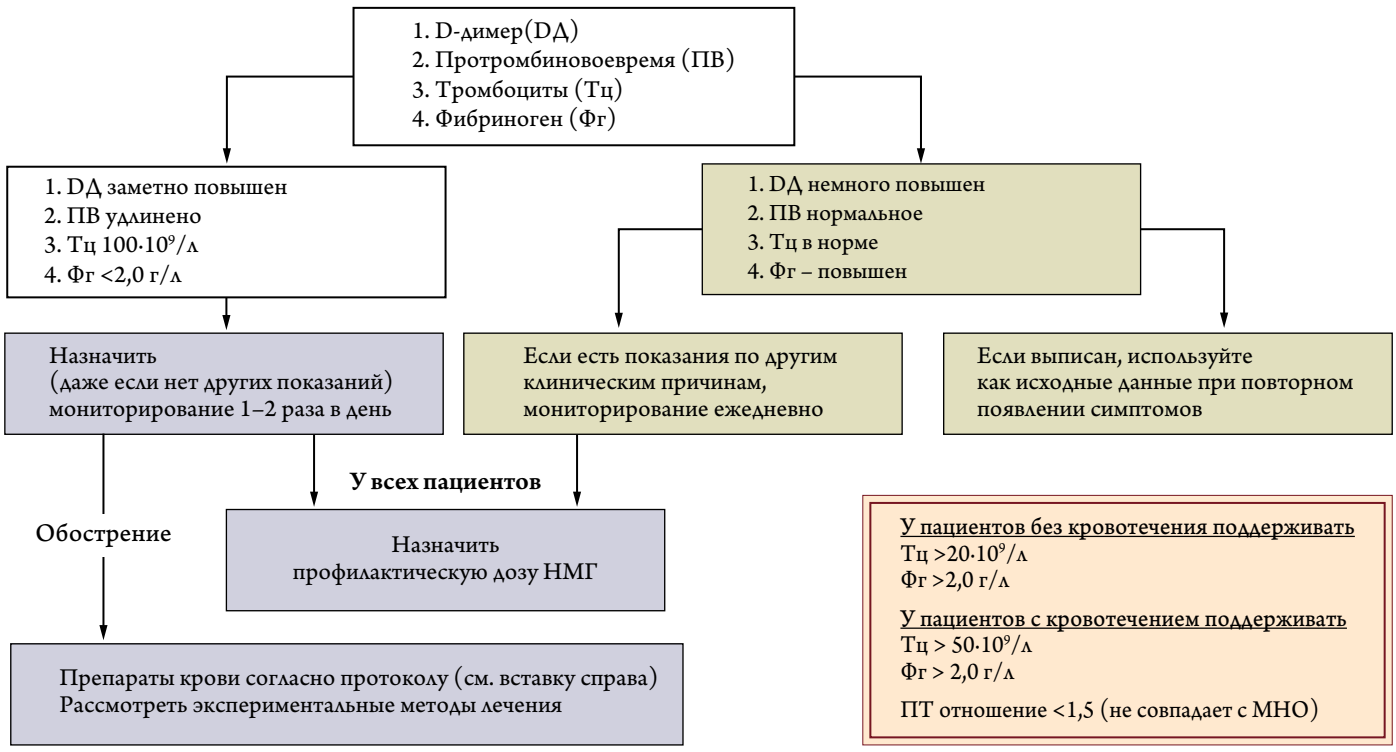
В рекомендациях отмечается, что при COVID-19 кровотечение встречается редко. Если оно все-таки развивается, то лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по купированию кровотечений при септических состояниях.

Указывается также на ряд других методов лечения COVID-19, которые можно считать экспериментальными: применение антитромбина, рекомбинантного тромбомодулина и гидроксихлорохина.

В 5-й версии временных рекомендаций Минздрава РФ по лечению пациентов с COVID-19 на этот счет указано: «Пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития синдрома ДВС и венозной тромбоэмболии. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты НМГ. Критерием для назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня D-димера, ПВ) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК). Диагностические критерии СИК приведены в табл. 1 [18].

Вопросы профилактики тромбозов рассматриваются также в Практическом руководстве по профилактике тромбозов и лечению коагулопатии и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции у пациентов, инфицированных COVID-19, представленном профессором

Рисунок 1. Алгоритм управления коагулопатией при COVID-19 на основе простых лабораторных маркеров (адаптировано по [8])



ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando et al. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14810

Таблица 1. Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК)

Параметр	Оценка, баллы	Диапазон
Тромбоциты (10^9/л)	2	<100
	1	≥100<150
МНО	2	>1,4
	1	>1,2≤1,4
Шкала SOFA	2	≥2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥4

B. Hunt и соавт. на сайте Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу [19]. Авторы предлагают ряд практических рекомендаций:

Рекомендация 1

Риск развития венозной тромбоэмболии должен быть оценен у всех пациентов с COVID-19, поступивших в больницу, и профилактика должна быть предоставлена всем пациентам из группы высокого риска в соответствии с международными рекомендациями по тромбопрофилактике.

Таким образом, фармакологическая тромбопрофилактика должна быть предоставлена всем иммобилизованным и тяжело больным пациентам с COVID-19, если нет противопоказаний. При клиренсе креатинина >30 мл/мин рекомендовано назначить НМГ или фондапаринукс в соответствии с инструкцией к препаратам. При клиренсе креатинина <30 мл/мин рекомендуются профилактические дозы нефракционированного гепарина (НФГ) или уменьшенные профилактические дозы НМГ.

Рекомендация 2

Рассмотреть возможность возникновения легочной тромбоэмболии у пациентов с внезапным ухудшением оксигенации, дыхательной недостаточностью, снижением артериального давления.

Рекомендация 3

Рассмотреть возможность перехода на НМГ у пациентов, принимающих прямые пероральные антикоагулянты или антагонист витамина К (например, варфарин), для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий или предыдущих венозных тромбоэмболиях.

Кроме приведенных рекомендаций в настоящее время обсуждается возможность применения тромболитической терапии при крайне тяжелом течении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [20–22]. Предлагаемый способ лечения основывается на том, что постоянной находкой при ОРДС является осаждение фибрина в дыхательных путях и паренхиме легких наряду с фибрин-тромбоцитарными микротромбами в сосудистой сети легких, что способствует развитию прогрессирующей дыхательной дисфункции. В настоящее время аналогичные патологические данные наблюдались в образцах легких у двух инфицированных пациентов с COVID-19, оперированных по поводу аденокарциномы легких [21]. B. Hunter и соавт. приводят в качестве аргумента мета-анализ 22 исследований по применению тканевого активатора плазминогена (ТАП) на экспериментальной модели ОРДС у мелких и крупных животных [20]. По данным мета-анализа, фибринолитики улучшали функцию легких, облегчали реакцию на воспаление и способствовали снижению смертности. В клиническом исследовании в 2001 г. R.M. Hardaway и соавт. [23] показали, что введение урокиназы или стрептокиназы пациентам с терминальным ОРДС способствовало снижению ожидаемой смертности со 100 до 70% без повышения риска кровотечений. B. Hunter и соавт. высказывают предположение, что введение ТАП может быть полезным для крайне тяжелых пациентов, которые не могут получить доступ к экстракорпоральной оксигенации крови [20]. Планируется провести клиническое исследование с применением введения ТАП 25 мг в течение 2 ч с последующим введением 25 мг в течение последующих 22 ч при дозе, не превышающей 0,9 мг/кг. Предполагается использовать те же самые критерии исключения, которые существуют в настоящее время для лечения инсульта и инфаркта миокарда.

Межлекарственные взаимодействия

Следует учитывать возможность клинически значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов с антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами.

Согласно данным Ливерпульской группы по межлекарственному взаимодействию [24], лопинавир и ритонавир (особенно) являются ингибиторами цитохрома CYP3A, а также белков-транспортеров лекарств, таких как Р-гликопротеин, белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), белок-транспортер OATP1B1. Лопинавир и ритонавир (Л/Р) могут повышать концентрации препаратов, которые метаболизируются CYP3A и транспортируются этими белками. Это может усилить или пролонгировать терапевтические эффекты и нежелательные явления при приеме соответствующих лекарственных препаратов. Хлорохин (ХЛХ) и гидроксихлорохин (ГХЛХ) – умеренные ингибиторы CYP2D6 и Р-гликопротеина, в связи с чем требуется осторожность при сочетанном приеме с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, метаболизируемыми или транспортируемыми этими системами.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132

При сочетанном применении Л/Р с ривароксабаном, апиксабаном и, в меньшей степени, с эдоксабаном происходит значимое повышение концентрации антикоагулянтов. При сочетанном приеме Л/Р с дабигатраном и варфарином возможно снижение концентрации препаратов в крови. При этом надо учесть, что контроль МНО у пациентов с тяжелым течением COVID-19 будет затруднен в связи с увеличением этого параметра из-за развития коагулопатии [19].

При сочетанном приеме ХЛХ или ГХЛХ с дабигатраном и эдоксабаном, в меньшей степени с ривароксабаном и апиксабаном, происходит повышение концентрации антикоагулянтов. ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию варфарина.

Важно отметить, что ни Л/Р, ни ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрации в крови таких антикоагулянтов, как эноксапарин, НФГ и фондапаринукс.

У пациентов, нуждающихся в антиагрегантной терапии, может применяться ацетилсалициловая кислота (АСК), концентрация которой не меняется в плазме крови при сочетанном приеме с Л/Р, ХЛХ, ГХЛХ. При необходимости назначения ингибитора P2Y12 препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при сочетанном приеме с противовирусными препаратами. При сочетанном приеме Л/Р с клопидогрелом происходит значимое снижение концентрации активного метаболита клопидогрела, тогда как ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию метаболита клопидогрела. Л/Р способствуют значимому повышению концентрации тикагрелора, ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию этого препарата. Л/Р, ХЛХ и ГХЛ не влияют на концентрацию стрептокиназы.

Эксперты рекомендуют

1. Одним из осложнений инфекции COVID-19 является развитие коагулопатии с возникновением тромбозов в крупных и мелких сосудах (причем не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени) и возможным формированием синдрома ДВС.
2. Тромбозы на различных уровнях, в том числе в микроциркуляторном русле, приводят к поражениям многих органов и развитию полиорганной недостаточности.
3. Рекомендуется мониторировать состояние системы гемостаза у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, а также проводить профилактику тромботических осложнений с помощью НМГ, НФГ и фондапаринукса.
4. Рекомендуется перевод пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, в том числе варфарин, из-за лекарственных взаимодействий с Л/Р, ХЛХ и ГХЛХ на парентеральные антикоагулянты (НМГ, НФГ, фондапаринукс).
5. Пациенты, получающие АСК, могут продолжить прием препарата на фоне противовирусной терапии. Для пациентов, нуждающихся в двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, оптимальной комбинацией является АСК + прасугрел.
6. При развитии тромботических осложнений проводят лечение согласно клиническим рекомендациям (ТЭЛА, системные тромбозы и эмболии, синдром ДВС).

COVID-19 и гемотрансфузии

Существует ли риск передачи коронавирусов при гемотрансфузии? В период эпидемии SARS-CoV-2 моделирование рисков, связанных с гемотрансфузией, целесообразно осуществлять на основе данных эпидемии, вызванной SARS-CoV-2 в 2002–2003 гг., поскольку SARS-CoV-2 на 79,8% идентичен SARS-CoV-2 [25].

Исследования плазмы пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [26–29], MERS-CoV [30] или SARS-CoV-2 [2], показали, что вирусная РНК может быть обнаружена в плазме или сыворотке крови, как во время острой фазы заболевания, так и в последующие периоды. Важно помнить, что обнаружение вирусной РНК с помощью ПЦР не эквивалентно обнаружению вируса; кроме того, ВОЗ в 2003 г. зафиксировала отсутствие случаев инфицирования пациентов SARS-CoV-2 в ходе переливания крови. Тем не менее теоретически существует риск передачи коронавируса SARS-CoV-2 при переливании крови [31].

На возможный (теоретический) риск передачи вируса атипичной пневмонии при переливании крови указывают в своих документах по безопасности переливания крови ВОЗ [31] и FDA [32], рекомендуя соблюдать меры предосторожности в районах, где зафиксирована эпидемия, и осуществлять донорство, сдвигая сроки забора крови на более поздний безопасный период.

Исследования сыворотки крови и форменных элементов крови больных, инфицированных SARS-CoV-2, позволили установить, что в лимфоцитах концентрация РНК SARS-CoV-2 гораздо выше, чем в плазме, как в остром периоде, так и в период выздоровления [33].

Впоследствии было доказано, что SARS-CoV-2 может не только инфицировать лимфоциты, но и воспроизводиться в них [34–36]. Эти результаты подтвердили потенциальный риск передачи инфекции через препараты крови с высокими концентрациями донорских лимфоцитов (стволовые клетки периферической крови, костный мозг, концентраты гранулоцитов). С 2003 г. сложилась парадоксальная ситуация: с одной стороны, есть доказательства, что SARS-CoV-2 действительно существовал в плазме или лимфоцитах пациентов с SARS, с другой стороны, ни одна страна и ни одна профессиональная организация, включая ВОЗ [31] и Американскую ассоциацию банков крови (AABB), не рекомендовали проводить скрининг

доноров на наличие РНК SARS-CoV-2 в плазме крови. Такое решение во многом основано на следующих фактах: исследования, в которых проводился скрининг донорской крови на РНК SARS-CoV-2 в 2003 г., не выявили положительных результатов [37]; вирусная нагрузка при переливании плазмы низкая [38–40]; случаев трансфузионной передачи инфекции не зарегистрировано [31].

Публикаций, посвященных анализу безопасности гемотрансфузии в период нынешней эпидемии, крайне мало. Исследование плазмы крови у 41 пациента, инфицированного SARS-CoV-2 в г. Ухань (КНР), показало, что вирусная РНК была обнаружена у 6 (15%) пациентов, при этом среднее пороговое значение цикла ПЦР было 35,1 (95% доверительный интервал от 34,7 до 35,1), что указывает на очень низкую концентрацию РНК. Не было различий по уровню вирусной РНК между пациентами, нуждавшимися в лечении в условиях отделения интенсивной терапии, и пациентами с легким течением болезни. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) [41] и AABB [42] считают целесообразным отсрочку донорства крови и клеток крови на срок 21 день после возможного контакта с пациентом с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 или любым лицом, вернувшимся из г. Ухань (КНР) [41].

Исходя из того, что:

1) вирусная РНК в плазме или сыворотке может быть обнаружена у пациентов с COVID-19 не сразу, а на 2-й или 3-й день после появления симптомов;
2) выявлены пациенты без лихорадки и бессимптомные носители, что увеличивает вероятность донорства у этой категории пациентов;
3) нет данных о вирусной нагрузке в плазме, сыворотке или лимфоцитах среди людей в инкубационном периоде, следует провести исследования для оценки риска и вероятности трансфузионной передачи SARS-CoV-2 по сравнению с другими коронавирусами.

В настоящее время следование мерам по отсрочке донорства остается главным профилактическим мероприятием. Получение результатов исследований скрининга на РНК SARS-CoV-2, тестирования на антитела к вирусу у большого количества инфицированных и носителей инфекции позволит принять обоснованные рекомендации.

В настоящее время в КНР проводятся следующие профилактические мероприятия по снижению риска передачи инфекции при гемотрансфузии: измерение температуры тела перед сдачей крови; анкетный опрос потенциального донора о наличии специфических для инфекции SARS-CoV-2 симптомов у него и его родственников, а также маршруты передвижения членов семьи за прошедшие 28 дней; анализ состояния донора и членов его семьи после сдачи крови на наличие или отсутствие у них специфических симптомов; уничтожение донорской крови от инфицированных доноров [43].

Следует признать, что в настоящее время, в период эпидемии SARS-CoV-2, эффективность этих мер, опробованных во время эпидемии SARS-CoV-2, MERS-CoV, остается неуточненной. Решая возникшую проблему, Уханьский центр крови и все станции переливания крови в провинции Хубэй начали с 10 февраля 2020 г. определять РНК SARS-CoV-2 в плазме крови доноров.

Эксперты рекомендуют

Целесообразно до получения результатов новых исследований следовать профилактическим мерам, рекомендованным Европейским центром профилактики и контроля заболеваний, AABB и Китайским обществом по переливанию крови [41–43].

COVID-19 и нарушение транспорта газов крови: миф или реальность?

Новая коронавирусная пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является инфекционной острой респираторной инфекцией, характеризующейся высокой распространенностью и смертностью [44].

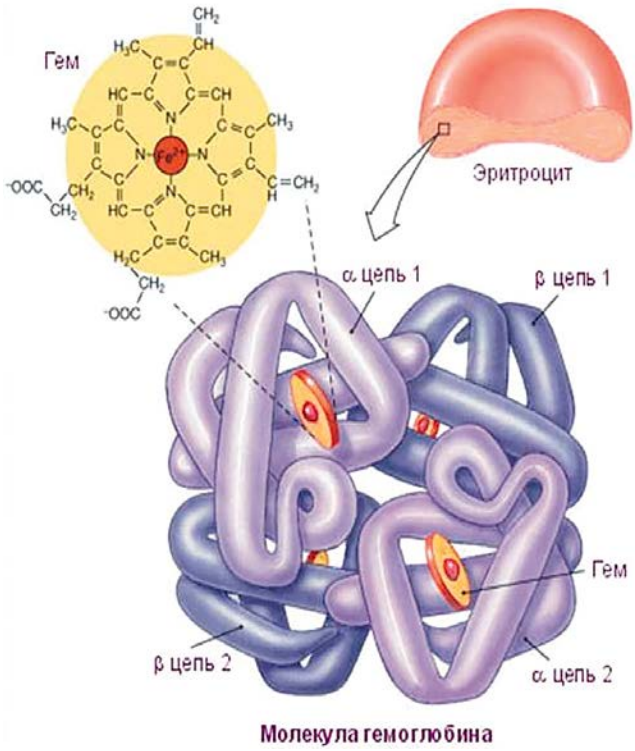
Для поиска и создания эффективных методов лечения инфекции COVID-19 стремительными темпами идет изучение механизмов повреждения и нарушения функций легочной ткани [45]. Наиболее известной гипотезой взаимодействия вируса SARS-CoV-2 преимущественно с альвеолярными эпителиальными клетками является его связь с рецептором ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2) для облегчения проникновения вируса в клетки-мишени. Дополнительным механизмом действия вируса SARS-CoV-2, вызывающего респираторную дисфункцию и гипоксемию, ряд ученых считают «цитокиновый шторм», который развивается в ответ на дисбаланс реакции Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов [46].

Ученые W. Liu и H. Li 7 апреля 2020 г. представили для обсуждения новую гипотезу влияния возбудителя коронавируса SARS-CoV-2 на структуру и функции легочной ткани, что приводит к развитию «особой» пневмонии, определяемой при компьютерной томографии высокого разрешения как появление феномена «матового стекла» [47]. Авторы предполагают, что вирус SARS-CoV-2 повреждает важный транспортный белок человека – гемоглобин, что приводит к нарушению транспортировки кислорода как к легким, так и к другим органам и тканям.

Гемоглобин представляет собой белок, включающий 4 полипептидные цепи – альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2 (глобин), каждая из которых связана с небелковой частью – гемом (рис. 2) [48]. Гем – это комплекс двухвалентного железа с полициклическим органическим веще-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132

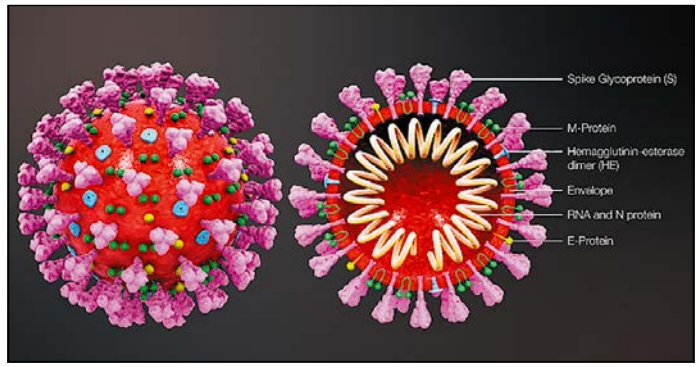
Рисунок 2. Структура гемоглобина и гема (адаптировано по [50])



ством порфирином. Порфирины широко представлены в живой и неживой природе, так как входят в состав сырой нефти, хлорофилла, цитохрома С, цитохрома Р450. Фермент феррохелатаза встраивает Fe^{2+} в молекулу протопорфирина и образует гем. Источником железа для синтеза гема служит ферритин. Таким образом, порфирин, в центре которого находится Fe^{2+}, называется гемом. Гем обеспечивает связывание (миоглобин, гемоглобин) и транспорт (гемоглобин) O_2: 1 молекула гемоглобина может нести до 4 молекул O_2, 1 г гемоглобина – 1,34 мл O_2. Порфирин является предшественником гема. Порфирин деградирует в билирубин и выводится с желчью, а железо в молекуле может быть повторно использовано организмом [49]. Гем соединяется с белковой субъединицей через остаток гистидина координационной связью железа и через гидрофобные связи пиррольных колец и гидрофобных аминокислот. Гем располагается как бы в кармане своей цепи и формируется гем-содержащий протомер. Гем нерастворим в воде, взаимодействует с транспортными белками, связывающими его, чтобы сформировать комплекс и транспортироваться в печень.

Применение таких методов, как анализ консервативных последовательностей в домене РНК вируса, белковое моделирование, осуществленное на основе расшифрованного генома вируса, и молекулярная «стыковка», позволило ученым продемонстрировать, что вирус SARS-CoV-2 воздействует на эритроциты опосредованно с помощью неструктурных белков (ORF1ab, ORF10, ORF3a),

Рисунок 3. Структура вируса SARS-CoV-2 (адаптировано из [53])



которые не являются частью вирусного капсида, кодируемые вирусной РНК, но обеспечивают «стыковку» вируса с клетками – эритроцитами. В прикреплении вируса на эритроцитах и его репликации в них могут также принимать участие поверхностный гликопротеин S и еще один неструктурный белок ORF8 [47].

Известно, что геном SARS-CoV-2 состоит из большого неструктурного полипротеина (ORF1ab), который затем протеолитически расщепляется с образованием 15/16 белков, 4 структурных белков и нескольких вспомогательных (неструктурных) белков (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF7a, ORF8, ORF9, OFR10) [50]. Четыре структурных белка состоят из поверхностного шипообразного гликопротеина S, мембранного белка M, белка оболочки E и белка нуклеокапсида N (рис. 3) [51]. Поверхностный гликопротеин S играет ключевую роль в прикреплении вируса к альвеолоцитам 2-го типа, связываясь с рецептором АПФ2, что нарушает гармонизацию процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах, но не участвует в атаке на эритроцит или минимально внедряется в этот процесс [52].

Идея исследователей W. Liu и H. Li о повреждении гемоглобина вирусом SARS-CoV-2 была основана на предположении о том, что неструктурные белки вируса, связывающие гем, имеют аналогичные консервативные последовательности в РНК, как и гем-связывающие белки крови, внедрение которых в эритроцит приведет к разобщению связей железа и порфирина [47].

Авторы использовали HEME's онлайн-сервер для поиска аналогичных последовательностей доменов РНК неструктурных белков вируса и белков, связывающих гем человека. В итоге было найдено, что 5 вирусных белков (ORF1ab, ORF3a, ORF7a, ORF8 и ORF10) имеют похожие функциональные области доменов, как и в гем-связывающих белках человека. Изучению взаимодействия этих белков с гемоглобином была посвящена дальнейшая работа.

В итоге было определено, что 3 неструктурных белка ORF10, ORF1ab и ORF3a вируса SARS-CoV-2 первыми

атакуют гем гемоглобина человека, разъединяя атомы железа с порфирином.

В дальнейшем было найдено, что неструктурные белки о ORF1ab, ORF7a и ORF8 обладают способностью связываться с порфирином, при этом их связывающая способность отличалась: белок ORF7a имел самую низкую способность, белок ORF8 – самую высокую, белок ORF1ab – среднюю. Это означает, что связывание белка ORF8 с порфирином является наиболее стабильным, белков ORF1ab и ORF7a – нестабильным.

Таким образом, этапность механизма, с помощью которого неструктурные белки вируса SARS-CoV-2 атакуют гем, может быть следующей: белки ORF10, ORF1ab и ORF3a атакуют гем, разобщая атомы железа с порфирином; белки ORF6 и ORF7a транспортируют порфирин для связи его с белком ORF8, образуя стабильный комплекс.

Атака гема в гемоглобине человека неструктурными белками вируса ORF10, ORF1ab и ORF3a происходит следующим образом: белок ORF1ab связывается с альфа-цепью глобина и атакует бета-цепь, вызывая изменения конфигурации в альфа- и бета-цепях; белок ORF3 атакует бета-цепь, обеспечивая разобщение ее с гемом; белок ORF10 быстро прикрепляется к бета-цепи глобина и непосредственно воздействует на атомы железа в геме бета-цепи. В итоге гем разделяется на порфирин и атомы железа.

Разобщение гема вирусами SARS-CoV-2 приведет, как предполагают авторы идеи, к уменьшению концентрации гемоглобина в крови, способного доставлять кислород к тканям и утилизировать углекислый газ. Альвеолоциты наиболее чувствительны к нарушению обмена кислорода и углекислого газа, что вызывает активацию воспалительных реакций, развитие и усугубление респираторного дистресс-синдрома.

Аргументами, подтверждающими выдвинутую гипотезу, могут быть следующие

1. Подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что в клинической практике борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19 было обнаружено у больных значительное увеличение в крови ферритина [1]. Американское общество инфекционных заболеваний 11 апреля 2020 г. опубликовало рекомендации по лечению и тактике ведения больных с COVID-19 инфекцией, в которых увеличение концентрации ферритина в крови более 800 нг/мл в крови (норма 21,0–274,7 нг/мл) расценивается как критерий тяжести коронавирусного поражения легких [53].
2. Ряд ученых отметили, что у больных коронавирусной инфекцией снижается концентрация гемоглобина [1, 53]. По данным N. Chen и соавт., у 51% больных с коронавирусной пневмонией было обнаружено снижение концентрации гемоглобина крови без снижения уровня эритроцитов [1]. Можно предположить, что эритроцит при атаке вирусом SARS-CoV-2 не разрушается, но становится «дефектным» из-за разобщения атомов железа в геме и порфирина.
3. Эффективность хлорохина при коронавирусной инфекции COVID-19, j о которой сообщалось в рекомендациях Centers for Disease Control and Prevention [54], авторами идеи о разрушении вирусом SARS-CoV-2 гема в гемоглобине, была доказана в научном эксперименте [47]. Используя технологию молекулярной «стыковки», ученые показали, что химические компоненты фосфата хлорохина конкурируют с вирусными белками за связь с порфирином, ингибируя структурный гликопротеин E2 и неструктурный белок ORF8. Кроме того, хлорохин может предотвратить атаку неструктурных белков вируса ORF1ab, ORF3a и ORF10 на гем, что препятствует разобщению атомов железа и порфирина. Способность хлорохина связываться с порфирином в 8 раз больше связывающей способности неструктурного белка вируса ORF1ab, на 37% больше связывающей способности неструктурного белка ORF8, в 13 раз больше связывающей способности неструктурного белка ORF7a [55].
4. Высокую инфективность вируса SARS-CoV-2 нельзя объяснить только известной теорией о том, что новый коронавирус связывается с рецептором ACE2 человека через шипы поверхностного гликопротеина S вируса. Есть данные, что эта связывающая способность слабая. В противовес этому гипотеза о связи белков вируса с порфирином при разобщении гема гемоглобина объясняет высокую инфективность вируса тем, что комплекс белки вируса – порфирин способен легко проникать через любые клеточные мембраны за счет того, что этим свойством обладает порфирин, который является представителем класса азотсодержащих полимеров, характеризующихся сильной способностью находить и проникать в клеточные мембраны.
5. Принимая во внимание гипотезу о воздействии белков вируса SARS-CoV-2 на гем гемоглобина и связывании их с порфирином, можно объяснить более высокую частоту заражения мужчин и больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. У мужчин более высокий, чем у женщин, уровень гемоглобина, который является мишенью для белков вируса, следовательно, концентрация патологических комплексов белков вируса и порфирина будет выше, а порфирин откроет дорогу для вируса в любые органы и ткани. При СД 2-го типа пациенты имеют более высокий уровень гликированного гемоглобина, который является дезоксигемоглобином. При этом доказано, что как оксигенированный, так и дезоксигемоглобин подвергаются нападению белков вируса. Предполагается, что за счет

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132

атаки белков вируса на дезоксигемоглобин, концентрация которого повышена у больных СД 2-го типа, у них выше риск заболевания коронавирусной инфекцией [56]. При этом у многих больных течение СД 2-го типа на фоне коронавирусной инфекции характеризуется нарушением углеводного обмена с развитием или прогрессированием гипергликемии.

6. Если считать, что гипотеза об атаке белков вируса на гемоглобин верна, то можно объяснить недостаточный эффект искусственной вентиляции легких при развитии коронавирусной пневмонии.

Факты, которые ставят под сомнение достоверность новой теории, могут быть следующие

1) концентрация эритроцитов и содержание железа в крови у больных новой коронавирусной инфекцией в большинстве представленных работ находится в диапазоне нормальных значений. Поэтому возникает вопрос, каким образом вирусный белок поражает гемоглобин? Если иммунным гемолизом эритроцитов с разрывом их мембран и растворения матрицы, то почему не снижается концентрация эритроцитов и не увеличивается уровень железа в сыворотке? Или атака белков вирусов осуществляется без разрыва клеточных мембран, возможно, с их расширением, внутри эритроцита с выходом в крови патологического комплекса: белки вируса – порфирин? Из-за ограниченных данных невозможно смоделировать, как вирусные белки атакуют гемоглобин «снаружи» или «внутри» эритроцитов;
2) отсутствуют доказательства того, какой иммунный ответ возникает в организме при разобщении белками вируса атомов железа и порфирина в геме? Какие антитела работают против патологического комплекса: белки вируса – порфирин?
3) неясно, почему вирус взаимодействует с порфирином в гемоглобине, не вступает в контакт с другими белками, содержащими похожую химическую структуру, например, с цитохромом в мембране клетки?
4) авторы гипотезы о влиянии белков вируса на гемоглобин в эксперименте показали, что способность противовирусного препарата фавипиравира связываться с белком оболочки вируса E, неструктурными белками ORF7a и ORF1ab выше, чем у порфирина, более чем в 2700, 450 и 1,8 раза соответственно, а это может препятствовать вирусу войти в клетки хозяина и избежать захвата порфирина неструктурными белками вируса. Но в экспериментальной работе M. Wang и соавт. при воздействии на SARS-CoV-2 in vitro было найдено, что при сравнении 7 противовирусных препаратов (рибавирин, пенцикловир, нитазоксанид, нафамостат, хлорохин, ремдесивир, фавипиравир) фавипиравир не проявил достаточную противовирусную активность [57].

Эксперты считают

Выдвижение новой гипотезы о взаимодействии белков вируса SARS-CoV-2 с порфирином в геме гемоглобина требует дальнейшего подтверждения и обсуждения.

Конфликт интересов авторами не заявляется.

Статья поступила 10.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
4. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020;2(2):e200067. DOI: 10.1148/ryct.2020200067
5. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? European Heart Journal. 2020;ehaa254. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254
6. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):687–90. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327
7. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. Annals of Intensive Care. 2019;9(1):19. DOI: 10.1186/s13613-019-0499-6
8. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;jth.14810. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14810
9. Fung S-Y, Yuen K-S, Ye Z-W, Chan C-P, Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):558–70. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644
10. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia - a review. Critical Care Medicine. 2006;34(3):871–7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000201882.23917.B8
11. Evans CE. Hypoxia and HIF activation as a possible link between sepsis and thrombosis. Thrombosis Journal. 2019;17(1):16. DOI: 10.1186/s12959-019-0205-9
12. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease

2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
14. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. Journal of Clinical Investigation. 2020;137244. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1172/JCI137244
15. Ning Tang. Coagulation tests In COVID -19. Av. at: https://academy.isth.org/pdfviewer/web/viewer.html?file=https%3A//academy.isth.org/isth/2020/covid-19/document%3Fc_id%3D290512%26type%3Djournal_article.
16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
17. 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
18. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 5 of 08.04.2020. Moscow. Av. at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf?fbclid=IwAR0PLbz6taMKt4QZy7yXbdnYJFYhkr5pDOkLNFdKo-EyfkoPa-Phy2syXNo. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5 (08.04.2020). Москва. Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf?fbclid=IwAR0PLbz6taMKt4QZy7yXbdnYJFYhkr5pDOkLNFdKo-EyfkoPa-Phy2syXNo]
19. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Av. at: https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf. 2020.
20. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS et al. Is there a role for tissue plasminogen activator as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome?: Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/TA.0000000000002694
21. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2020;15(5):700–4. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
22. Liu C, Ma Y, Su Z, Zhao R, Zhao X, Nie H-G et al. Meta-Analysis of Preclinical Studies of Fibrinolytic Therapy for Acute Lung Injury. Frontiers in Immunology. 2018;9:1898. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01898
23. Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, Williams CH, Vazquez Y, Krause GF. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: a final report on a phase I study. The American Surgeon. 2001;67(4):377–82. PMID: 11308009
24. The Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. 2020. [Internet] Available at: https://www.covid19-druginteractions.org/
25. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfusion Medicine Reviews. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tmrv.2020.02.003
26. Ng EKO, Ng P-C, Hon KLE, Cheng WTF, Hung ECW, Chan KCA et al. Serial Analysis of the Plasma Concentration of SARS Coronavirus RNA in Pediatric Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. Clinical Chemistry. 2003;49(12):2085–8. DOI: 10.1373/clinchem.2003.024588
27. Ng EKO, Hui DS, Chan KCA, Hung ECW, Chiu RWK, Lee N et al. Quantitative Analysis and Prognostic Implication of SARS Coronavirus RNA in the Plasma and Serum of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. Clinical Chemistry. 2003;49(12):1976–80. DOI: 10.1373/clinchem.2003.024125
28. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, Chan PKS, Tam JS, Sung JJY. Detection of SARS Coronavirus in Plasma by Real-Time RT-PCR. New England Journal of Medicine. 2003;349(25):2468–9. DOI: 10.1056/NEJM200312183492522
29. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. New England Journal of Medicine. 2003;348(20):1967–76. DOI: 10.1056/NEJMoa030747
30. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M et al. Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. Clinical Infectious Diseases. 2016;62(4):477–83. DOI: 10.1093/cid/civ951
31. World Health Organization. WHO Recommendations on SARS and Blood Safety. 2003. [Internet] Available at: https://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/
32. FDA. Revised recommendations for the assessment of donor suitability and blood product safety in cases of suspected severe acute respiratory syndrome (SARS) or exposure to SARS: guidance for industry. Av. at: https://www.fda.gov/media/124354/download. 2003.
33. Wang H, Mao Y, Ju L, Zhang J, Liu Z, Zhou X et al. Detection and Monitoring of SARS Coronavirus in the Plasma and Peripheral Blood Lymphocytes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. Clinical Chemistry. 2004;50(7):1237–40. DOI: 10.1373/clinchem.2004.031237
34. Li L, Wo J, Shao J, Zhu H, Wu N, Li M et al. SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients. Journal of Clinical Virology. 2003;28(3):239–44. DOI: 10.1016/S1386-6532(03)00195-1
35. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. Virus Research. 2005;107(1):93–101. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.09.004
36. Law HKW, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus–infected, monocyte-derived human dendritic cells. Blood. 2005;106(7):2366–74. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166
37. Schmidt M, Brixner V, Ruster B, Hourfar MK, Drosten C, Preiser W et al. NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions. Transfusion. 2004;44(4):470–5. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03269.x
38. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip S-M, Lo AC, Lau C-S et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. The Lancet. 2004;363(9422):1699–700. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16255-7
39. Hung IFN, Cheng VCC, Wu AKL, Tang BSF, Chan KH, Chu CM et al. Viral Loads in Clinical Specimens and SARS Manifestations. Emerging Infectious Diseases. 2004;10(9):1550–7. DOI: 10.3201/eid1009.040058
40. Poon TCW, Chan KCA, Ng P-C, Chiu RWK, Ang IL, Tong Y et al. Serial Analysis of Plasma Proteomic Signatures in Pediatric Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome and Correlation with Viral Load. Clinical Chemistry. 2004;50(8):1452–5. DOI: 10.1373/clinchem.2004.035352
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Av. at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumonia-Wuhan-China-22-Jan-2020.pdf. 2020.
42. American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. Av. at: http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf. 2020.
43. Chinese Society of Blood Transfusion. Recommendations on blood collection and supply during the epidemic of novel coronavirus pneu-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132

monia in China, 1st edition [in Chinese]. Av. at: https://www.csbt.org.cn/plus/view.php?aid=16530. 2020.
44. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105955. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
45. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020;526(1):165–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047
46. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we 'Notch' the inflammatory storm? Basic Research in Cardiology. 2020;115(3):31. DOI: 10.1007/s00395-020-0791-5
47. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Av. at: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173/7. 2020.
48. Wikipedia. Cross-sectional model of a coronavirus. Av. at: https://en.wikipedia.org/wiki/Coronavirus#/media/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg.
49. Biochemistry for students. Hemoglobin – the main protein of blood. Av. at: http://biokhimija.ru/hemoglobin/obmen-gemoglobina.html. [Russian: Биохимия для студента. Гемоглобин – основной белок крови. Доступно на: https://biokhimija.ru/hemoglobin/obmen-gemoglobina.html]
50. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105951. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
51. Coronavirus 2019-nCoV and COVID-19. Av. at: https://www.tehpodderzka.ru/2020/02/2019-nCoV.html. 2020. [Russian: Коронавирус 2019-nCoV и COVID-19. Доступно на: https://www.tehpodderzka.ru/2020/02/2019-nCoV.html] [Internet] 2020.
52. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research. 2020;24:91–8. DOI: 10.1016/j.jare.2020.03.005
53. IDSA Practice Guidelines. COVID-19 Guideline. Av. at: https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date_na_dt/DESC/0/+/. 2020.
54. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. [Internet] Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html
55. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105938. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
56. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
57. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. 2020;30(3):269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0

Чилингарян А. Л.[1], Шамоян Р. В.[1, 2], Тунян Л. Г.[1]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна, Ереван, Армения

[2] Ереванский государственный медицинский институт им. М. Гераци, Ереван, Армения

Роль сегментной и продольной глобальной деформации левого желудочка в ранней диагностике острого коронарного синдрома

Цель	Определение роли сегментной (СПД) и общей продольной деформации левого желудочка (ОПД) в ранней диагностике острого коронарного синдрома (ОКС).
Материал и методы	В исследование включены 112 пациентов с подозрением на ОКС без анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте 58±7 лет, поступивших в течение 12 ч от начала жалоб в стационар; 20 здоровых лиц того же пола и возраста составили контрольную группу. Эхокардиография методом отслеживания частиц (speckle tracking) для определения СПД и ОПД проведена при поступлении и при выписке из стационара. Ишемию диагностировали при снижении систолического пика СПД –14% и менее и одновременном постсистолическом укорочении этих сегментов (ПСУ) ≥20%, а также при их начальном удлинении с последующим ПСУ.
Результаты	У 51,8% пациентов наблюдалось снижение СПД с ПСУ одного сегмента и более, у 16,1% имелось начальное систолическое удлинение одного сегмента и более с последующим ПСУ. У 30,3% ОПД была –15,5% и менее, из которых у 82,3% имелись нарушения СПД. ОКС в дальнейшем был диагностирован у 72,3%. Из 76 (67,9%) пациентов с патологическими изменениями СПД ОКС не подтвердился у 4 (5,2%), все они имели низкие значения СПД и высокое ПСУ, и не имели начального систолического сегментного удлинения. Из 9 (8%) пациентов с ложнонегативными значениями СПД у 7 имелось дистальное сужение коронарной артерии, у 2 – в средней части коронарной артерии. У всех пациентов с ОКС и снижением ОПД имелось гемодинамически значимое сужение более одной коронарной артерии. У пациентов с ПСУ и низким ОПД чаще выявлялись стенозы 2 сосудов и более. Чувствительность и специфичность СПД в диагностике острой ишемии составили 88,9 и 84,6% соответственно.
Заключение	Исследование деформации ЛЖ имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике ОКС у пациентов с первым эпизодом ИБС. Наличие ПСУ при одновременном снижении ОПД может указывать на многососудистую ИБС.

Ключевые слова	Острый коронарный синдром; продольная деформация; постсистолическое укорочение сегментов
Для цитирования	Chilingaryan A. L., Shamoyan R. V., Tunyan L. G. Role of Segmental and Global Left Ventricular Strain in Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. Kardiologiia. 2020;60(5):20–24. [Russian: Чилингарян А. Л., Шамоян Р. В., Тунян Л. Г. Роль сегментной и продольной глобальной деформации левого желудочка в ранней диагностике острого коронарного синдрома. Кардиология. 2020;60(5):20–24.]

Автор для переписки	Тунян Лусине Герасимовна. E-mail: lusinet@yahoo.com

Продольная деформация левого желудочка (ДЛЖ), определяемая с помощью тканевой допплерографии и более чувствительного метода отслеживания частиц (speckle tracking), является одним из важнейших компонентов сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Ввиду того что миокардиальные волокна ЛЖ с продольной ориентацией, особенно субэндокардиальные, более чувствительны к патологическим стимулам, снижение ДЛЖ может произойти на более ранних, субклинических этапах заболевания, когда радиальная функция ЛЖ и остальные параметры сократимости находятся в пределах нормы [3, 4]. Наше исследование посвящено определению диагностической способности метода отслеживания частиц при эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с предполагаемым диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) с нормальными показателями электрокардиограммы (ЭКГ), данными традиционной ЭхоКГ и уровнями биомаркеров.

Материал и методы

В исследование включены 112 пациентов (41 женщина) без анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) с подозрением на ОКС, в возрасте 58±7 лет, поступивших в течение 12 ч от начала жалоб в инфарктное отделение Института кардиологии г. Еревана. ОКС был диагностирован врачами скорой помощи с учетом жалоб пациента, наличия факторов риска, семейного анамнеза, изменений комплекса ST–T на ЭКГ; 20 здоровых лиц того же пола и возраста составили контрольную группу. Демографические и клинические показатели пациентов приведены в таблице 1.

Всем пациентам при поступлении проводили ЭКГ, ЭхоКГ с отслеживанием частиц при поступлении и при вы-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n860

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов

Показатель	Пациенты	Контроль	p
Мужчины, %	67	65	нд
Возраст, годы	58±7	56±7	нд
ИМТ, кг/м²	27,4±3,7	26,2±2,4	нд
САД, мм рт. ст.	146±11	128±12	0,04
ДАД, мм рт. ст.	94±5	78±4	0,04
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,3	5,1±1,1	нд
Сахарный диабет, %	21	–	–
ИМЛЖ, г/м²	112,2±18,9	82,3±10,3	0,03
ИКСО, мл/м²	22,1±4,8	22,3±5,1	нд
ИКДО, мл/м²	53,4±9,3	52,8±8,9	нд
Фракция выброса ЛЖ, %	61,4±3,3	60,8±4,1	нд

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ФВ – фракция выброса; нд – недостоверно; M – среднее значение; m – стандартное отклонение. Данные представлены в виде M±m, если не указано другое.

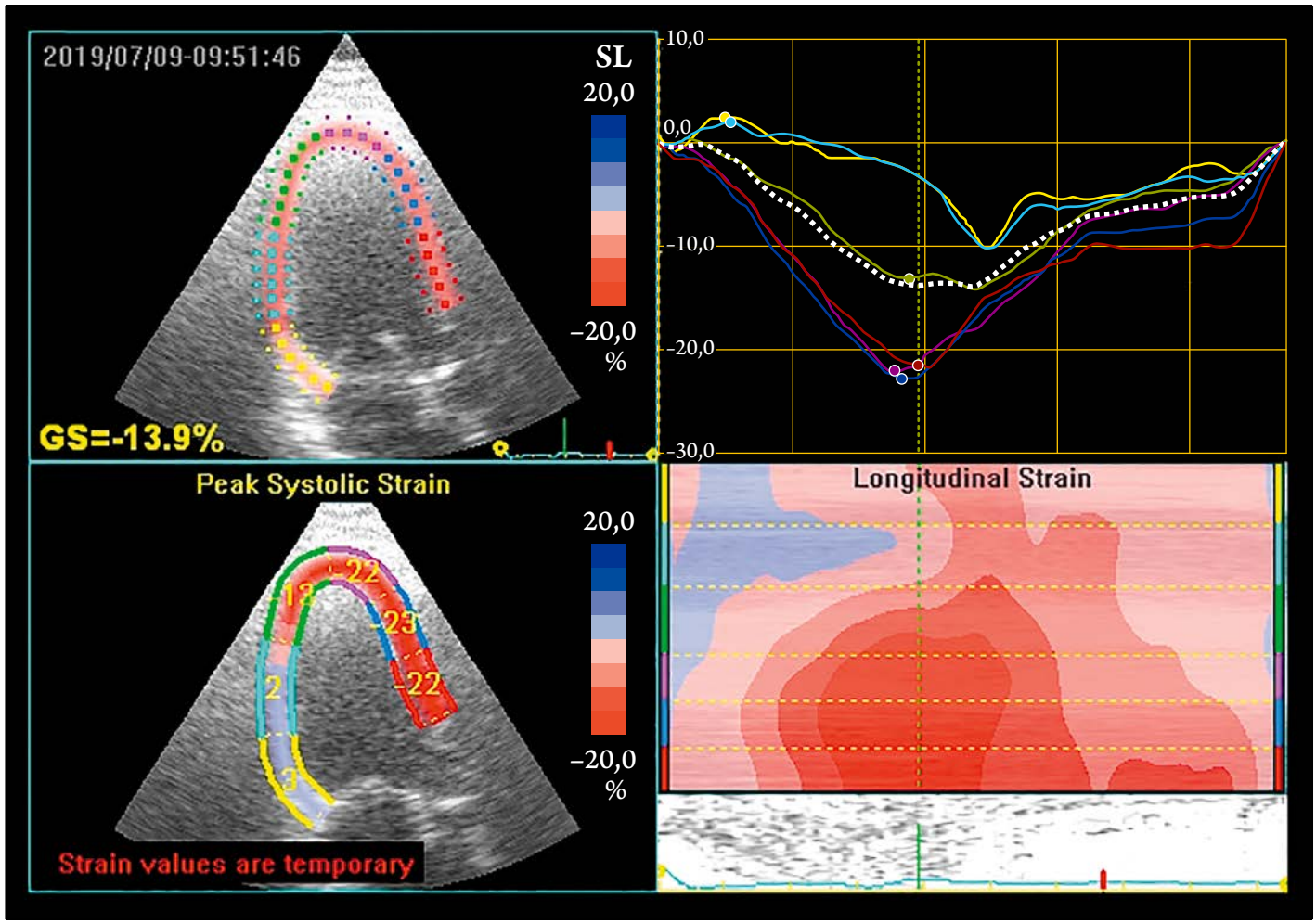
писке, а также анализ крови на тропонин T при поступлении и через каждые 3 ч. ЭхоКГ проводили на аппарате GE Vivid 7 Dimension с датчиками M4S и 3V [5].

Изображения получены и сохранены при задержке дыхания в момент, когда визуализация структур сердца была оптимальной. Видеоизображения и данные допплерографии из 3 последующих циклов сохранены для анализа с использованием пакета программ EchoPack, GE Healthcare. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ автоматически измерялась двухплановым методом по Simpson после обведения эндокарда ЛЖ в 4- и 2-камерной позициях с определением конечного диастолического (КДО) и конечного систолического объемов (КСО) ЛЖ.

Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по методу площадь–длина [5] с последующим вычислением его индекса. Общая и локальная сократимость ЛЖ были оценены по 16-сегментной модели [5].

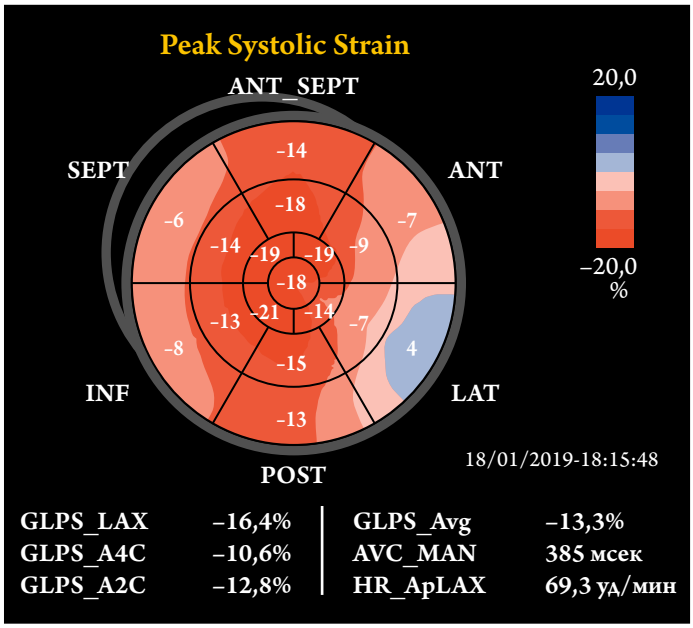
Общую продольную деформацию (ОПД) и сегментную продольную деформацию (СПД) ЛЖ измеряли в ре-

Рисунок 1. Графическое изображение сегментной деформации левого желудочка (адаптировано по [6])



AVC – закрытие аортального клапана; GS – общая деформация сегментов левого желудочка в 3-камерной позиции; правый верхний график отображает постсистолическое укорочение сегментов заднебазального и заднесреднего сегментов с начальным систолическим удлинением.

Рисунок 2. 17-сегментная модель общей систолической деформации левого желудочка (адаптировано по [6])



GLPS_Avg – среднее значение общей продольной деформации левого желудочка на пике систолы.

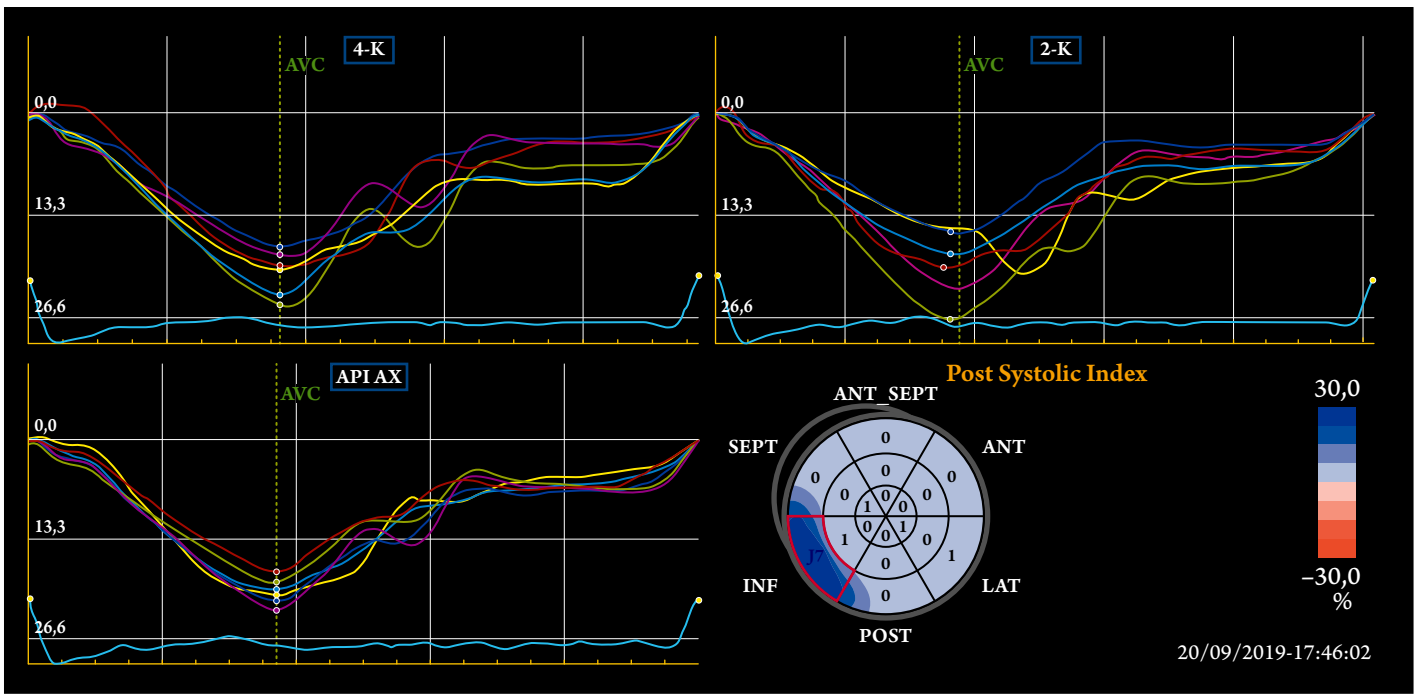
жиме отслеживания частиц после получения и сохранения стандартных апикальных срезов с последующим вычислением ДЛЖ с применением программы EchoPack. Метки были установлены на латеральные и медиальные области основания митрального кольца и верхушку ЛЖ, после чего программа автоматически обводила стенки ЛЖ. При необходимости осуществляли ручную коррекцию, после чего определяли СПД и общую 17-сегментную модель систолической ОПД. Сегменты ЛЖ расценивали как ишемизированные при снижении систолического пика СПД –14% и более и одновременном наличии постсистолического укорочения этих сегментов (ПСУ) ≥20%, а также при наличии их начального удлинения с последующим ПСУ (рис. 1–3) [6].

Начальное систолическое удлинение сегментов как показатель ишемии при наличии ПСУ определяли как положительное значение деформации этих сегментов в первую треть систолы. Внутри- и межисследовательская вариабельность определения ОПД ЛЖ оценена у 10 исследуемых лиц (5 пациентов и 5 здоровых лиц) и составила 4 и 6% соответственно.

Всем пациентам проведена коронарография (КГ) с последующей имплантацией коронарного стента при подтверждении диагноза ОКС.

Статистический анализ проведен с помощью программного пакета SPSS 21.0. Переменные были исследованы для определения нормального распределения и равных отклонений с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные параметры представлены как M±SD, категориальные параметры – как абсолютные значения и проценты. Данные анализированы по параметрическому тесту Стьюдента и непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Различия при $p<0,05$ приняты как статистически значимые. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Местный комитет по этике одобрил протокол исследования, и было получено информированное согласие субъектов.

Рисунок 3. Сегментное вычисление степени постсистолического укорочения сегментов (адаптировано по [6])



Постсистолическое укорочение нижнебазального сегмента левого желудочка 37%.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n860

Результаты

При поступлении у 26 (23,2%) пациентов было зарегистрировано нарушение локальной сократимости. У всех этих пациентов был диагностирован ОКС. Исходные ФВ, ОПД и индекс локальной сократимости, проанализированные после диагностики ОКС, достоверно не различались у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией.

У 58 (51,8%) пациентов было зарегистрировано снижение СПД с ПСУ 1 сегмента и более, у 18 (16,1%) – начальное систолическое удлинение 1 сегмента или более с последующим ПСУ. У 34 (30,3%) пациентов ОПД достигала –15,5 и более, из них у 28 (82,3%) имелись сегментные нарушения ДЛЖ. В контрольной группе ПСУ сегментов было обнаружено у 9 (45%) лиц, однако оно не сопровождалось конечным систолическим снижением СПД и/или начальным систолическим удлинением этих сегментов. ПСУ у лиц контрольной группы было <20%. ОКС был диагностирован на основании подъема уровня тропонина Т до диагностических уровней у 81 (72,3%) пациента.

Из 76 (67,9%) пациентов с патологическими изменениями СПД ОКС не подтвердился у 4 (5,2%), все они имели низкие значения конечной систолической СПД и высокое ПСУ, но не имели начального систолического сегментного удлинения. Из 9 (8%) пациентов с ложноотрицательными значениями СПД у 7 имелось дистальное сужение коронарной артерии, у 2 сужение наблюдалось в средней части коронарной артерии. Проксимального сужения у этих пациентов не наблюдалось. Все пациенты с ОКС и снижением ОПД имели гемодинамически значимое сужение более одной коронарной артерии. Диагностическое значение сегментной ДЛЖ было следующим: чувствительность 88,9%, специфичность 84,6%, прогностическая значимость положительного результата 94,7%, прогностическая значимость отрицательного результата 71%.

Таким образом, ввиду высокой чувствительности и специфичности определение ДЛЖ может быть использовано для быстрой диагностики ОКС сразу после поступления пациентов в блок интенсивной терапии. Пациенты с ПСУ и низкими абсолютными значениями ОПД чаще имели гемодинамически значимые стенозы 2 коронарных артерий и более. У 36 (32%) пациентов с ОКС развился инфаркт миокарда.

Обсуждение

Определение ОПД постепенно становится неотъемлемой частью ЭхоКГ, что обусловлено значительной диагностической и прогностической информативностью этого метода при различных патологических состояниях [7, 8], а также благодаря возможности выявлять доклиническую дисфункцию миокарда не только ЛЖ, но и остальных камер сердца [9, 10].

В выполненных в последние годы исследованиях, посвященных изучению ДЛЖ при ИБС, установлено, что постсистолическое укорочение сегментов ЛЖ, определяемое методом отслеживания частиц, может служить достоверным маркером ишемии в отсутствие других патологических состояний, в частности, блокады левой ножки пучка Гиса или имплантированного водителя ритма [6, 11–15].

По данным нашего исследования, ПСУ >20% одного или двух сегментов, сочетающееся со снижением конечной систолической деформации этих сегментов с возможным их ранним систолическим растяжением, является достоверным признаком ишемии у пациентов с подозрением на ОКС. По нашим данным, ПСУ имеет высокую чувствительность и специфичность, а также высокую прогностическую значимость положительного и отрицательного результатов теста.

ПСУ было выявлено нами и у здоровых лиц контрольной группы, однако его значения были <20%, и у всех этих лиц сегменты с ПСУ имели высокие значения пиков систолической деформации.

Ограничениями нашего исследования являются относительно небольшое число обследуемых пациентов, отсутствие у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, что также могло повлиять на специфичность метода определения ДЛЖ для ранней диагностики ОКС. Потенциальным недостатком исследования является отсутствие в контрольной группе сопоставимого числа лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, что может вносить вклад в наличие более высоких значений деформации.

Заключение

Исследование деформации левого желудочка при подозрении на острый коронарный синдром является информативным методом диагностики с высокой чувствительностью и специфичностью у пациентов с первым эпизодом ишемической болезни сердца. Наличие постсистолического укорочения сегментов при одновременном снижении общей продольной деформации может указывать на многососудистую ишемическую болезнь сердца.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goffinet C, Philips, Jean-Louis V, Philips. Speckle Tracking Echocardiography. European Cardiology Review. 2007;3(1):1–3. DOI: 10.15420/ecr.2007.0.1.1c
2. Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):248–55. [Russian: Никифоров В.С., Никищенкова Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):248–55]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
3. Vdovenko D.V., Libis R.A. Assessment of the functional state of left heart in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):26–30. [Russian: Вдовенко Д.В., Либис Р.А. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):26–30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-26-30
4. Winter R, Jussila R, Nowak J, Brodin L-A. Speckle Tracking Echocardiography is a Sensitive Tool for the Detection of Myocardial Ischemia: A Pilot Study from the Catheterization Laboratory During Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American Society of Echocardiography. 2007;20(8):974–81. DOI: 10.1016/j.echo.2007.01.029
5. 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
6. Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. Heart. 2015;101(7):509–16. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305403
7. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(8):1043–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.012
8. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? European Heart Journal. 2016;37(15):1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529
9. Yuda S, Muranaka A, Miura T. Clinical implications of left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography. Journal of Echocardiography. 2016;14(3):104–12. DOI: 10.1007/s12574-016-0283-7
10. Xu Q, Sun L, Zhou W, Tang Y, Ding Y, Huang J et al. Evaluation of right ventricular myocardial strains by speckle tracking echocardiography after percutaneous device closure of atrial septal defects in children. Echocardiography. 2018;35(8):1183–8. DOI: 10.1111/echo.14006
11. Hwang I-C, Cho G-Y, Yoon YE, Park JJ. Association Between Global Longitudinal Strain and Cardiovascular Events in Patients With Left Bundle Branch Block Assessed Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2018;31(1):52-63.e6. DOI: 10.1016/j.echo.2017.08.016
12. Voigt J. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. Journal of the American Society of Echocardiography. 2003;16(5):415–23. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00111-1
13. Brown MA, Norris RM, Takayama M, White HD. Post-systolic shortening a marker of potential for early recovery of acutely ischaemic myocardium in the dog. Cardiovascular Research. 1987;21(10):703–16. DOI: 10.1093/cvr/21.10.703
14. Claus P, Weidemann F, Dommke C, Bito V, Heinzel FR, D'hooge J et al. Mechanisms of Postsystolic Thickening in Ischemic Myocardium: Mathematical Modelling and Comparison With Experimental Ischemic Substrates. Ultrasound in Medicine & Biology. 2007;33(12):1963–70. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.06.003
15. Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Søgaard P, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Postsystolic Shortening by Speckle Tracking Echocardiography Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in the General Population. Journal of the American Heart Association. 2018;7(6):e008367. DOI: 10.1161/JAHA.117.008367

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n860

Виноградова Н. Г.[1,2], Тюрин А. А.[1], Фомин И. В.[1], Поляков Д. С.[1],
Иванченко Е. Ю.[1], Вайсберг А. Р.[1], Щербинина Е. В.[1], Крылова А. Н.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Н. Новгород, Россия

[2] ГБУЗ НО «ГКБ №38», Н. Новгород, Россия

Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения

Цель

Оценка приверженности пациентов после ОДСН к самоконтролю, медикаментозному и немедикаментозному лечению при наблюдении в специализированном центре лечения ХСН (ЦХСН) или в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование включено 942 пациента с ХСН после ОДСН. Вся выборка пациентов в зависимости от приверженности к наблюдению в ЦХСН была ретроспективно через 2 года распределена на 4 группы: группа 1 – 313 пациентов, которые наблюдались в ЦХСН постоянно в течение 2 лет; группа 2 – 383 пациента, которые после выписки из стационара предпочли наблюдение в поликлиниках по месту жительств; группа 3 – 197 пациентов, которые посещали ЦХСН в течение 1-го года, но затем прекратили наблюдение; группа 4 – 49 пациентов, которые исходно предпочли наблюдение по месту жительства, но через год стали постоянно наблюдаться в ЦХСН. Анализ выполнения рекомендаций проводился по данным амбулаторных карт пациентов, а для пациентов, которые не посещали ЦХСН или нарушали режим посещений – по данным структурированного телефонного звонка. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows.

Результаты

Самоконтроль артериального давления реже осуществляли пациенты групп 2 (72,4%) и 3 (88,3%), чаще – групп 1 (94,6%) и 4 (87,8%) ($p_{1/3}$=0,01, $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/4}$=0,07, $p_{2/4}$=0,02, $p_{2/3}$<0,001, $p_{4/3}$=0,9). Самоконтроль частоты сердечных сокращений выполняли реже пациенты группы 2 (58,1%) в сравнении с группами 1, 3 и 4 (90,7%, 81,7% и 87,8%, $p_{1/3}$=0,003, $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/4}$=0,5, $p_{2/4}$<0,001, $p_{2/3}$<0,001, $p_{4/3}$=0,3). Самоконтроль веса осуществляли реже пациенты группы 2 в сравнении с группами 1, 3 и 4 (78,6%, 67,9% и 72,9%; $p_{1/3}$=0,008, $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/4}$=0,4, $p_{2/4}$=0,002, $p_{2/3}$<0,001, $p_{4/3}$=0,5). Приверженность к диете и ограничению соли в групахп 1 и 4–32,3% и 37,5%, в группах 2 и 3–24,9% и 19,9% ($p_{1/3}$=0,002, $p_{1/2}$=0,03, $p_{1/4}$=0,5, $p_{2/4}$=0,02, $p_{2/3}$=0,2, $p_{4/3}$=0,009). Соблюдению рекомендаций по физической реабилитации были привержены 44,7% пациентов группы 1, что оказалось лучше в сравнении с группами 2, 3 и 4 (8,2%, 21,6% и 9,1%; $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,0003, $p_{1/4}$=0,002, $p_{2/4}$=0,9, $p_{2/3}$=0,0006, $p_{4/3}$=0,2). Низкой оказалась реальная доля пациентов, принимавших ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина к концу второго года наблюдения в группах 2, 3 и 4 (43,2%, 45% и 66,7%) и удовлетворительной в группе 1 (92,4%; $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$<0,001, $p_{1/4}$<0,001, $p_{2/3}$=0,6, $p_{2/4}$=0,05, $p_{3/4}$=0,05). Доля пациентов, принимавших β-адреноблокаторы, была больше в группе 1 (97,2%) в сравнении с группами 2, 3 и 4 (73,2%, 71,1% и 90,5%; $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$<0,001, $p_{1/4}$=0,008, $p_{2/3}$=0,6, $p_{2/4}$=0,1, $p_{3/4}$=0,06). Пациенты группы 1 (96,2%) показали хорошую приверженность к лечению антагонистами минералокортикоидных рецепторов в сравнении с группами 2, 3 и 4 (58,8%, 55,4% и 81,2%; $p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$<0,001, $p_{1/4}$<0,001, $p_{2/3}$=0,5, $p_{2/4}$=0,1, $p_{3/4}$=0,06).

Заключение

Только регулярный контроль кардиолога специализированного ЦХСН обеспечивает достаточную приверженность к самоконтролю, немедикаментозному и медикаментозному лечению ХСН при длительном наблюдении.

Ключевые слова

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности; приверженность; приверженность к лечению; немедикаментозное лечение ХСН; самоконтроль; контроль веса; специализированная медицинская помощь пациентам с ХСН; центр лечения сердечной недостаточности

Для цитирования

Vinogradova N. G., Tiurin A. A., Fomin I. V., Polyakov D. S., Ivanchenko E. Yu., Vaisberg A. R. et al. Patients after acute decompensation of Heart Failure: adherence to self-monitoring and treatment depending on the mode of outpatient monitoring. Kardiologiia. 2020;60(5):25–34. [Russian: Виноградова Н.Г., Тюрин А.А., Фомин И.В., Поляков Д.С., Иванченко Е.Ю., Вайсберг А.Р. и др. Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения. Кардиология. 2020;60(5):25–34]

Автор для переписки

Виноградова Надежда Георгиевна. E-mail: vinogradovang@yandex.ru

Для эффективного лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) большое значение имеет приверженность пациентов к соблюдению рекомендаций врача по немедикаментозному и медикаментозному лечению.

Известно, что риски осложнений и смертности выше у той категории пациентов с ХСН, которые перенесли госпитализацию, связанную с ухудшением течения сердечной недостаточности (СН) [1–4]. По данным литературы, прогноз хуже у тех больных ХСН, которые после выписки из стационара после острой декомпенсации СН (ОДСН) не получали медикаментозной терапии [4–6].

К сожалению, в современной кардиологии существует проблема снижения эффективности лечения пациентов с ХСН на амбулаторном этапе. Так, в исследовании ЭПОХА-ХСН (госпитальный этап) показано, что эффективной терапия ХСН чаще была на стадии стационарного лечения, а на амбулаторном этапе отмечено снижение доз базисных препаратов для лечения ХСН [7–9]. Также в этом исследовании обнаружена низкая частота применения комбинации основных лекарственных средств для лечения ХСН и частое прерывание лечения, что закономерно привело к высоким показателям смертности пациентов с ХСН [8–12].

В зарубежной практике, причем в развитых странах, также зафиксирован феномен отмены базисного лечения ХСН на амбулаторном этапе, поэтому проблема приверженности пациентов с ХСН к лечению широко обсуждается [13–16]. Например, в исследовании PREDICTOR было показано, что через год после постановки диагноза ХСН 14,7% пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и 24,4% пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) не принимают ни одного базисного препарата для лечения ХСН [16].

При анализе назначений у амбулаторных пациентов с ХСН в исследовании ESC-HF Pilot оказалось, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) применялись у 89,2% пациентов, β-адреноблокаторы (ББ) – у 88,9% пациентов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – у 59,3% пациентов [1, 14]. Но частота реального приема базисных препаратов для лечения ХСН среди пациентов исследования ESC-HF Pilot, поступивших в стационар с ОДСН, была значительно ниже и составила: для иАПФ/АРА – 64,3%, ББ – 54,8% и АМКР – 33,9% случаев [14]. Этот факт еще раз доказывает, что проблема отмены базисной терапии на амбулаторном этапе существует, и это закономерно приводит к увеличению риска ОДСН и госпитализации.

Немедикаментозному лечению ХСН уделяется большое внимание, что отражено в европейских и в национальных клинических рекомендациях [17, 18]. Существуют убедительные доказательства, что несоблюдение пациентами рекомендаций по немедикаментозному лечению ХСН увеличивает риски повторной госпитализации и смерти [2, 19–22].

В исследовании, посвященном приверженности пациентов к немедикаментозным методам лечения, получены интересные данные: у пациентов, не приверженных хотя бы к одной из данных рекомендаций (диета, ограничение потребления жидкости, взвешивание, физические упражнения), повышается риск смерти и госпитализации по поводу ХСН на 40% в течение 6 месяцев исследования [23].

Таким образом, обучение пациентов методам самоконтроля, самопомощи и обеспечение приверженности к медикаментозным и немедикаментозным методам лечения является важным звеном управления течением ХСН [24–27]. С этой целью разрабатываются подходы к обеспечению хорошей приверженности пациентов, и одним из таких подходов является создание специализированных клиник лечения ХСН, в которых существует преемственность между стационарным и амбулаторным этапами лечения [28–30].

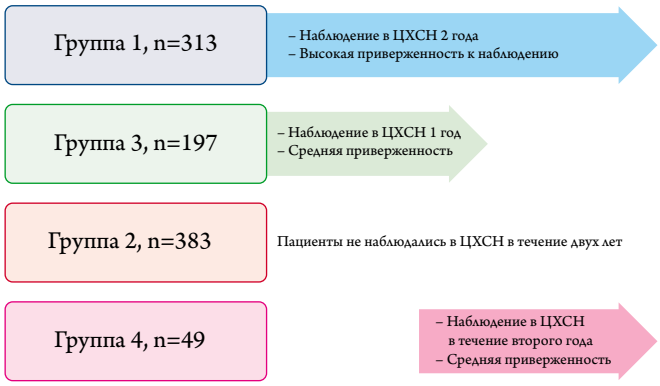
Цель работы: оценка приверженности пациентов с ХСН после декомпенсации к самоконтролю, медикаментозному и немедикаментозному лечению в зависимости от длительности и регулярности наблюдения в специализированном центре лечения ХСН или в амбулаторно-поликлиническом учреждении (АПУ) по месту жительства.

Материалы и методы

В когортное исследование было последовательно включено 942 пациента с ХСН любой этиологии в возрасте 18 лет и старше, которые получали лечение по поводу ОДСН в стационаре Городского центра лечения ХСН (ЦХСН). Все пациенты или лица, ухаживающие за ними, проходили обучение в Школе пациента с ХСН, которая проводилась на основании рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН). Всем пациентам при выписке из стационара был выдан «расширенный» выписной эпикриз с подробными рекомендациями по медикаментозной терапии, самоконтролю, диете, ограничению употребления соли и по физической реабилитации (ФР), которая начиналась на стационарном этапе и продолжалась на амбулаторном под контролем врача ЦХСН только для тех пациентов, которые продолжили наблюдение в ЦХСН. В дальнейшем пациенты наблюдались амбулаторно в ЦХСН или в АПУ города в зависимости от их решения продолжить наблюдение в ЦХСН или нет. Период наблюдения за пациентами составил 2 года. Наблюдение в АПУ проводилось по месту жительства в соответствии с регламентом учреждений. Пациенты, которые отказались от наблюдения в ЦХСН, контролировались медицинской сестрой ЦХСН при помощи структурированных телефонных звонков не реже одного раза в 1–3 меся-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1022

Рисунок 1. Распределение пациентов с ХСН на группы в зависимости от приверженности к наблюдению в ЦХСН



ца. Наблюдение в ЦХСН включало в себя комбинацию консультаций врача кардиолога и телефонную поддержку 1 раз в месяц, которую осуществляла медицинская сестра ЦХСН. Режим консультаций кардиолога для каждого пациента устанавливался индивидуально в зависимости от тяжести состояния, но не реже 1 раза в 3 месяца при стабильном течении ХСН. При необходимости пациенты имели неограниченное число повторных дополнительных визитов к кардиологу в течение всего периода наблюдения. В течение двух лет исследования было восемь обязательных визитов. В случае, если пациенты пропускали очередной прием или совсем отказывались от наблюдения в ЦХСН, они находились под контролем медицинской сестры ЦХСН с помощью структурированного телефонного контакта.

Через 2 года наблюдения нами ретроспективно проанализирована приверженность пациентов к наблюдению в ЦХСН на основании числа и периодичности консультаций в ЦХСН. При посещении не менее 4 раз в год и сохранении приверженности к наблюдению на протяжении всего периода исследования приверженность пациента к наблюдению в ЦХСН считалась высокой. При наблюдении только в течение первого или в течение второго года исследования приверженность считалась средней, а при на наблюдении в течение двух лет только по месту жительства – низкой.

Вся выборка пациентов в зависимости от приверженности к наблюдению в ЦХСН была ретроспективно распределена на 4 группы: в группу 1 мы включили 313 пациентов, которые наблюдались в ЦХСН постоянно в течение двух лет и выполнили необходимый минимум консультаций; в группу 2 включено 383 пациента, которые после выписки из стационара никогда не наблюдались в ЦХСН, т. к. предпочли наблюдение в АПУ по месту жительства; группа 3 состояла из 197 пациентов, которые посещали ЦХСН в течение первого года исследования, но затем прекратили наблюдение и в течение второго года наблюдались по месту жительства; а группа 4 состояла из 49 пациентов, которые при включении в исследование предпочли наблюдение в АПУ по месту жительства, но через год стали постоянно наблюдаться в ЦХСН и посещали кардиолога в течение второго года (рис. 1).

Анализ выполнения рекомендаций по лечению проводился по данным амбулаторных карт пациентов, т. к. на каждом приеме в ЦХСН врачом анализировалась приверженность пациентов и все данные вносились в амбулаторную карту пациента с ХСН. Но для пациентов, которые не посещали ЦХСН или нарушали режим посещений, для определения приверженности использовался структурированный телефонный звонок. Протокол структурированного телефонного звонка включал в себя вопросы для контроля выполнения рекомендаций по самоконтролю, медикаментозному и немедикаментозному лечению ХСН. Нами анализировались отказы от приема назначенных медикаментов, истинная частота приема базисных лекарственных средств для лечения ХСН и частота соблюдения рекомендаций по немедикаментозному лечению ХСН.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 7.0 для Windows. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M, σ) при параметрическом распределении выборки. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а для анализа различий частот использовался критерий χ^2. Для проверки гипотезы нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался тест Манна–Уитни, и при анализе парных выборок для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона. При множественных сравнениях применялся метод Беньямини–Хохберга. При сравнении групп для оценки интенсивности эффекта независимой переменной – предиктора на зависимую переменную – отклик определялся показатель отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для него. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Результаты сравнения приведены для статистически значимых различий.

Результаты

Исходные клинические параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1. Пациенты группы 2 оказались старше, чем пациенты группы 1. Во всех группах было больше женщин (табл. 1). При распределении пациентов по исходной ФВ левого желудочка (ЛЖ) в группе 1 оказалось меньше пациентов с СНсФВ, чем в группах 2 и 3, но больше с СНпФВ, чем в группе 3. По доле пациентов с СНнФВ исследуемые группы не различались. При распределении пациентов по функциональному классу (ФК) ХСН оказалось, что II и III ФК ХСН превалируют во всех исследуемых группах (рис. 2).

Дополнительно в каждой из групп были сформированы подгруппы в зависимости от исходного ФК: I–II ФК и III–IV ФК ХСН. Доли пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН были сопоставимы в группах 1, 2 и 4. Обращает внимание, что в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2 было больше пациентов с исходным I–II ФК ХСН. При сравнении пациентов по исходному среднему значению показателя теста с 6-мин ходьбой (Т6МХ) оказалось, что в группе 2 этот показатель был ниже, чем группах 1 и 3, что также соответствует распределению по исходному ФК ХСН (табл. 1).

Исходное количество баллов по Шкале оценки клинического состояния оказалось выше в группе 2, что отражало клиническую тяжесть состояния пациентов на момент выписки из стационара после ОДСН (табл. 1).

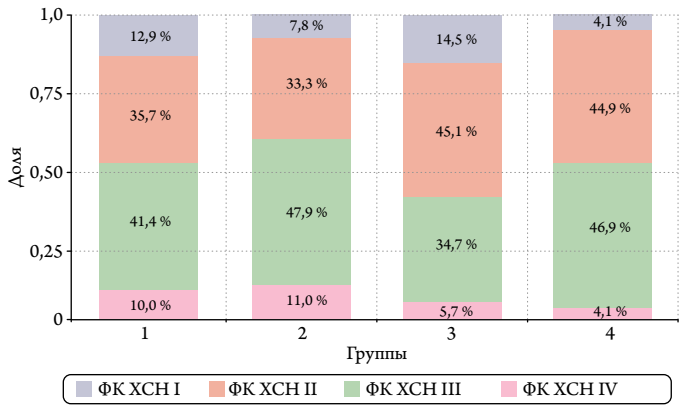
Этиологические факторы ХСН и коморбидность пациентов представлена в таблице 1. Около четверти пациентов имели инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, а около половины – фибрилляцию (ФП). Доля пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2 была высокой, а ее исходное среднее значение оказалось ниже в группе 2 в сравнении с группами 1 и 3.

С помощью указанных выше методов мы определили приверженность пациентов исследуемых групп к самоконтролю основных гемодинамических показателей и веса, немедикаментозным и медикаментозным методам лечения ХСН через два года наблюдения. Расчет произведен с учетом числа пациентов, оставшихся в живых к концу второго года наблюдения: 278 в группе 1, 259 в группе 2, 179 и 45 в группах 3 и 4 соответственно.

Данные о приверженности к самоконтролю и немедикаментозным методам лечения приведены на рисунках 3 и 4.

Самоконтроль артериального давления (АД) в домашних условиях чаще осуществляли пациенты группы 1 в сравнении с пациентами групп 2 и 3. А в группах 3 и 4 приверженность к самоконтролю АД оказалась лучше, чем в группе 2 ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,01, $p_{1/4}$=0,07, $p_{2/4}$=0,02, $p_{2/3}$<0,001, $p_{4/3}$=0,9). Самоконтроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) выполняли реже пациенты в группе 2 в сравнении со всеми остальными группами, а в группе 1 самоконтроль ЧСС пациенты выполняли чаще ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,003, $p_{1/4}$=0,5, $p_{2/4}$<0,001, $p_{2/3}$<0,001, $p_{4/3}$=0,3) (рис. 3).

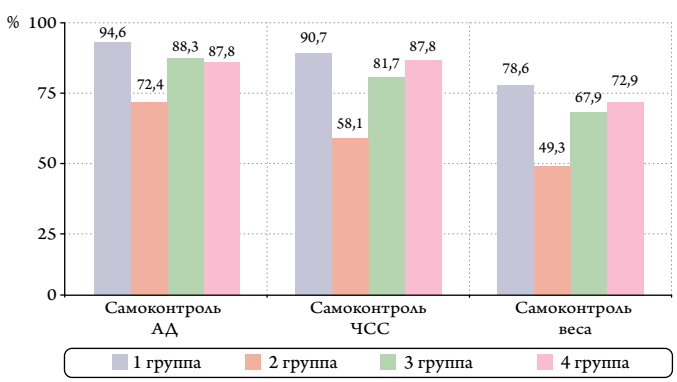
Рисунок 2. Распределение пациентов исследуемых групп по ФК ХСН



Очень важным для управления ХСН является самоконтроль веса в домашних условиях, который осуществляли значительно реже пациенты группы 2 в сравнении с другими группами. Лучшую приверженность к самоконтролю веса показали пациенты групп 1 и 4 ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,008, $p_{1/4}$=0,4, $p_{2/4}$=0,002, $p_{2/3}$<0,001, $p_{4/3}$=0,5) (рис. 3).

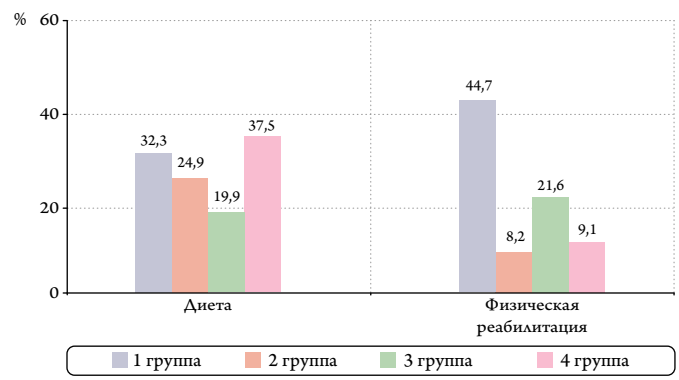
К немедикаментозным методам лечения ХСН относились: ограничение потребления соли, соблюдение диеты и выполнение рекомендаций по ФР в амбулаторных условиях. Мы оценили приверженность к соблюдению этих рекомендаций через два года наблюдения. Лучшую приверженность к диете и ограничению соли показали пациенты групп 1 и 4, худшие результаты оказались у пациентов групп 2 и 3 ($p_{1/2}$=0,03, $p_{1/3}$=0,002, $p_{1/4}$=0,5, $p_{2/4}$=0,02, $p_{2/3}$=0,2, $p_{4/3}$=0,009). Соблюдению рекомендаций по ФР были привержены менее половины пациентов группы 1, но даже это

Рисунок 3. Приверженность к самоконтролю АД, ЧСС* и веса в исследуемых группах



*АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рисунок 4. Приверженность к немедикаментозным методам лечения ХСН в исследуемых группах



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1022

Таблица 1. Исходные клинические параметры пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1, n=313	Группа 2, n=383	Группа 3, n=197	Группа 4, n=49
Возраст, лет	69,6+9,9	71,8+11	70,1+10,9	71,6+8,3
*p=	$p_{1/2}$=0,006, $p_{1/3}$=0,7, $p_{1/4}$=0,14, $p_{2/3}$=0,06, $p_{2/4}$=0,8, $p_{3/4}$=0,3			
Пол муж./жен., %	43,8/56,2	40,7/59,3	41,1/58,9	44,9/55,1
*p=	$p_{1/2}$=0,4, $p_{1/3}$=0,6, $p_{1/4}$=0,9, $p_{2/3}$=0,9, $p_{2/4}$=0,6, $p_{3/4}$=0,6			
СНсФВ, %	64,5	73	74,6	69,6
*p=	$p_{1/2}$=0,02, $p_{1/3}$=0,02, $p_{1/4}$=0,5, $p_{2/3}$=0,7, $p_{2/4}$=0,6, $p_{3/4}$=0,5			
СНпФВ, %	22,1	17,7	11,3	21,7
*p=	$p_{1/2}$=0,2, $p_{1/3}$=0,003, $p_{1/4}$=0,96, $p_{2/3}$=0,055, $p_{2/4}$=0,5, $p_{3/4}$=0,06			
СНнФВ, %	13,4	9,3	14,1	8,7
*p=	$p_{1/2}$=0,1, $p_{1/3}$=0,8, $p_{1/4}$=0,4, $p_{2/3}$=0,1, $p_{2/4}$=0,9, $p_{3/4}$=0,3			
I–II/III–IV ФК ХСН, %	48,6/51,4	41,1/58,9	59,6/40,4	49/51
*p=	$p_{1/2}$=0,052, $p_{1/3}$=0,02, $p_{1/4}$=0,96, $p_{2/3}$<0,001, $p_{2/4}$=0,3, $p_{3/4}$=0,2			
Исходный Т6МХ, м	302,6+109,6	276,5+103,1	302,7+103,0	287,8+83,7
*p=	$p_{1/2}$=0,01, $p_{1/3}$=0,99, $p_{1/4}$=0,4, $p_{2/3}$=0,03, $p_{2/4}$=0,5, $p_{3/4}$=0,4			
ШОКС, балл	3 (2;4)	4 (2;5)	3 (2;4)	3 (2;4,5)
*p=	$p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,45, $p_{1/4}$=0,7, $p_{2/3}$<0,001, $p_{2/4}$=0,02, $p_{3/4}$=0,4			
Исходно САД, мм рт. ст.	135+24	138+25	136+24	140+25
*p=	$p_{1/2}$=0,2, $p_{1/3}$=0,7, $p_{1/4}$=0,3, $p_{2/3}$=0,5, $p_{2/4}$=0,6, $p_{3/4}$=0,4			
Исходно ДАД, мм рт. ст.	77+12	79+13	78+13	79+12
*p=	$p_{1/2}$=0,07, $p_{1/3}$=0,6, $p_{1/4}$=0,3, $p_{2/3}$=0,3, $p_{2/4}$=0,99, $p_{3/4}$=0,5			
Исходно ЧСС, уд/мин	76+16	79+18	76+15	74+14
*p=	$p_{1/2}$=0,09, $p_{1/3}$=0,8, $p_{1/4}$=0,4, $p_{2/3}$=0,07, $p_{2/4}$=0,054, $p_{3/4}$=0,5			
АГ в анамнезе, %	95,5	93,7	92,9	93,9
*p=	$p_{1/2}$=0,3, $p_{1/3}$=0,2, $p_{1/4}$=0,6, $p_{2/3}$=0,7, $p_{2/4}$=0,95, $p_{3/4}$=0,8			
ИБС в анамнезе, %	82,4	83,3	79,2	85,7
*p=	$p_{1/2}$=0,8, $p_{1/3}$=0,4, $p_{1/4}$=0,6, $p_{2/3}$=0,2, $p_{2/4}$=0,7, $p_{3/4}$=0,3			
ИМ в анамнезе, %	29,1	26,3	24,4	26,5
*p=	$p_{1/2}$=0,4, $p_{1/3}$=0,2, $p_{1/4}$=0,7, $p_{2/3}$=0,6, $p_{2/4}$=0,97, $p_{3/4}$=0,8			
СД в анамнезе, %	24,1	24,9	27,9	18,4
*p=	$p_{1/2}$=0,8, $p_{1/3}$=0,3, $p_{1/4}$=0,4, $p_{2/3}$=0,4, $p_{2/4}$=0,4, $p_{3/4}$=0,2			
НТУ в анамнезе, %	10,6	8,1	9,6	8,2
*p=	$p_{1/2}$=0,3, $p_{1/3}$=0,7, $p_{1/4}$=0,6, $p_{2/3}$=0,5, $p_{2/4}$=0,99, $p_{3/4}$=0,7			
ФП, %	51,8	44,7	47,4	42,9
*p=	$p_{1/2}$=0,06, $p_{1/3}$=0,3, $p_{1/4}$=0,3, $p_{2/3}$=0,5, $p_{2/4}$=0,8, $p_{3/4}$=0,6			
Средняя СКФ исходно, мл/мин/1,73 м^2	65,7+20,8	60,5+22,1	68,1+21,3	66,1+18,3
*p=	$p_{1/2}$=0,003, $p_{1/3}$=0,3, $p_{1/4}$=0,9, $p_{2/3}$=0,003, $p_{2/4}$=0,7, $p_{3/4}$=0,5			
СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, %	39,9	44,7	32,9	31,1
*p=	$p_{1/2}$=0,2, $p_{1/3}$=0,1, $p_{1/4}$=0,3, $p_{2/3}$=0,01, $p_{2/4}$=0,08, $p_{3/4}$=0,8			

* p – достоверность различий между группами 1, 2, 3 и 4. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, Т6МХ – тест 6-мин ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ – сердечная недос таточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

оказалось статистически значимо лучше в сравнении со всеми другими группами пациентов ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,0003, $p_{1/4}$=0,002, $p_{2/4}$=0,9, $p_{2/3}$=0,0006, $p_{4/3}$=0,2) (рис. 4).

В выделенных ретроспективно группах пациентов нами оценивалась приверженность к базисной терапии ХСН, то есть реальный прием пациентами препаратов из классов иАПФ, АРА, ББ и АМКР через два года наблюдения. Причем лечение препаратами из класса АМКР оценивалось нами только среди тех пациентов, кому АМКР были показаны. Доля пациентов, принимавших эплеренон к концу второго года наблюдения, рассчитывалась только у пациентов, которые реально принимали АМКР к концу этого периода наблюдения (рис. 5).

Низкой оказалась реальная доля пациентов, принимавших иАПФ или АРА к концу второго года наблюдения в группах 2 и 3 (43,2% и 45% соответственно). Причем ес-

ли в группе 2 это было ожидаемо, то в группе 3 мы рассчитывали увидеть соответствующую группе 1 частоту приема этих препаратов, поскольку пациенты из группы 1 наблюдались в течение первого года в ЦХСН и лечение им было подобрано. В группе 4 частота приема иАПФ/АРА была недостоверно лучше (66,7%), чем в группах 2 и 3, но все же недостаточной. Таким образом, в группе 1 истинная частота приема иАПФ/АРА оказалась выше в сравнении со всеми остальными группами ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$<0,001, $p_{1/4}$<0,001, $p_{2/3}$=0,6, $p_{2/4}$=0,05, $p_{3/4}$=0,05) (рис. 5).

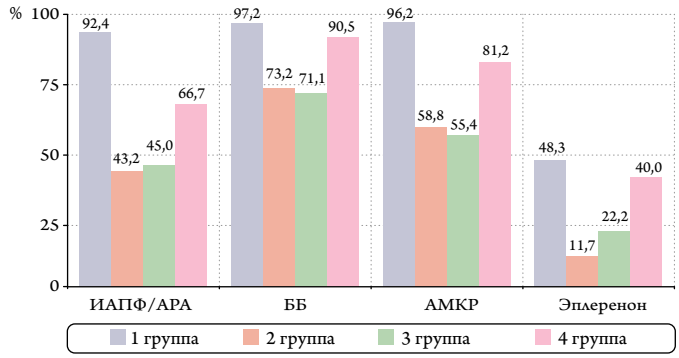
Доля пациентов, принимавших ББ к концу второго года наблюдения, была статистически значимо больше в группе 1 в сравнении с любой другой группой. Лишь 2,8% пациентов группы 1 не получали ББ, что было связано с объективными противопоказаниями к приему ББ. В группе 4 доля пациентов, принимавших ББ, оказалась меньше, чем в группе 1, но больше, чем в других группах ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$<0,001, $p_{1/4}$=0,008, $p_{2/3}$=0,6, $p_{2/4}$=0,1, $p_{3/4}$=0,06). К сожалению, в группе 3 реальная приверженность к приему ББ была сравнима с приверженностью в группе 2, хотя пациентам группы 3 в течение первого года наблюдения ББ были назначены и проводилась титрация их доз в ЦХСН. Около трети пациентов групп 2 и 3 через два года исследования не принимали ББ (рис. 5).

Обращает на себя внимание тот факт, что реальная приверженность к ББ среди пациентов с ХСН, не посещавших ЦХСН, оказалась выше при сравнении с приверженностью к иАПФ/АРА. Вероятно, отказ от применения ББ вызывал синдром отмены, и пациенты ощущали прирост ЧСС и сердцебиения, что увеличивало приверженность к ББ.

Пациенты группы 1 показали отличную приверженность к АМКР (96,2%), что оказалось лучше в сравнении с любой другой группой ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$<0,001, $p_{1/4}$<0,001, $p_{2/3}$=0,5, $p_{2/4}$=0,1, $p_{3/4}$=0,06). На втором месте после группы 1 оказалась группа 4, а в группах 2 и 3 частота реального приема АМКР через два года наблюдения была низкой. Так же, как и на примере других групп препаратов, к сожалению, в группе 3 пациенты продемонстрировали сравнимую с группой 2 низкую приверженность к лечению АМКР (рис. 5).

Мы проанализировали отдельно частоту реального приема эплеренона среди пациентов, которые реально принимали АМКР к концу второго года наблюдения. Из-за экономических причин и возникновения противопоказаний в группе 1 только 48,3% пациентов получали эплеренон, что оказалось статистически значимо лучше по сравнению с группами 2 и 3. В группе 4 эплеренон получали 40% пациентов ($p_{1/2}$<0,001, $p_{1/3}$=0,0007, $p_{1/4}$=0,3, $p_{2/3}$=0,003, $p_{2/4}$=0,009, $p_{3/4}$ =0,2). В группах 2 и 3 доля пациентов, принимавших эплеренон, была ниже, чем в других группах. Это означает, что в группе 3 происходила заменена оттитрованного в течение первого года наблюдения эплеренона на спиронолактон после прекращения наблюдения в ЦХСН (рис. 5).

Рисунок 5. Истинная частота приема базисных препаратов для лечения ХСН в исследуемых группах через 2 года наблюдения



иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину, ББ – β-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Нами проанализированы причины отказа пациентов от наблюдения в ЦХСН: низкая приверженность, отсутствие желания контролировать АД, ЧСС и вес, считать диурез и соблюдать диету (32,5% пациентов); привыкли к наблюдению в АПУ по месту жительства и не хотят «менять» врача 37,9% пациентов; не поняли зачем надо лечиться 21,3% пациентов; логистические трудности – 4,8% пациентов; записывались и забывали приходить на прием 3,5% пациентов.

Объективными причинами для отказа от посещения ЦХСН мы считаем предпочтения в наблюдении по месту жительства и низкую мобильность пациентов, что в совокупности продемонстрировали 42,7% пациентов с ХСН, отказавшихся от наблюдения в специализированном центре. Более половины причин отказа от наблюдения в ЦХСН являлись модифицируемыми, и анализ этих причин позволил нам изменить подходы к повышению приверженности пациентов к лечению и наблюдению в ЦХСН по окончании данного исследования.

Обсуждение

Таким образом, мы обнаружили, что приверженность к наблюдению в специализированном ЦХСН может как снижаться, так и повышаться с течением времени. После первого года наблюдения у 11,3% пациентов, исходно отказавшихся от лечения в ЦХСН, появилась приверженность к наблюдению в ЦХСН, а у 38,6% пациентов, которые в начале исследования имели хорошую приверженность к ЦХСН, приверженность снизилась, и эти пациенты были отнесены в группу 3.

Одним из важных факторов, способствующих формированию приверженности пациентов с ХСН как к наблюдению, так и к лечению, являлся, безусловно, структурированный телефонный контакт пациентов с медицинской сестрой. Необходимо учесть, что факт повторной госпи-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1022

*KRKA – лидер в области кардиологии!**

Роксатенз-инда

индапамид/периндоприл/розувастатин

1.25 мг/**4** мг/**10** мг
1.25 мг/**4** мг/**20** мг
2.5 мг/**8** мг/**10** мг
2.5 мг/**8** мг/**20** мг

3 ЛИДИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ
ИНДАПАМИД ПЕРИНДОПРИЛ РОЗУВАСТАТИН

2 ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРА РИСКА
ГИПЕРТОНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

1 ТАБЛЕТКА
УПРОЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Первый в Европе и России полипилл такого состава[4]

Источники информации: 1. ИМП по препарату Роксатенз-инда. **2.** Индапамид, периндоприл и розувастатин являются лидирующими молекулами по объему продаж в рублях в своих соответствующих классах (по данным IQVIA на 02.2020). **3.** Williams B, Mancia G, Spiering W et.al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021–104. **4.** Состав Роксатенз Инда - индапамид/периндоприл/розувастатин. В РФ – согласно данным сайта ГРЛС от 03.2020. в Европе - 1. Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/10 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756846, Portugal

ОПЕРЕЖАЯ ВРЕМЯ

* Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», май 2016, г. Москва.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA

тализации в стационар ЦХСН, где пациент, не приверженный ранее к наблюдению в ЦХСН, заново проходил обучение в Школе пациента и получал рекомендации наблюдаться в ЦХСН амбулаторно, тоже мог влиять на приверженность.

И все же, более чем в половине случаев при отказе пациента от лечения базисными препаратами, мы имели дело с модифицируемыми причинами, которые могли бы быть скорректированы при наличии возможности обучения пациента с ХСН не только во время стационарного лечения, но и на регулярной основе амбулаторно в АПУ.

Подробный анализ исходных клинических характеристик пациентов выделенных групп позволил нам выявить причины изменения приверженности к наблюдению в ЦХСН. Очевидно, что более клинически тяжелые пациенты отказывались от наблюдения в ЦХСН и предпочитали наблюдение по месту жительства (группа 2). В группе 2 пациенты были старше, имели более низкий исходный показатель Т6МХ и более высокую оценку по ШОКС, чаще имели хроническую болезнь почек, что позволяет нам предположить, что в первую очередь эти пациенты характеризовались низкой мобильностью и нуждались в оказании специализированной медицинской помощи по месту жительства и в патронаже на дому.

Наши результаты соответствуют данным зарубежной практики, где было показано, что пациенты, не приверженные к лечению и наблюдению, чаще были старше, имели выше среднюю ФВ ЛЖ, чаще госпитализировались по поводу ХСН до включения в исследование, имели III–IV ФК ХСН, сахарный диабет, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и более высокий уровень креатинина [23].

Интересно, что пациенты группы 3 показали плохую приверженность как к самоконтролю, так и к немедикаментозному и медикаментозному лечению, что, конечно, было связано с прекращением личного контакта с врачом ЦХСН.

При проведении данного исследования, учитывая насколько в наше время распространен метод домашнего самоконтроля АД и ЧСС, мы ожидали практически 100% приверженность к самоконтролю АД и ЧСС во всех группах. Но оказалось, что не все пациенты измеряют АД и еще меньшее число пациентов – ЧСС. Худшую приверженность к самоконтролю АД и ЧСС показали пациенты, которые наблюдались только в АПУ по месту жительства.

Во время стационарного лечения по поводу ОДСН пациенты всех групп были обучены вести дневник веса и считать диурез. Но через 2 года наблюдения в группе постоянного наблюдения в ЦХСН (группа 1), несмотря на регулярные напоминания, 21,4% пациентов не хотели следить за весом. Худшая ситуация с контролем веса сложилась в группе пациентов, которые постоянно наблюдались в АПУ по месту жительства, где более половины пациентов не контролировали вес.

Крайне важно стимулировать пациентов на самоконтроль веса, поскольку есть убедительные доказательства, что всего лишь отсутствие самоконтроля веса повышает риски смерти и повторной госпитализации из-за ХСН на 57% [23], так как пациенты снижают контроль за признаками ухудшения клинического течения ХСН и поздно обращаются за медицинской помощью [2, 20, 22, 31].

Ограничение потребления соли и диетическое питание соблюдали небольшое число пациентов во всех группах, что доказывает сложность коррекции питания и пищевого поведения у пожилых и коморбидных пациентов, которыми являются пациенты всех исследуемых групп.

Крайне низкой оказалась доля пациентов, соблюдающих рекомендации по ФР в амбулаторных условиях, во всех группах наблюдения. Низкая приверженность к физической активности среди пациентов с ХСН была подтверждена в других исследованиях [32–37]. Известно, что низкая физическая активность на 48% повышает риск смерти и повторной госпитализации [23]. Все вышеизложенное требует поиска новых стратегий поддержания физической активности пациентов.

При анализе реальной частоты приема базисных препаратов для лечения ХСН худшие результаты приверженности показала группа пациентов длительного наблюдения в АПУ по месту жительства (группа 2).

На примере группы 3 мы видим, что отсутствие специализированного наблюдения на протяжении второго года исследования нивелировало достигнутые в течение первого года результаты, и приверженность больных к базисному лечению ХСН сравнялась с группой 2 уже к концу второго года наблюдения. На примере терапии АМКР и эплереноном в группе 3 показано, что только длительное наблюдение в специализированном ЦХСН является основой хорошей приверженности к лечению препаратами из этого класса. Это, вероятно, связано с низкой информированностью врачей первичного звена о значении и эффектах АМКР для лечения ХСН, а также восприятием АМКР как дополнительных диуретических препаратов.

Важно отметить, что приверженность к самоконтролю и лечению в группе 4 оказались лучше, чем в группе 3. Этот факт также показывает важность регулярного врачебного контроля в специализированном учреждении.

На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что только посещение школы пациента с ХСН в период стационарного лечения и телефонный контакт с медицинской сестрой – это недостаточные меры для повышения приверженности пациентов к самоконтролю и лечению в течение длительного амбулаторного наблюдения. Не стоит надеяться на долгосрочную выживаемость знаний после Школы пациента с ХСН, что уже ранее было показано в исследовании ШАНС [25], а разработанные программы обучения пациентов с ХСН необходимо дополнять личным контактом с врачом [38].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1022

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что приверженность к лечению в представленных группах пациентов тесно коррелирует как с приверженностью к посещению специализированного ЦХСН, так и с приверженностью к самоконтролю АД, ЧСС, веса и выполнению рекомендаций по немедикаментозному лечению. Лучшие результаты как по приверженности к наблюдению и самоконтролю, так и по лечению получены в группе пациентов, которые в течение всего периода исследования продолжали наблюдаться в ЦХСН.

Выводы

1. Низкая приверженность к наблюдению в специализированном центре лечения ХСН, к самоконтролю и лечению связаны с возрастом пациентов, исходной клинической тяжестью и коморбидностью.
2. Только специализированное наблюдение и регулярный контакт с врачом ЦХСН обеспечивали достаточную долгосрочную приверженность к самоконтролю, немедикаментозному и медикаментозному лечению ХСН.
3. Приверженность пациентов к выполнению рекомендаций по ФР низка в условиях специализированного и неспециализированного наблюдения, поэтому необходимо на амбулаторном этапе разрабатывать подходы к организации ФР для пациентов после декомпенсации СН.

Ограничения исследования

По данным международной практики, пациенты, включенные в регистры или исследования, как правило, находясь под жестким контролем врача-исследователя, имеют выше приверженность к лечению. Поэтому полученные нами данные необходимо интерпретировать с учетом этого факта.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz 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
2. 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
3. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2016;4(6):464–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017
4. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Sokolova A.V. Impact of the dosing of basic drugs on the risk of rehospitalization in patients with chronic heart failure. Therapeutic Archive. 2016;88(1):29–34. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический Архив. 2016;88(1):29-34]. DOI: 10.17116/terarkh201688129-34
5. De Peuter OR, Lip GYH, Souverein PC, Klungel OH, de Boer A, Büller HR et al. Time-trends in treatment and cardiovascular events in patients with heart failure: a pharmacosurveillance study. European Journal of Heart Failure. 2011;13(5):489–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq228
6. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P et al. Persistent Use of Evidence-Based Pharmacotherapy in Heart Failure Is Associated with Improved Outcomes. Circulation. 2007;116(7):737–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669101
7. 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 (EPOCHA trial, hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12(2):63–8. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап) Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63-8]
8. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. et al. Modern character of CHF patients in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12(5):255–9. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части российской федерации (госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(5):255-9]
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. Scherbinina E.V., Mareev V.Yu., Fomin I.V., Shustova T.S. The use of beta-blockers in patients with heart failure in the Nizhny Novgorod region. Actual practice data (1998-2000). Russian Heart Failure Journal. 2001;2(2):52–3. [Russian: Щербинина Е.В., Мареев В.Ю., Фомин И.В., Шустова Т.С. Применение бета-блокаторов у больных с сердечной недостаточностью в Нижегородской области. Данные реальной практики (1998-2000 годы). Журнал Сердечная Недостаточность. 2001;2(2):52-3]
11. 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]
12. Fomin I.V., Polyakov D.S. Beta-blockers, and real clinical practice in Russia: the gap between the understanding of the doses of beta-blockers and subsequent prognosis in patients with cardiovascular disease. Systemic Hypertension. 2017;14(3):36–41. [Russian: Фомин И.В., Поляков Д.С. β-Адреноблокаторы и реальная клиническая практика в России: пропасть между пониманием до β-адреноблокаторов и последующим прогнозом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Системные гипертензии. 2017;14(3):36-41]
13. 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
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. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey: Adherence to heart failure guidelines. European Journal of Heart Failure. 2016;18(5):514–22. DOI: 10.1002/ejhf.510
16. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. European Journal of Heart Failure. 2012;14(7):718–29. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs052
17. 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
18. 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 (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
19. Polyakov D.S., Fomin I.V., Shkarin V.V., Gurvich E.V., Kraiem N. EPOCHA-D-CHF: gender differences in prognosis for acute decompensated heart failoure in real clinical practice (part 1). Women's health problems. 2017;12(2):11–21. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Шкарин В.В., Гурвич Е.В., Краием Н. ЭПОХА-Д-ХСН : гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике (часть 1). Проблемы женского здоровья. 2017;12(2):11-21]
20. Wolfel EE. Can we predict and prevent the onset of acute decompensated heart failure? Circulation. 2007;116(14):1526–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729608
21. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 2007;116(13):1482–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906
22. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. American Heart Journal. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
23. Van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, Veeger NJGM, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. European Heart Journal. 2010;31(12):1486–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq091
24. Van der Wal MHL, Jaarsma T, Moser DK, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Qualitative examination of compliance in heart failure patients in The Netherlands. Heart & Lung. 2010;39(2):121–30. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2009.07.008
25. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Danielyan M.O., Ageev F.T., Gilyarevskiy S.R., Belenkov Yu.N. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(6):383–96. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(6):383-96]
26. 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
27. La Rovere MT, Traversi E. Role and efficacy of cardiac rehabilitation in patients with heart failure. Monaldi Archives for Chest Disease. 2019;89(1). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1027
28. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIdence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. Clinical Research in Cardiology. 2014;103(12):1006–14. DOI: 10.1007/s00392-014-0743-x
29. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(4):810–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.055
30. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramee A, McMurray JJV, Naylor MD et al. What Works In Chronic Care Management: The Case of Heart Failure. Health Affairs. 2009;28(1):179–89. DOI: 10.1377/hlthaff.28.1.179
31. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. International Journal of Cardiology. 2007;120(2):237–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.10.004
32. Evangelista LS, Berg J, Dracup K. Relationship between psychosocial variables and compliance in patients with heart failure. Heart & Lung. 2001;30(4):294–301. DOI: 10.1067/mhl.2001.116011
33. Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin L-A, Karlsson J-E, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. European Heart Journal. 2003;24(11):1014–23. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00112-X
34. Artinian NT, Magnan M, Sloan M, Lange MP. Self-care behaviors among patients with heart failure. Heart & Lung. 2002;31(3):161–72. DOI: 10.1067/mhl.2002.123672
35. 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):1439–50. DOI: 10.1001/jama.2009.454
36. Tierney S, Mamas M, Woods S, Rutter MK, Gibson M, Neyses L et al. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. Heart Failure Reviews. 2012;17(1):107–15. DOI: 10.1007/s10741-011-9252-4
37. van der Wal MHL, Jaarsma T, Moser DK, Veeger NJGM, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. European Heart Journal. 2006;27(4):434–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi603
38. Begrambekova Yu.L., Mareev V.Yu. Will a patient with heart failure become an "expert patient"? Russian Heart Failure Journal. 2014;15(2):110–20. [Russian: Беграмбекова Ю.Л., Мареев В.Ю. Станет ли пациент с сердечной недостаточностью «пациентом-экспертом»? Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(2):110-20]

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1022

Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В.,
Найманн Ю. И., Гитель Е. П., Новикова О. В., Ильгисонис И. С.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка

Цель	Оценка динамики биомаркеров дисфункции эндотелия (ДЭ): эндотелин-1 (ЕТ-1), фактора Виллебранда (VWF) у больных раком желудка (аденокарцинома) до и после полихимиотерапии (ПХТ); сравнение указанных данных с результатами обследования здоровых добровольцев и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); корреляционный анализ уровня изучаемых биомаркеров ДЭ и параметров инструментальной оценки нарушений функции эндотелия.
Материал и методы	В исследовании приняли участие 75 человек: 25 здоровых добровольцев (группа контроля); 25 пациентов с доказанными ССЗ (артериальная гипертония + ишемическая болезнь сердца); 25 пациентов основной группы с гистологически подтвержденным раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии, которые получали различные курсы ПХТ с использованием препаратов платины (оксалиплатин, цисплатин) и фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин). Всем пациентам основной группы до ПХТ и в течение 1 мес после окончания последнего курса проводили лабораторную оценку уровней биомаркеров ДЭ, компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа (КВК) и лазерную пальцевую фотоплетизмографию – ФПГ (методы неинвазивной оценки состояния сосудистой стенки и ДЭ), электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ). Здоровым добровольцам и пациентам группы ССЗ указанные исследования были проведены однократно во время включения в исследование.
Результаты	В основной группе уровни ЕТ-1 были недостоверно ниже нормы и не изменились во время курсов противоопухолевого лечения: 0,95 [0,6; 1,4] и 0,94 [0,7; 1,4] пг/мл ($p<0,9$) до и после ПХТ соответственно. При этом выявлены статистически значимые различия между группой контроля и онкологическими больными после лечения ($p<0,04$). Уровень VWF оставался в пределах нормы у всех обследуемых и статистически значимо не различался между исследуемыми группами, включая онкологических больных до и после специфического лечения ($p>0,05$ для всех сравнений). В ходе корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между уровнем ЕТ-1 и функциональными нарушениями микроциркуляторного русла: ЕТ-1 и индекс окклюзии ($r_s=0,56$; $p=0,005$), ЕТ-1 и ПКВ (процент капиллярного восстановления, $r_s=-0,72$; $p=0,018$); а также с частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии ($r_s=0,48$; $p=0,032$).
Заключение	В ходе данного исследования впервые изучена динамика биомаркеров ДЭ у больных раком желудка на фоне специфической противоопухолевой терапии. Несмотря на то что достоверных изменений уровней ЕТ-1 и VWF во время ПХТ не выявлено (вследствие возможного истощения эндотелиальной системы, малой выборки пациентов), указанные параметры могут быть рассмотрены в качестве ранних маркеров развития васкулотоксичности ввиду наличия значимых корреляций с показателями ухудшения функции эндотелия по данным инструментальных методов.

Ключевые слова	Дисфункция эндотелия; биомаркеры; эндотелин-1; фактор Виллебранда; рак желудка, полихимиотерапия.
Для цитирования	Kirichenko Yu. Yu., Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Naymann Yu. I., Gitel E. P., Novikova O. V. et al. Vasculotoxicity of Chemotherapy: Assessment of Endothelial Dysfunction Biomarkers' Levels in Gastric Cancer Patients. Kardiologiia. 2020;60(5):35–40. [Russian: Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Найманн Ю. И., Гитель Е. П., Новикова О. В. и др. Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка. Кардиология. 2020;60(5):35–40.]

Автор для переписки Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: katataza@yandex.ru

Онкологические заболевания и болезни системы кровообращения бессменно занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и общей смертности населения в мире [1]. В настоящее время в Российской Федерации и за рубежом с диагнозом «рак» живут около 33 млн человек, из которых ежегодно умирают 8,8 млн.

Рак желудка находится на 6-м месте по распространенности среди злокачественных новообразований, характеризующихся высокой летальностью [2]. За последние несколько десятилетий, благодаря развитию современной химио- и лучевой терапии, достигнуты определенные успехи в лечении больных с различными типами опухолей, в том числе желудочно-кишечного тракта. Например, эффективное сочетание противоопухолевых препаратов группы фторпиримидинов и платины продлевает время до прогрессирования заболевания минимум на 6 мес, а общую продолжительность жизни – на 12 мес [3–5].

Однако использование полихимиотерапии (ПХТ) может привести к развитию тяжелых и зачастую жизнеугрожающих состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия – АГ, тромботические осложнения, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, кардиомиопатии, аритмии) [6–9]. У 30% онкологических пациентов именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) служат основной причиной смерти [10] вследствие повреждающего действия ПХТ на структуру кардиомиоцитов и эндотелиоцитов с развитием выраженной дисфункции эндотелия (ДЭ), приводящей к кардиоваскулотоксичности. Именно ДЭ является первичной стадией развития ССЗ с дальнейшим прогрессированием в виде ремоделирования сосудистой стенки крупных и мелких сосудов и неуклонным ухудшением течения патологии сердца.

По данным различных авторов, 5-фторурацил (5-ФУ) и его пролекарство капецитабин способствуют развитию кардиоваскулотоксических эффектов в 1–68% случаев, которые возникают чаще в течение 72 ч после инфузии [11]. Наиболее часто развивается ишемия миокарда за счет повреждения эндотелиоцитов с последующим высвобождением эндотелина-1 (ЕТ-1), что обусловливает усиление контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и спазм венечных артерий, даже в отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарного русла [12]. В то же время метаболит 5-ФУ (фторацетат) оказывает прямое повреждающее влияние на эндотелий путем подавления активности эндотелиальной NO-синтазы и активации эндотелийнезависимой вазоконстрикции посредством протеинкиназы С [13]. Кардиоваскулотоксические эффекты препаратов платины включают АГ в 14–53% случаев, тромбоэмболические осложнения в 9% случаев, ишемию миокарда, вплоть до развития инфаркта миокарда в 3%, цереброваскулярные нарушения – в 2% случаев [14–16]. Их развитие связывают с прямым повреждением эндотелиоцитов и последующей ДЭ, гиперагрегацией тромбоцитов и снижением биодоступности NO [13].

Таким образом, раннее выявление ДЭ особенно у онкологических пациентов представляется оправданным с целью замедления ее прогрессирования, что послужило основанием для инициации и проведения данного исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 25 больных раком желудка (основная группа), 25 здоровых добровольцев (группа контроля) и 25 пациентов с доказанными ССЗ (АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС)) – группа сравнения. Группа пациентов с ССЗ по основным клинико-функциональным характеристикам была сопоставима с основной группой (табл. 1).

На базе отделения кардиологии № 1 и онкологического хирургического отделения УКБ № 1, а также на базе кафедры Госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) осуществляли набор пациентов, забор образцов крови и неинвазивное инструментальное обследование. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также исследования состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла всем пациентам основной группы выполняли электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) и суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа – КВК (аппарат Капилляроскан-1 и лазерную пальцевую фотоплетизмографию – ФПГ, аппарат Ангиоскан-01 до и после курсов ПХТ. Здоровым добровольцам и лицам группы ССЗ все исследования выполнены однократно во время обследования.

С целью определения уровня биомаркеров ДЭ (ЕТ-1, фактор Виллебранда – VWF) полученные образцы крови (n=100) были центрифугированы и заморожены при температуре –80 °С. Затем в условиях Межклинической лаборатории Сеченовского Университета образцы плазмы были разморожены при комнатной температуре, проведено определение уровней VWF и ЕТ-1 с помощью иммуноферментного анализа с применением коммерческих наборов Technoclon и EnzoLife Scientific. В группе онкологических больных забор крови проводили до и после курсов ПХТ, у здоровых добровольцев и лиц группы ССЗ – однократно во время обследования.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы статистики GraphPad Prism 8.0 (критерий Вилкоксона и Манна–Уитни). Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 75 пациентов: 25 больных подтвержденным гистологически раком желудка (аденокарцинома) II–IV стадии (основная группа), 25 здоровых добровольцев (группа контроля) и 25 боль-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1069

Таблица 1. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа ССЗ (n=25)	Группа контроля (n=25)	p
	1	2	3	
Средний возраст, годы	63,6±13,4	65,5±7	54,6±10,5	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
Пол: М/Ж	17/8 (68/32)	11/14 (44/56)	11/14 (44/56)	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05 p_{2-3} >0,05
ИМТ до/после ПХТ, кг/м^2	25,87±3,52/ 22,31±5,86	30,2±6,2	27,71±4,74	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} >0,05
Курение	9 (36)	10 (40)	7 (28)	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05 p_{2-3} >0,05
Гиперхолестеринемия	9 (36)	8 (32)	11 (44)	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05 p_{2-3} >0,05
Нарушения углеводного обмена	3 (12)	3 (12)	0	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05 p_{2-3} >0,05
Гипертоническая болезнь	12 (48)	25 (100)	0	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
ИБС	7 (28)	25 (100)	0	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
ХСН	3 (12)	0	0	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05 p_{2-3} >0,05
ЧСС до/после ПХТ, уд/мин	72 [67; 83]/ 80 [75; 87]	68 [61; 73]	68 [60; 74]	p_{1-2} <0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} >0,05
Среднее АД, мм рт. ст.: САД/ДАД до/после ПХТ	140 [130; 150]/ 90 [85; 95]/ 143 [135; 155]/ 90 [85; 95]	135 [125; 145]/ 85 [75; 85]	118 [110;125]/ 80 [75; 85]	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05
ФВ ЛЖ до/после ПХТ, %	62 [58; 64]/ 59 [53; 65]	60 [57; 63]	61 [59; 66]	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} >0,05 p_{2-3} >0,05
Е/А до/после ПХТ	0,9 [0,7; 1,11]/ 0,7 [0,6; 0,76]	0,7 [0,54; 0,9]	1,16 [0,8; 1,3]	p_{1-2} >0,05 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05

Для пациентов основной группы данные представлены для двух временных точек – до курсов ПХТ и в течение 1 мес после их окончания, для пациентов контрольной группы и группы ССЗ – однократно во время обследования. Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль] или как абсолютные и относительные значения; для возраста и ИМТ – как среднее значение ± стандартное отклонение. p – для межгрупповых различий с применением критерия хи-квадрат. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ПХТ – полихимиотерапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ных с установленными диагнозами АГ + ИБС (группа ССЗ). Средний возраст онкологических больных составил 63,6±13,4 года, большинство из них были мужчины. Группа пациентов с ССЗ по основным клинико-функциональным характеристикам была сопоставима с основной группой (см. табл. 1).

Все пациенты основной группы получали различные курсы ПХТ, включающие препараты платины (оксалиплатин, цисплатин) и фторпиримидины (5-фторурацил и его пролекарство капецитабин).

Оценка динамики биомаркеров дисфункции эндотелия

Несмотря на то что уровни ЕТ-1 были ниже нормальных показателей во всех группах, включая здоровых добровольцев, наибольшие значения данного параметра регистрировались у онкологических больных как до, так и после курсов ПХТ (табл. 2). При этом были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и онкологическими пациентами после лечения (p<0,04). Наиболее низкие уровни ЕТ-1 регистрировались у лиц с ССЗ (0,4 [0,2; 0,45] пг/мл) и достоверно различались при сравнении с основной и контрольной группами (p<0,0001).

Уровень VWF оставался в пределах нормы у всех обследуемых больных и достоверно не различался между группами, включая онкологических пациентов до и после лечения (p>0,05 для всех сравнений; см. табл. 2).

По результатам корреляционного анализа выявлены прямые связи средней силы уровня ЕТ-1 с индексом окклюзии – ИО (r_s=0,56; p=0,005; см. рис. 1, А) и конечным систолическим объемом левого желудочка (r_s=0,52; p=0,027), обратные зависимости между показателями ЕТ-1 и процентом капиллярного восстановления – ПКВ (r_s= –0,72; p=0,018; см. рис. 1, Б). Оба параметра (ИО и ПКВ) отражают функциональные нарушения на уровне микроциркуляторного русла. Кроме того, зарегистрирована достоверная положительная связь уровня ЕТ-1 с частотой возникновения наджелудочковой экстрасистолии (r_s=0,48; p=0,032).

По результатам корреляционного анализа определялись тенденции к наличию прямых связей средней силы уровня VWF с индексом резистентности (r_s=0,382; p=0,07) и ИО (r_s=0,4; p=0,06).

Обсуждение

В данном исследовании впервые проведена оценка динамики биомаркеров ДЭ у больных раком желудка на фоне ПХТ; дополнительно проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами здоровых добровольцев и лиц с доказанными ССЗ.

Таблица 2. Уровни биомаркеров дисфункции эндотелия во всех исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n=25)	Основная группа (n=25)		Группа ССЗ (n=25)	p
		до курсов ПХТ	после курсов ПХТ		
	1	2	3	4	
Эндотелин-1, пг/мл (норма 1–3 пг/мл)	0,78 [0,6; 0,9]	0,95 [0,6; 1,4]	0,94 [0,7; 1,4]	0,4 [0,2; 0,45]	$p_{1-2}<0,1$; $p_{1-3}<0,04$ $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}<0,0001$; $p^*<0,9$
Фактор Виллебранда, МЕ/мл (норма 0,5–1,5 МЕ/мл)	0,9 [0,8; 1,1]	0,75 [0,7; 0,9]	0,8 [0,74; 0,9]	0,9 [0,7; 1,24]	$p_{1-2}<0,07$; $p_{1-3}<0,1$ $p_{1-4}<0,1$; $p_{2-4}<0,3$ $p_{3-4}<0,4$; $p^*<0,6$

Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость внутригрупповых различий, оценена с применением критерия Вилкоксона (p<0,05). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПХТ – полихимиотерапия.

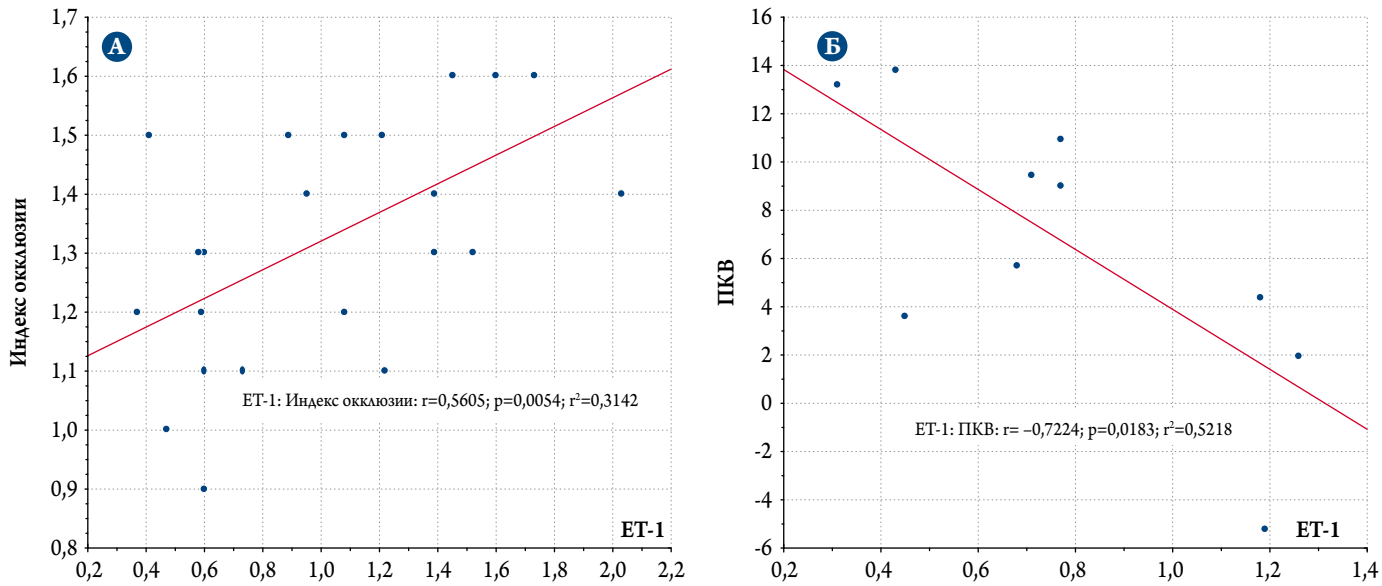
Наибольшие уровни ЕТ-1 регистрировались в группе онкологических пациентов (0,95 [0,6; 1,4] и 0,94 [0,7; 1,4] пг/мл до и после лечения соответственно) и достоверно различались при сравнении с группой здоровых добровольцев (p<0,04). Такие данные могут свидетельствовать об активации эндотелиальной системы в результате негативного влияния на нее противоопухолевых препаратов. Необходимо отметить, что самые низкие уровни ЕТ-1 выявлены у лиц с ССЗ и достоверно различались со значениями в основной и контрольной группах (p<0,0001). Вероятно, это можно объяснить положительным эффектом оптимально подобранной рекомендованной медикаментозной терапии у пациентов этой группы. При дополнительном анализе выявлены статистически значимые позитивные связи уровня ЕТ-1 с ИО и ПКВ, характеризующих функциональные изменения на уровне артериол и капилляров (p<0,03), что прямо указывает на повреждение микрососудов.

Уровень VWF оставался в пределах нормы у всех обследуемых пациентов, включая онкологических больных до и после лечения, и достоверно не различался между группами (p>0,05 для всех сравнений). Это может быть связано с наличием иных состояний/факторов, влияющих на его уровень (аутоиммунные заболевания, физические перегрузки, стрессы, травмы), недостаточным числом обследуемых, малым сроком наблюдения.

ДЭ, развивающаяся у онкологических пациентов, служит одним из маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и тесно коррелирует с традиционными факторами риска развития ССЗ у здоровых пациентов. Таким образом, оценка функции эндотелия является важным звеном для выявления бессимптомных пациентов с высоким риском развития ССО и стратификации риска у пациентов с известной кардиальной патологией до назначения ПХТ.

В настоящее время основными методами для оценки ДЭ являются лабораторная оценка уровней доказанных биомаркеров и инструментальная оценка эндотелийзависимой вазодилатации. Определение уровней биомаркеров

Рисунок 1. Корреляция функциональных изменений артериол (индекс окклюзии; А) и капилляров (ПКВ; Б) с уровнями ЕТ-1



ЕТ-1 – эндотелин-1; ПКВ – процент капиллярного восстановления.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1069

в крови – высоко воспроизводимый и точный метод диагностики ДЭ, однако имеет высокую стоимость, что ограничивает его широкое применение в повседневной практике. Обращает внимание, что уровни циркулирующих в плазме крови биологически активных веществ зависят не только от степени поражения эндотелия, но и от множества других факторов (болезни иммунной системы, инфекционные состояния, сопутствующая патология и др.). Среди большого числа биомаркеров ДЭ наибольшую прогностическую ценность в отношении риска развития ССЗ и их осложнений показали ЕТ-1, VWF, Е- и Р-селектины, молекулы клеточной адгезии (sICAM-1, sVCAM-1).

ЕТ-1 – самый мощный из известных сосудосуживающих веществ, реализующий свои эффекты через рецепторы ET_A и ET_B двух типов. При связывании с рецепторами того или иного типа проявляются либо сосудосуживающие (ET_A), либо сосудорасширяющие (ET_B) свойства ЕТ-1. Конечный эффект зависит от его концентрации в плазме крови. Так, при низком уровне биомаркер связывается преимущественно с типом ET_B-рецепторов. В условиях ДЭ отмечается значительное увеличение уровня ЕТ-1, при котором он начинает связываться с типом ET_A-рецепторов гладкомышечных клеток и проявляет свою основную активность, вызывая выраженный спазм сосудов [17]. В исследованиях многих авторов доказана роль ЕТ-1 как предиктора развития кардиальной патологии у здоровых в настоящее время лиц, но с наличием традиционных факторов риска развития ССЗ [18, 19].

Другим биомаркером ДЭ с высокой прогностической ценностью является VWF. Это белок плазмы крови, ответственный за гемостаз; образуется преимущественно в клетках эндотелия, мегакариоцитах и субэндотелиальной соединительной ткани. Во многих исследованиях повышение уровня биомаркера достоверно коррелировало с высоким риском развития кардиальной патологии и ее осложнений [19–22].

В ходе данного исследования впервые оценена динамика уровня биомаркеров ДЭ у больных раком желудка на фоне ПХТ с включением препаратов платины и фторпиримидинов. Уровни ЕТ-1 и VWF не превышали верхних границ нормы, достоверно не изменялись на фоне специфического лечения у онкологических пациентов и статистически значимо не различались между исследуемыми группами. Это может быть связано с малой выборкой пациентов и небольшим сроком наблюдения за ними, истощением эндотелиальной системы на фоне действия факторов риска, онкологической патологии, сопутствующих заболеваний, включением механизмов антиоксидантной защиты, а также с положительным влиянием на эндотелий принимаемой большинством исследуемых пациентов медикаментозной терапии (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1069

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 эзетемиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47-57. 4. Gagne C et al. Efficacy and 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

Заключение

В ходе данного исследования впервые изучена динамика биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка на фоне специфической противоопухолевой терапии. Несмотря на то что достоверных изменений уровней эндотелия-1 и фактора Виллебранда во время полихимиотерапии выявлено не было, указанные параметры могут быть рассмотрены в качестве ранних маркеров развития васкулотоксичности ввиду наличия статистически значимых корреляций с ухудшением функции эндотелия, доказанным инструментально.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90034.
Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 11.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Surinov A.E., Baranov E.F., Bugakova N.S., Gelvanovskiy M.I., Gokhberg L.M., Egorenko S.N. et al. Russia in numbers. 2017. Summary of statistics. -M.: Rosstat;2017. - 511 p. [Russian: Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Бугакова Н.С., Гельвановский М.И., Гохберг Л.М., Егоренко С.Н. и др. Россия в цифрах. 2017. Краткий статистический сборник. - М.: Росстат, 2017. - 511с]. ISBN 978-5-89476-435-1
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). -M.: MNIOI them. P. A. Herzen-branch of FSBI 'NMITS radiology' MH of Russia;2018. - 250 p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 250с]. ISBN 978-5-85502-243-8
3. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(9):1547–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4706
4. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(9):1435–42. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Annals of Oncology. 2009;20(4):666–73. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
6. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nature Reviews Cardiology. 2010;7(10):564–75. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.121
7. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal. 2013;34(15):1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181
8. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. The Canadian Journal of Cardiology. 2014;30(8):869–78. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.04.029
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
10. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2012;23(Suppl 7):vii155-166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
11. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Annals of Oncology. 2010;21(Suppl 7):vii173–9. DOI: 10.1093/annonc/mdq295
12. Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, van der Graaf WTA, de Vries EGE, Sleijfer DT. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. Cancer Treatment Reviews. 2000;26(6):429–47. DOI: 10.1053/ctrv.2000.0175
13. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M-A et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treatment Reviews. 2012;38(5):473–83. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
14. de Vos FYFL, Nuver J, Willemse PHB, van der Zee AGJ, Messerschmidt J, Burgerhof JGM et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. European Journal of Cancer. 2004;40(5):696–700. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.11.026
15. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. European Journal of Cancer. 2017;76:93–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.009
16. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(25):3466–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669
17. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. Pharmacological Reviews. 2016;68(2):357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833
18. Daka B, Olausson J, Larsson CA, Hellgren MI, Råstam L, Jansson P-A et al. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skövde Cohort. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15(1):146. DOI: 10.1186/s12872-015-0141-y
19. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. Revista Portuguesa De Cardiologia. 2009;28(10):1121–51. PMID: 20058778
20. Jansson J-H, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. Heart. 1998;80(4):334–7. DOI: 10.1136/hrt.80.4.334
21. Siller-Matula JM, Lang IM, Schoergenhofer C, Roest M, Jilma B. Interdependence between osteoprotegerin and active von Willebrand factor in long-term cardiovascular mortality prediction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thrombosis and Haemostasis. 2017;117(09):1730–8. DOI: 10.1160/TH17-02-0087
22. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. Thrombosis Research. 2007;120(Suppl 1):S5–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.03.011

Погосова Н. В.[1], Юсубова А. И.[2], Юферева Ю. М.[1], Аушева А. К.[1], Карпова А. В.[3], Выгодин В. А.[3]

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

[2] АО «Медицинские услуги» «Детский центр диагностики и лечения им. Н. А. Семашко», Москва, Россия

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

Влияние профилактического консультирования с дистанционной поддержкой на мотивацию к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

Цель	Оценка эффективности профилактического консультирования с диетологическим компонентом и дистанционной поддержкой по телефону в течение 3 мес в отношении мотивации к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).
Материал и методы	В проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование с двумя параллельными группами включали пациентов с высоким и очень высоким ССР (5–9% и ≥10% по шкале SCORE), имеющих не менее двух критериев метаболического синдрома. Пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 1:1 со стратификацией по возрасту и полу. В основной группе проводилось углубленное профилактическое консультирование с диетологическим компонентом и оказывалась дистанционная поддержка по телефону 1 раз в 2 нед в течение 3 мес (всего 6 консультаций). Пациентам контрольной группы проводилось стандартное консультирование врачом центра здоровья. Мотивация пациентов к изменению образа жизни оценивалась с помощью опросника исходно, через 6 и 12 мес.
Результаты	Всего в исследование были включены 100 пациентов (средний возраст 59,85±4,47 года, 80% женщины). Исходно у 81% пациентов имелся высокий и у 19% – очень высокий ССР. Пациенты обеих групп не различались по основным демографическим и клиническим характеристикам. Через 6 мес наблюдения в основной группе отмечена достоверно более выраженная положительная динамика в отношении повышения мотивации и оздоровления образа жизни (50% в основной группе против 12% в контрольной; $p<0,01$), через 12 мес наблюдения число таких пациентов несколько уменьшилось и составило 38%. При этом в контрольной группе абсолютное большинство пациентов (82%) продолжали теоретически размышлять о целесообразности модификации образа жизни.
Выводы	Профилактическое консультирование с диетологическим компонентом и дальнейшей дистанционной поддержкой по телефону в течение 3 мес у пациентов с высоким и очень высоким ССР обеспечивает повышение мотивации пациентов к оздоровлению образа жизни и позитивные поведенческие сдвиги.

Ключевые слова	Мотивация к изменению образа жизни; профилактическое консультирование; высокий сердечно-сосудистый риск; метаболический синдром
Для цитирования	Pogosova N. V., Yusubova A. I., Yufereva Yu. M., Ausheva A. K., Karpova A. V., Vygodin V. A. The Effects of Preventive Counseling Followed by Remote Support Via Telephone on the Motivation to Change Lifestyle in Patients With High and Very High Cardiovascular Risk. Kardiologiia. 2020;60(5):41–46. [Russian: Погосова Н. В., Юсубова А. И., Юферева Ю. М., Аушева А. К., Карпова А. В., Выгодин В. А. Влияние профилактического консультирования с дистанционной поддержкой на мотивацию к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2020;60(5):41–46.]

Автор для переписки Погосова Нана Вачиковна. E-mail: Nanapogosova@gmail.com

Пациенты с метаболическими нарушениями подвержены повышенному риску развития сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза и неалкогольной жировой болезни печени [1]. Для снижения суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) необходимы новые стратегии, повышающие приверженность пациентов принципам здорового образа жизни и обеспечивающие контроль основных факторов риска (ФР) развития ССЗ. Комбинированные профилактические вмешательства по изменению образа жизни пациентов, включающие обучение и консультирование по здоровому питанию и повышению физической активности, признаны эффективным инструментом контроля метаболических нарушений [2, 3]. В то же время низкая приверженность пациентов к участию в профилактических программах и их неполноценная реализация (по причине как организационных трудностей, так и отсева участников) снижают их эффективность

в клинических условиях [4]. Приверженность пациентов к лечебно-профилактическим мероприятиям в значительной степени определяется личной мотивацией этих пациентов [5, 6]. Исследования показали, что вероятность поддержания более высокого уровня физической активности и более здорового пищевого поведения повышается в случае, если пациенты изначально мотивированы в отношении изменения своих поведенческих привычек [2, 6–9]. Если пациент достаточно информирован относительно целесообразности каких-либо изменений, и выбор в достижении поставленных целей является осознанным, его усилия с большей вероятностью приведут к долговременному изменению поведения. По данным систематического обзора [1], успех профилактических программ зависит не столько от качества проводимого консультирования, сколько от мотивации пациента к изменениям. Авторы обзора пришли к выводу, что использование интенсивных вмешательств и обратной связи посредством дистанционных технологий (телефонная и электронная связь) способствует повышению мотивации пациентов и может улучшить эффективность профилактической программы.

С учетом изложенного целью настоящего исследования явилась оценка эффективности профилактического консультирования с диетологическим компонентом и долговременной дистанционной поддержкой по телефону в отношении мотивации к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким ССР по данным годичного наблюдения. Это третья публикация по результатам настоящего исследования. В предыдущих публикациях [10, 11] была представлена сравнительная динамика поведенческих и метаболических ФР, а также медицинской информированности пациентов о ФР развития ССЗ в группах исследования.

Материал и методы

Проведено проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование с двумя параллельными группами с участием 100 пациентов, имеющих высокий и очень высокий ССР (5–9% и ≥10% по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и какие-либо два критерия метаболического синдрома (окружность талии – ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин, артериальное давление – АД ≥140/90 мм рт. ст., триглицериды ≥1,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности < 1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, холестерин липопротеинов низкой плотности >3 ммоль/л, глюкоза натощак ≥6,1 ммоль/л, глюкоза ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л после глюкозотолерантного теста).

Критериями исключения служили клинические проявления атеросклероза (ишемическая болезнь сердца – ИБС, цереброваскулярные заболевания, периферический атеросклероз), СД, угрожающие жизни аритмии, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, бронхиальная астма, психические заболевания, алкогольная, лекарственная и иные зависимости, неспособность пациента заполнить опросники на русском языке.

После подписания информированного согласия на каждого пациента в ходе клинического интервью заполняли индивидуальную регистрационную карту, в которую вносили социально-демографические характеристики (пол, возраст, образование, семейное положение, социально-трудовой статус, наличие инвалидности, уровень дохода по оценке самого пациента), информацию о поведенческих ФР – особенностях питания (употребление поваренной соли, животных жиров, рыбы, овощей и фруктов, рафинированных углеводов), употреблении алкоголя, курении, физической активности. Регистрировали антропометрические данные (рост, масса тела, ОТ), АД (автоматический цифровой тонометр Omron M6). В соответствии с общепринятыми критериями определяли наличие избыточной массы тела и ожирения (при индексе массы тела – ИМТ 25,0–29,9 и ≥30 кг/м^2 соответственно). Значения ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин расценивались как абдоминальное ожирение (АО), ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин – выраженное АО. Целевым считали уровень АД <140/90 мм рт. ст. Курящим расценивали пациента, выкуривающего одну и более сигарет в день. Индивидуальный уровень употребления алкоголя оценивался в стандартных дозах. Под одной стандартной дозой подразумевали 13,7 г (18 мл) этанола. Уровень физической активности определяли с помощью опросника IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [12]. Для оценки уровня физической активности высчитывали показатель MET (1 MET=3,5 мл O_2/кг массы тела/мин). Низкой физической активности соответствовал уровень менее 600 MET мин/нед.

Мотивацию к повышению медицинской информированности и изменению образа жизни оценивали при помощи опросника, апробированного ранее [13]. Опросник содержал вопросы о желании пациента получить больше информации о состоянии здоровья и лечебно-профилактических мероприятиях, при этом уточняли информацию о том, по каким именно аспектам образа жизни и лечения пациент хотел бы получить дополнительные сведения (вопросы питания, употребления алкоголя, физической активности, снижение уровня эмоционального напряжения и стресса, отказ от курения, лекарственная терапия), оценивали мотивацию пациента к изменению образа жизни и достигнутые им результаты на этапах исследования.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы методом случайных чисел со стратификацией по полу и возрасту (моложе 55 лет и старше) в соотношении 1:1 на 2 группы – основную и контрольную. Критериям включения соответствовали 129 пациентов, из которых 118 подписали информированное согласие и были рандомизированы в исследование (58 пациентов – в основную

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1009

группу и 60 – в группу контроля). В течение 12 мес наблюдения 18 человек выбыли из исследования, главным образом, в связи с потерей интереса к программе или из-за смены места жительства. Исследование завершили 100 человек, которые и вошли в окончательный анализ. Пациентам контрольной группы проводили стандартное консультирование врачом центра здоровья. Пациентам основной группы выполняли профилактическое консультирование с диетологическим компонентом, направленное прежде всего на выбор в пользу здорового питания, увеличения физической активности, коррекции избыточной массы тела и ожирения, достижения целевых уровней других ФР. Консультирование проводил квалифицированный врач, который не был лечащим врачом ни одного из участвующих в исследовании пациентов и прошел специальное обучение по диетологии. Кроме того, у пациентов основной группы проводилось дистанционное консультирование по телефону 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес после включения в исследование (всего 6 консультаций). Медицинский работник, проводящий дистанционное консультирование по телефону, был предварительно обучен методике мотивационного консультирования (открытые вопросы, внимательное выслушивание, поддержание амбивалентности, подведение итогов). При осуществлении дистанционного консультирования по телефону медицинский работник спрашивал пациента о динамике состояния за прошедший период (в первую очередь, по вопросам питания), выяснял наиболее интересующие пациента вопросы для поддержания обратной связи, проводил консультирование с учетом полученной информации и обозначал новую цель. Во время каждой дистанционной консультации пациент информировал медицинского работника относительно своего общего состояния, уровня АД, обращений за амбулаторной помощью или в службу неотложной/скорой медицинской помощи, госпитализаций, успехов по отказу от курения (у курящих пациентов) и приверженности к рекомендованному лечению.

Последующие визиты у пациентов основной и контрольной групп проводились через 6 и 12 мес от момента рандомизации.

Протокол исследования был утвержден независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2015 г.

Статистический анализ данных исследования выполняли в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных показателей, измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия хи-квадрат, коэффициентов сопряженности Крамера. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Социально-демографические, клинические и поведенческие характеристики пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 1. Среди включенных пациентов преобладали женщины, образовательный уровень участников был высоким. У абсолютного большинства пациентов обеих групп на момент рандомизации был высокий ССР, у каждого пятого пациента – очень высокий. Около 90% участников имели АГ, 80% и более – гиперхолестеринемию. На момент включения в исследование только 28% пациентов с АГ в основной группе и 32% в контрольной достигли целевого уровня АД.

У пациентов обеих групп установлена высокая распространенность поведенческих ФР. У абсолютного большинства пациентов в обеих группах отмечались избыточная масса тела и/или ожирение (96 и 94% соответственно). АО диагностировано абсолютно у всех пациентов, выраженное АО – у большинства участников исследования (70 и 72% соответственно). Низкий уровень физической активности отмечался у 40% пациентов основной группы и 24% пациентов контрольной группы.

В отношении поведенческих привычек обращает внимание, что на момент рандомизации курил каждый пятый пациент с высоким и очень высоким ССР, в то же время регулярно употребляли алкоголь только 8% пациентов в основной и 2% в контрольной группе; среднее количество стандартных доз алкоголя, употребляемых за один раз, не превышало двух (см. табл. 1). Таким образом, исходно пациенты обеих групп имели высокую отягощенность ФР и при этом не различались по основным социально-демографическим, клиническим и поведенческим характеристикам.

В табл. 2 представлены данные по оценке мотивации пациентов к получению медицинской информации на этапе рандомизации. Все участники исследования (100%) выразили желание получить больше информации о высоком и очень высоком ССР, метаболических нарушениях, лечении, профилактике осложнений. Максимальный интерес у пациентов вызывали вопросы питания, лекарственной терапии и физической активности. Каждого третьего пациента основной группы и каждого четвертого в конт-

Таблица 1. Основные социально-демографические, клинические и поведенческие характеристики пациентов основной и контрольной групп на момент рандомизации

Показатель	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Социально-демографические характеристики		
Возраст, среднее ± СО, годы	59,7±4,9	60,1±3,9
Мужчины, %	18	22
Высшее образование, %	58	68
Клинические характеристики		
Артериальная гипертензия, %	94	90
Систолическое АД, среднее ± СО, мм рт. ст.	148±19,9	147±18,9
Диастолическое АД, среднее ± СО, мм рт. ст.	85,50±9,5	84,80±8,8
Частота сердечных сокращений в покое, среднее ± СО, уд/мин	71±8,9	70±8,6
Риск развития ССО по шкале SCORE, среднее ± СО, баллы	6,8±2,7	7,4±5,8
Высокий ССР (5–9% по шкале SCORE), %	78	84
Очень высокий ССР (≥10% по шкале SCORE), %	22	16
ОХС ≥ 5 ммоль/л, %	80	82
Гипергликемия ≥ 6,1 ммоль/л, %	4	8
Показатели жирового обмена		
ИМТ, среднее ± СО, кг/м^2	30,6±4,1	30,3±3,4
Избыточная масса тела, %	40	40
Ожирение, %	56	54
Абдоминальное ожирение, %	100	100
Выраженное абдоминальное ожирение, %	70	72
Поведенческие характеристики		
Курение, %	22,0	20,0
Регулярное употребление алкоголя, %	8,0	2,0
Число стандартных доз алкоголя, употребляемых за 1 раз, среднее ± СО	2,0±2,1	1,7±1,4
Низкий уровень физической активности, %	40	24

Данные представлены в виде среднее ± СО или относительной величины (%). СО – стандартное отклонение; АД – артериальное давление; ССР – сердечно-сосудистый риск; ОХС – общий холестерин; ИМТ – индекс массы тела; SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation. Различия между исследуемыми группами по всем показателям статистически незначимы.

Таблица 2. Мотивация к получению медицинской информации у пациентов с высоким и очень высоким ССР в двух группах исследования на этапе рандомизации

Аспекты, по которым пациенты хотели получить дополнительную информацию	Основная группа (n=50), %	Контрольная группа, (n=50), %
Информация о высоком ССР, метаболических нарушениях, лечении и профилактике осложнений	100	100
Вопросы питания	84	64*
Лекарственная терапия	82	72
Физическая активность	38	46
Снижение уровня стресса	34	24
Отказ от курения	6	4
Вопросы потребления алкоголя	0	0

* – p<0,05.

рольной группе интересовала информация по снижению уровня стресса. Хотя каждый пятый пациент, включенный в исследование, курил, мотивация к получению информации по отказу от курения была низкой. Однако в целом полученные данные продемонстрировали высокую мотивацию пациентов с высоким и очень высоким ССР к повышению медицинской информированности.

В табл. 3 отражены мотивация к изменению образа жизни у пациентов обеих групп исследования и достигнутые результаты за период наблюдения.

Исходно высокую мотивацию к оздоровлению образа жизни имели большинство пациентов в обеих группах (62% в основной группе и 86% в контрольной; p<0,01), 32% пациентов основной группы и 12% контрольной группы отмечали, что с удовольствием поменяли бы образ жизни при наличии соответствующих знаний (p<0,05). Только очень немногие пациенты в обеих группах еще до включения в настоящее исследование достигли, по их мнению, успехов в изменении образа жизни (6 и 2% соответственно, при этом различия между группами были недостоверными).

Несмотря на то что пациенты основной группы исходно имели более низкую мотивацию к оздоровлению образа жизни по сравнению с контрольной (62% против 86% соответственно; p<0,01), именно в основной группе, в которой проводилось профилактическое консульти-

Таблица 3. Динамика мотивации к оздоровлению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким ССР в исследуемых группах за период наблюдения

Отношение к оздоровлению образа жизни	Основная группа (n=50), %			Контрольная группа (n=50), %			$p_Δ$ между группами	
	исходно	через 6 мес	через 12 мес	исходно	через 6 мес	через 12 мес	через 6 мес	через 12 мес
Не готов оздоровить ОЖ	0	0	0	0	2	0	<0,01	<0,05
Часто думаю о том, что нужно оздоровить ОЖ	62	40	46	86	78	82		
Оздоровил бы ОЖ с удовольствием, если бы знал как	32	10	16	12	8	6		
Хотел и уже оздоровил ОЖ	6	50	38	2	12	12		

ССР – сердечно-сосудистые риски; ОЖ – образ жизни.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1009

рование с диетологическим компонентом и оказывалась долговременная дистанционная поддержка по телефону, через 6 мес наблюдения отмечена достоверно более выраженная положительная динамика в отношении повышения мотивации и оздоровления образа жизни: каждый второй (50%) пациент отметил, что оздоровил свой образ жизни (в группе контроля только 12%; p<0,01). Через 12 мес наблюдения число таких пациентов несколько уменьшилось и составило 38% (табл. 3).

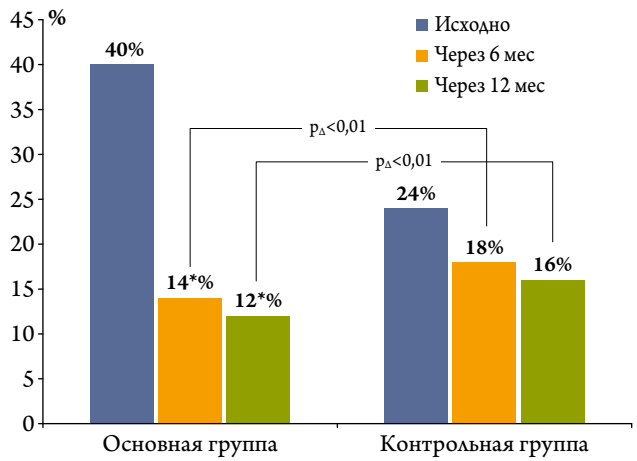
В контрольной группе абсолютное большинство пациентов продолжали теоретически размышлять о модификации образа жизни (78 и 82% на 6 и 12 мес наблюдения), а достигли успехов в этом направлении только 12% пациентов на обоих этапах наблюдения.

В качестве примера достижения лучшего контроля за ФР на фоне профилактического консультирования с дистанционной телефонной поддержкой следует продемонстрировать снижение доли пациентов с низким уровнем физической активности в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 1). По данным опросника IPAQ, в группе вмешательства достоверно уменьшилась доля малоподвижных пациентов через 6 и 12 мес наблюдения, в то время как в контрольной группе такой выраженной динамики не отмечалось.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило исходно высокую мотивацию пациентов с высоким и очень высоким ССР к получению медицинской информации и оздоровлению образа жизни. Вероятно, это связано с тем, что набор участников в исследование проводился в центре здоровья, куда пациенты обращались самостоятельно с целью и соответственно изначально более ответственно относились к своему здоровью.

Рисунок 1. Доля пациентов с низким уровнем физической активности по данным IPAQ в группах исследования на протяжении периода наблюдения



* – динамика различий внутри группы через 6 и 12 мес, p<0,001; $p_Δ$<0,01 – динамика различий между группами через 6 и 12 мес наблюдения.

Исследование показало, что углубленное профилактическое консультирование с диетологическим компонентом и дальнейшей дистанционной поддержкой по телефону в течение 3 мес обеспечивает повышение мотивации к оздоровлению образа жизни, позитивные поведенческие сдвиги и лучший контроль ФР по результатам динамического наблюдения. Эффективность образовательных вмешательств была показана в целом ряде исследований. Так, B. Livia и соавт. [6] провели исследование по оценке динамики мотивации к изменению образа жизни у пациентов с избыточной массой тела/ожирением на фоне интенсивного профилактического вмешательства, сочетавшего оздоровление питания и увеличение физической активности. Исходно пациенты выразили готовность изменить образ жизни в положительную сторону. Результаты исследования показали, что мотивация к концу периода наблюдения среди пациентов усилилась, повысилась приверженность к поддержанию приобретенных здоровых привычек, особенно повышению физической активности.

Использование информационных технологий является полезным инструментом, повышающим мотивацию пациентов. Профилактические программы с использованием дистанционных методов поддержки продемонстрировали свою эффективность в отношении коррекции поведенческих ФР [1]. Наибольший опыт проведения дистанционного консультирования накоплен в отношении вмешательств по телефону. Так, в наиболее свежем систематическом обзоре с мета-анализом, который посвящен оценке эффективности вмешательств по коррекции поведенческих ФР у пациентов с ИБС [14], из 25 исследований, в которых профилактические вмешательства проводились на дому, в 14 использовалась исключительно телефонная связь, а в 2 работах – комбинация телефона и интернета. В 9 из этих исследований показано статистически значимое улучшение оцениваемых параметров в группах вмешательства.

При сравнении различных методов поддержки (например, интенсивного консультирования по телефону с частой перепиской по электронной почте) большую эффективность показали вмешательства с телефонным консультированием, что свидетельствует о преимуществах более живой формы контакта пациента с медицинским работником. Методы повышения мотивации к оздоровлению образа жизни и лечению посредством использования дистанционных технологий и персонализированной обратной связи показали свою эффективность у пациентов разных категорий, в частности, у пациентов с метаболическим синдромом, а также больных с подтвержденными ССЗ [15, 16].

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения: выборка пациентов, принимавших участие в ис-

следовании, представляет собой особую популяцию, так как пациенты, самостоятельно обратившиеся в центры здоровья, зачастую имеют исходно более высокую мотивацию к оздоровлению образа жизни и этим отличаются от других лиц с высоким и очень высоким ССР. Другим ограничением данного исследования может, на наш взгляд, считаться небольшой размер групп вмешательства и контроля (по 50 пациентов в каждой из них).

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую мотивацию пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском к получению медицинской информации и к оздоровлению образа жизни. Установлено, что углубленное профилактическое консультирование с диетологическим компонентом и дальнейшей дистанционной поддержкой по телефону в течение 3 мес у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском обеспечивает повышение мотивации к оздоровлению образа жизни, позитивные поведенческие сдвиги и лучший контроль факторов риска по результатам динамического наблюдения.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, Massaro E et al. Lifestyle Modification for Metabolic Syndrome: A Systematic Review. The American Journal of Medicine. 2014;127(12):1242.e1-1242.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.035
2. Rutten GM, Meis JJ, Hendriks MR, Hamers FJ, Veenhof C, Kremers SP. The contribution of lifestyle coaching of overweight patients in primary care to more autonomous motivation for physical activity and healthy dietary behaviour: results of a longitudinal study. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2014;11(1):86. DOI: 10.1186/s12966-014-0086-z
3. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
4. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE et al. Effects of Diet and Physical Activity Interventions on Weight Loss and Cardiometabolic Risk Factors in Severely Obese Adults: A Randomized Trial. JAMA. 2010;304(16):1795–802. DOI: 10.1001/jama.2010.1505
5. Spiller V, Scaglia M, Meneghini S, Vanzo A. Assessing motivation for change toward healthy nutrition and regular physical activity. Validation of two sets of instruments. Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism. 2009;2(1):41–7. DOI: 10.1007/s12349-009-0044-5
6. Livia B, Elisa R, Claudia R, Roberto P, Cristina A, Emilia ST et al. Stage of Change and Motivation to a Healthier Lifestyle before and after an Intensive Lifestyle Intervention. Journal of Obesity. 2016;2016:6421265. DOI: 10.1155/2016/6421265
7. Silva MN, Markland D, Carraça EV, Vieira PN, Coutinho SR, Minderico CS et al. Exercise Autonomous Motivation Predicts 3-yr Weight Loss in Women. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2011;43(4):728–37. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181f3818f
8. Shaikh AR, Vinokur AD, Yaroch AL, Williams GC, Resnicow K. Direct and Mediated Effects of Two Theoretically Based Interventions to Increase Consumption of Fruits and Vegetables in the Healthy Body Healthy Spirit Trial. Health Education & Behavior. 2011;38(5):492–501. DOI: 10.1177/1090198110384468
9. Teixeira PJ, Silva MN, Mata J, Palmeira AL, Markland D. Motivation, self-determination, and long-term weight control. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2012;9(1):22. DOI: 10.1186/1479-5868-9-22
10. Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Yusubova A.I., Allenov A.M., Karpova A.V., Ausheva A.K. et al. Preventive Counselling With the Use of Remote Technologies Provides Effective Control of Metabolic Risk Factors in Patients With High and Very High Cardiovascular Risk. Kardiologiia. 2018;58(10):34–44. [Russian: Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Юсубова А.И., Алленов А.М., Карпова А.В., Аушева А.К. и др. Профилактическое консультирование с использованием дистанционных технологий – метод эффективного контроля метаболических факторов риска у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2018;58(10):34–44]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10183
11. Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Yusubova A.I., Ausheva A.K., Starodubova A.V., Allenov A.M. et al. The effectiveness of preventive counseling with the use of remote technologies on medical awareness of cardiovascular risk factors in patients with high and very high cardiovascular risk. Kardiologiia. 2019;59(10S):31–40. [Russian: Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Юсубова А.И., Аушева А.К., Стародубова А.В., Алленов А.М. и др. Эффективность углубленного профилактического консультирования с использованием дистанционных технологий в отношении медицинской информированности о кардиоваскулярных факторах риска у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2019;59(10S):31–40]. DOI: 10.18087/cardio.n472
12. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2003;35(8):1381–95. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
13. Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., Belova Yu.S., Vygodin V.A., Sokolova Ya.V. RELIPH - REgularnoye Letcheniye I ProPHylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. Kardiologiia. 2007;47(5):58–66. [Russian: Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Белова Ю.С., Выгодин В.А., Соколова Я.В. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология. 2007;47(5):58-66]
14. Lawlor ER, Bradley DT, Cupples ME, Tully MA. The effect of community-based interventions for cardiovascular disease secondary prevention on behavioural risk factors. Preventive Medicine. 2018;114:24–38. DOI: 10.1016/j.ypmed.2018.05.019
15. Schwingshackl L, Dias S, Hoffmann G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. Systematic Reviews. 2014;3(1):130. DOI: 10.1186/2046-4053-3-130
16. Digenio AG. Comparison of Methods for Delivering a Lifestyle Modification Program for Obese Patients: A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine. 2009;150(4):255–62. DOI: 10.7326/0003-4819-150-4-200902170-00006

Торшин И.Ю.[1], Громова О.А.[1], Зайчик Б.Ц.[2], Ружицкий А.О.[2]

[1] Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия

[2] Институт биохимии им. А. Н. Баха, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия

Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Актуальность	Эффективность лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω3 ПНЖК) в существенной мере зависит от стандартизации содержания экстрактов по эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК), докозагексаеновой кислоте (ДГК) и другим видам жирных кислот.
Материалы и методы	В настоящей работе мы провели комплексное исследование состава 10 образцов ω3 ПНЖК с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений. Полученные данные по составу экстрактов анализировались с использованием современных методов интеллектуального анализа данных (метод метрических сгущений, многомерное шкалирование, метод принципиальных компонент с расшифровкой осей, тополого-метрический подход к распознаванию).
Результаты	Получены количественные маркеры, позволяющие отделять образцы на основе стандартизированных ω3 ПНЖК (Омакор, Солгар омега-3 700, Фемибион наталкер-2, Омега-3 концентрат, Омегамама) от менее стандартизированных (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол и др.) на основе хроматографического анализа жирнокислотного состава исследованных образцов: маркер «ЭПК+ДГК», маркер «ω6+ω11» и коэффициент стандартизации, оценивающий соответствие измеренных уровней ω3 ПНЖК содержанию, заявляемому производителем.
Выводы	Среди изученных образцов наилучшими значениями показателей стандартизации отличался фармацевтический препарат Омакор.
Ключевые слова	Стандартизация омега-3 ПНЖК; нутрициальная поддержка; метрический анализ данных
Для цитирования	Torshin I. Yu., Gromova O. A., Zaychik B. Ts., Ruzhitsky A. O. Comprehensive study of the composition of fish fat extracts and quantitative criteria for distinguishing standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids extracts. Kardiologiia. 2020;60(5):47–56. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Кардиология. 2020;60(5):47–56]
Автор для переписки	Громова Ольга Алексеевна. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Фундаментальные основы фармакологического действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω3 ПНЖК) хорошо изучены и описаны в многочисленных оригинальных исследованиях и обзорных статьях [1]. Вкратце, из таких ω3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), образуются важнейшие медиаторы воспаления – эйкозаноиды и докозаноиды, в том числе нейропротектины, резолвины и маресины. Эйкозаноиды и докозаноиды, синтезируемые из ЭПК и ДГК в каскаде арахидоновой кислоты, имеют ключевое значение для осуществления физиологического окончания воспаления – так называемого. «разрешения воспаления» (англ., resolution of inflammation). Поэтому, ω3 ПНЖК, приготовляемые из экстрактов жира рыб, эффективны для терапии и профилактики широкого круга патологий, в том числе для профилактики и терапии ишемической болезни сердца, инсульта, а также для нутрициальной поддержки [2]. Принимая во внимание крайне низкий уровень потребления россиянами ω3 ПНЖК, необходимо использование лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на основе ω3 для компенсации нутрициального дефицита. Эффективность тех или иных образцов ω3 ПНЖК в существенной мере зависит от стандартизации содержания экстрактов по ЭПК, ДГК и другим видам ЖК. К сожалению, среди врачей все еще встречается терминологическая путаница, при которой все образцы ω3 ПНЖК называются с использованием такого термина 300–500-летней давности, как «рыбий жир». Данный термин весьма условен и не соответствует реалиям современной фармакологии ω3 ПНЖК.

Во-первых, лекарственные препараты и БАД, содержащие ω3 ПНЖК, могут изготовляться вообще без использования экстрактов жира рыб (с использованием, на-

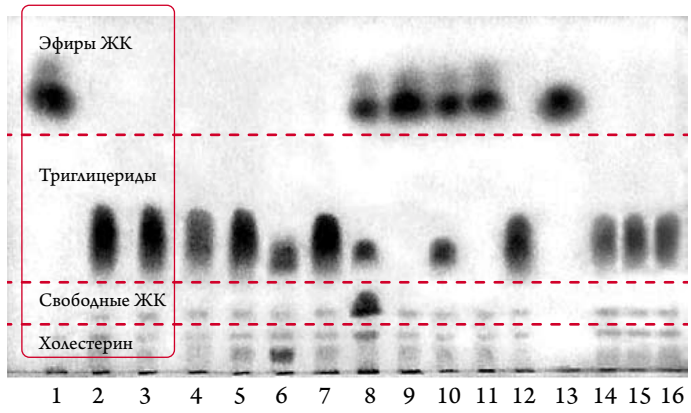
пример, экстрактов жира морских млекопитающих, экстрактов водорослей, синтетических форм ω3 ПНЖК и др.) [1].

Во-вторых, само использование термина «жир» не совсем грамотно биохимически, так как жирами называются сложные эфиры ЖК с глицерином. При реальном приготовлении лекарственных препаратов и БАД на основе ω3 ПНЖК из экстрактов жира рыб, зачастую, проводится частичное омыление жиров исходного экстракта с удалением глицерина и с последующей этерификацией полученной смеси ЖК метиловым, этиловым и другими короткоцепочечными одноатомными спиртами. Полученная таким образом смесь никоим образом не является «жиром» в научном значении этого слова.

В-третьих, и самое главное, препараты и БАД на основе ω3 ПНЖК, из какой бы природной субстанции они не приготовлялись, могут проходить существенную стандартизацию по составу. Например, эфиры ЖК в составе препарата Омакор® (Abbott Laboratories LLC) содержат не менее 90% ω3 ПНЖК (по результатам настоящего исследования, более 97%). Очевидно, что настолько стандартизированный по жирнокислотному составу экстракт, содержащий заявленные количества ЭПК и ДГК, является фармацевтическим препаратом с высокой степенью очистки, а использование термина «рыбий жир» не является корректным.

Все вышесказанное обусловливает необходимость проведения исследований химического состава различных экстрактов ω3 ПНЖК на основе жира рыб [3, 4] и др. с целью установления реальных показателей количественного и качественного состава препаратов и БАД на основе ω3 ПНЖК, реально используемых во врачебной практике. Например, в работе [5] было проведено качественное исследование состава образцов ω3 ПНЖК из числа представленных на российском рынке. По данным тонкослойной хроматографии, основная часть исследованных образцов относилась к двум группам: основным компонентом образцов

Рисунок 1. Хроматографический анализ образцов ω3 ПНЖК, адаптирован из [5]



1 – Ateroblock; 2 – Doppelherz Aktiv omega-3; 3 – NutraSource omega 3; 4 – Omeganol; 5 – «Омега-3 фортекс»; 6 – «Омега-3 форте плюс»; 7 – Tandemax; 8 – заведомые вещества (снизу вверх: холестерин, свободная ЖК, триглицериды, эфиры ЖК); 9 – «Викинг омега-3 форте»; 10 – OmegaTrin; 11 – VitrumCardio omega-3; 12 – «Океанол»; 13 – «Омакор»; 14 –рыбий жир; 15 – «Уник омега-3»; 16 – «Янтарная капля».

1, 9, 11 и 13 на рисунке 1 являются эфиры ЖК, а образцов 2–4, 12, 14 (рыбьего жира), 15 и 16 – триглицериды (рис. 1).

В настоящей работе мы представляем результаты количественного хроматографического анализа 10 образцов ω3 ПНЖК, полученных на основе экстрактов жира рыб. Полученные данные по составу экстрактов анализировались с использованием современных методов интеллектуального анализа данных (тополого-метрический подход к распознаванию, метод метрических сгущений, многомерное шкалирование и метод принципиальных компонент с расшифровкой осей [6]).

Материалы и методы

Образцы ω3 ПНЖК, исследованные в настоящей работе, перечислены в таблице 1. Отметим, что все исследованные образцы изготовлялись на основе жира тех или иных сортов рыбы в качестве исходного сырья.

Таблица 1. Краткая информация об исследованных образцах ω3 ПНЖК

Препарат/БАД	Капсула, мг	Омега-3, мг	ЭПК, мг	ДГК, мг
Омега-3 Доппельгерц Актив	1186	300	144	96
Fish oil-Teva	500	165	НЗ	НЗ
Омегатрин	780	397,8	НЗ	НЗ
Омега-3 концентрат	1000	600	330	220
Омегамама	700	150	23	105
Фемибион наталкер-2	500	200	0	200
Омеганол	500	32	НЗ	НЗ
Омакор	1000	900	460	380
Dear-Natura DHA	1200	500	60	400
Солгар омега-3700	1730	700	360	240

НЗ – неизвестно, ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053

Таблица 2. Соединения, найденные в исследованных образцах в результате проведения хроматографического анализа

Соединение	ПНЖК	ММ
11-эйкозеновая к-та, метиловый эфир	ω9	325
11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир	ω9	353
13-докозеновая к-та, метиловый эфир	ω9	353
13-докозеновая к-та, пропиловый эфир	ω9	381
13-метилтетрадеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	256
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	384
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир	ДГК	342
5,11,14,17-эйкозатетраеновая к-та, метиловый эфир	ЭТК	318
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир	ЭПК	330
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир	ЭПК	316
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир	ЭПК	344
6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	ω3	262
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир	ω3	332
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир	ω3	304
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	ω3	290
6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир	ω3	264
6-октадеценовая к-та, этиловый эфир	ω11	310
6-октадеценовая к-та, метиловый эфир	ω11	296
7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	384
7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир	ДПК	342
7-метил-6-гексадеценовая к-та	ω9	282
Линолевая к-та, этиловый эфир	ω6	308
Линолевая к-та, метиловый эфир	ω6	294
Пальмитолеиновая к-та, этиловый эфир	ω7	282
Пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир	ω7	268
Олеиновая к-та, этиловый эфир	ω9	310
Олеиновая к-та, метиловый эфир	ω9	296
Деканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	186
Додеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	214
Эйкозановая к-та, метиловый эфир	нас.	327
Эйкозановая к-та, пропиловый эфир	нас.	355
Маргариновая к-та, метиловый эфир	нас.	284
Маргариновая к-та, этиловый эфир	нас.	298
Пальмитиновая к-та, метиловый эфир	нас.	270
Метилникотинат	–	137
Стеариновая к-та, этиловый эфир	нас.	312
Стеариновая к-та, метиловый эфир	нас.	298
Каприловая к-та, метиловый эфир	нас.	158
Пантолактон	–	130
Пентадеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	256
Миристиновая к-та, этиловый эфир	нас.	257
Миристиновая к-та, метиловый эфир	нас.	243
Миристиновая к-та, метиловый эфир	нас.	243
12-метил-тридеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	242
12-метил-тридеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	242
Тридеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	228

ММ – молекулярная масса, г/моль,
«нас.» – насыщенная жирная кислота.

Хроматографическое определение жирнокислотного состава

Образцы растворяли в гексане и подвергали солянокислому гидролизу в присутствии метанола (Methanolic-HCl (3N) Supelco) в плотно укупоренных виалах при 90°С в течение 1 часа. Полученные таким образом метиловые эфиры ЖК анализировали на хроматографе Shimadsu GCMS-QP2010 Ultra при следующих условиях: газ-носитель – гелий, линейная скорость 35,6 см/сек (0,9 мл/мин), деление потока 4:1. Колонка капиллярная MDN-5 (Supelco), длина 30 метров, внутренний диметр 0,25 мм. Параметры хроматографа: в режиме градиента температур, детектор 200°С, интерфейс 205°С, режим измерения – от 45 до 450 m/z. Качественный состав полученных смесей определялся с использованием библиотеки масс спектров NIST11.

В результате проведения настоящей серии экспериментов каждый образец описывался вектором из 44 позиций, в каждой из которых представлена площадь пика, соответствующая тому или иному соединению. Соединения, установленные в ходе настоящего исследования, перечислены в таблице 2.

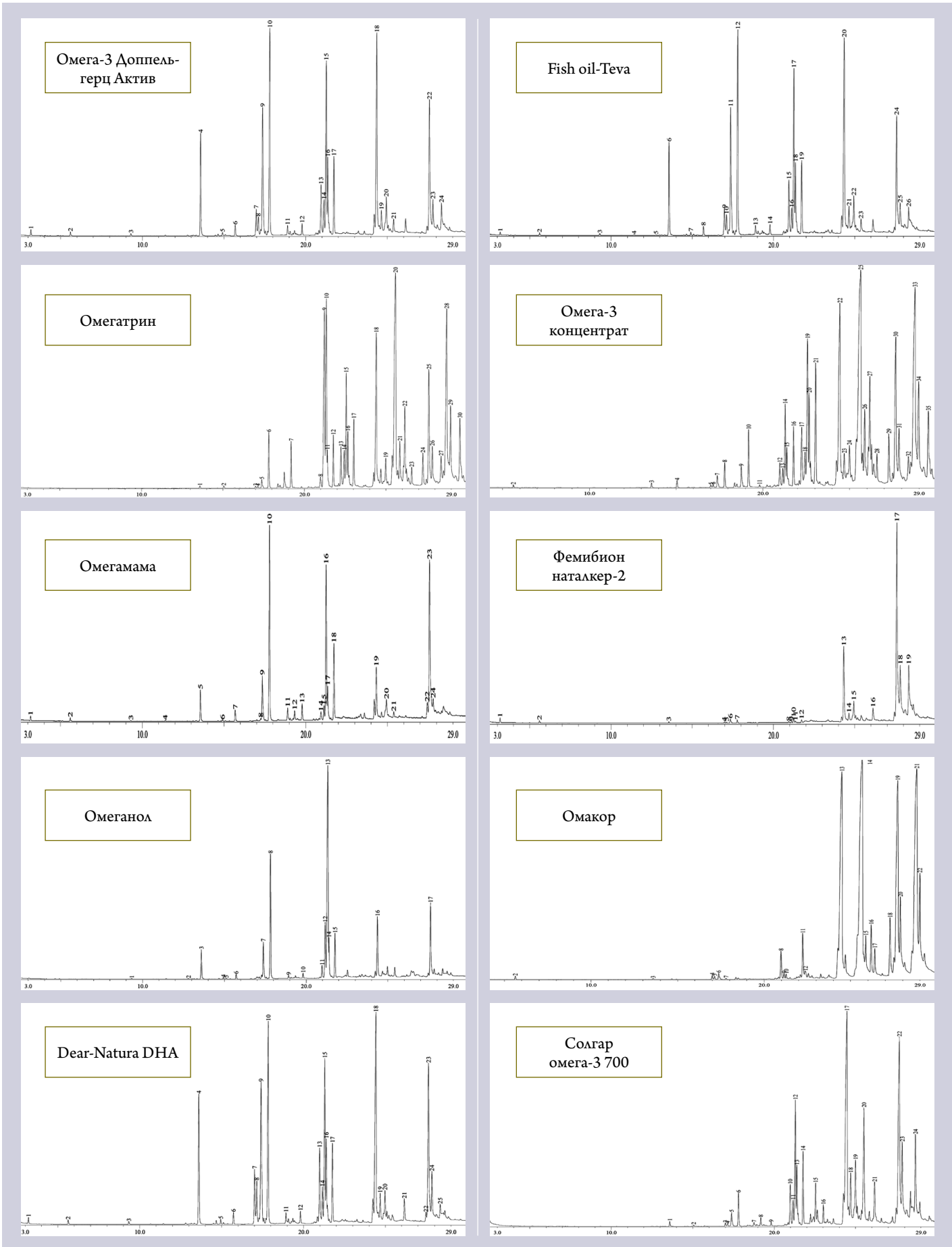
Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2, Т-критерия Вилкоксона, теста Манна–Уитни и теста Стьюдента в электронных таблицах Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы к интеллектуальному анализу данных, основанные на методе метрических сгущений. Использован подход, основанный на фундаментальной концепции *метрики* (в математике метрика – функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). «Точками» в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется *метрической конфигурацией*. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций изучаемых параметров [6].

Результаты

В результате экспериментов были получены хроматограммы для каждого из 10 исследованных образцов, перечисленных в таблице 1 (табл. 3). Каждый из пиков на хро-

Таблица 3. Хроматограммы исследованных соединений.
Цифры над пиками обозначают соединения, которые соответствуют данному пику



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053

Рисунок 2. Расшифровка хроматограммы образца ω3 ПНЖК, на примере образца №8 (препарат Омакор)

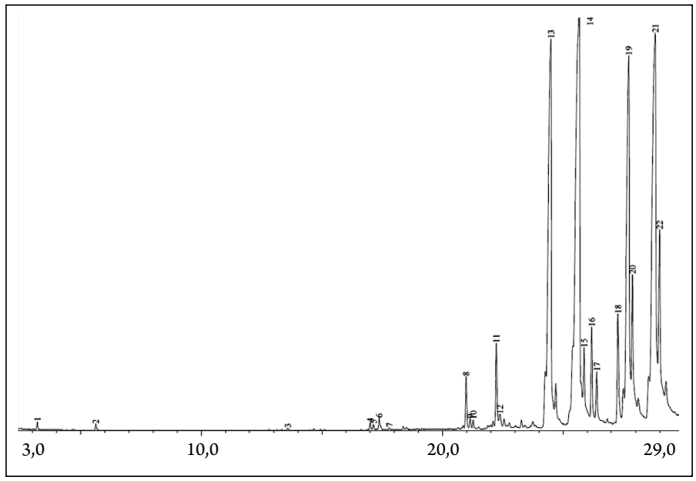


Таблица 4. Информативные предикторы, на основании концентраций которых можно прогнозировать концентрации всех остальных компонентов

Рейтинг	Предиктор
100%	Эйкозановая к-та, метиловый эфир нас.
99%	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир ДГК
80%	13-докозеновая к-та, метиловый эфир ω9
70%	6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир ω3
70%	5,11,14,17-эйкозатетраеновая к-та, метиловый эфир ЭТК
53%	7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир ДПК
50%	Линолевая к-та, этиловый эфир ω6
50%	11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир ω9
47%	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир ЭПК
43%	6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир ω3
43%	7-метил-6-гексадеценовая к-та ω9
40%	11-эйкозеновая к-та, метиловый эфир ω9
23%	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир ДГК

Рейтинг предиктора соответствует проценту молекулярных компонентов экстрактов, для прогнозирования концентраций которых данный предиктор необходим.

матограмме был идентифицирован по библиотеке масс спектров NIST11; площадь пика отображает процентное содержание соответствующего соединения в исследованном образце.

Предварительный анализ полученных хроматограмм

Даже простой визуальный анализ полученных хроматограмм показывает, что есть группа образцов с большим количеством пиков (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омега-3 концентрат), которые соответствуют более низкому качеству стандартизации жирнокислотного состава, и наряду с этим, представлены образцы с малым числом пиков (Омакор, Солгар и др.), что соответствует более высокому качеству стандартизации состава.

По качественному составу [наличие этиловых, пропиловых бутиловых эфиров ЖК (табл. 2)] образцы можно условно разделить на два типа: (1) «естественные» жиры, которые, судя по жирнокислотному составу, аналогичны «рыбьему жиру» (например, хроматограмма образца №2 Fish oil-Teva) и (2) «синтетические» жиры, содержащие в большом количестве не липиды, а эфиры ЖК – ведь этиловые, пропиловые и бутиловые эфиры ЖК имеют явно искусственное происхождение (например, хроматограмма образца образца № 8 Омакор, рис. 2).

Суммарное содержание ω3 ПНЖК – 97%. Приведена расшифровка пиков с площадью более 0,5% относительного содержания жирных кислот. Пики: 8 – 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир (ω3), 11 – 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир (ω3), 12 – Линолевая к-та, этиловый эфир (ω6), 13 – 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир (ω3-ЭПК), 14 – 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир (ω3-ЭПК), 15 – 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир (ω3), 16 – 11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир (ω9), 17 – Эйкозановая к-та, пропиловый эфир (нас.), 18 – 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир (ω3-ЭПК), 19 – 4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир (ω3-ДГК), 20 – 7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир (ω3-ДПК), 21 – 4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир (ω3-ДГК), 22 – 7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир (ω3-ДГК).

Интеллектуальный анализ данных хроматограмм

Для установления более четких количественных критериев различий в качестве экстрактов ω^3 ПНЖК мы применили методы интеллектуального анализа данных к собранным нами результатам хроматографического исследования состава образцов. Каждый образец был представлен концентрациями 44 веществ (табл. 2).

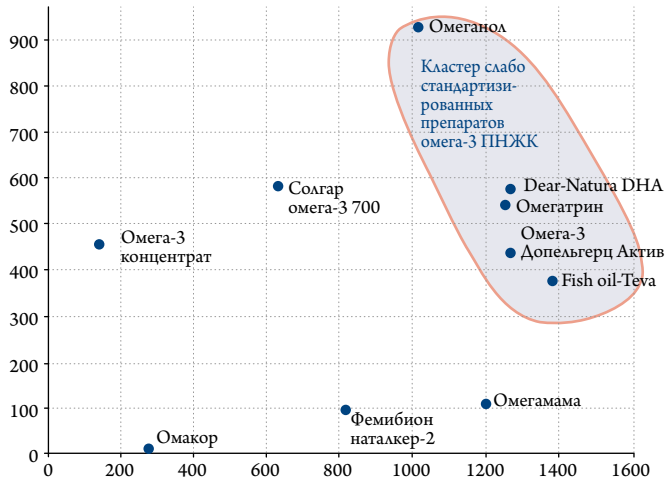
Следует отметить, что концентрации каждого из молекулярных компонентов, перечисленных в таблице 2, коррелируют друг с другом в исследованных образцах ω3 ПНЖК. Данные корреляции настолько выражены, что возможно прогнозировать концентрации любой из молекул в таблице 2 посредством тополого-метрического подхода к распознаванию при условии, если известны концентрации определенных «компонентов-предикторов» (табл. 4). Аккуратность получаемых таким образом прогнозов была достаточно высока: коэффициент

корреляции между прогнозируемыми и измеренными концентрациями составил в среднем r=0,77±0,22. Отметим, что среди предикторов перечислены концентрации различных форм ДГК, ЭПК, ω6 линолевая кислота и ω9 ЖК. Некоторые из перечисленных предикторов оказались важны для получения информативных маркеров стандартизации экстрактов ω3 ПНЖК (см. далее).

С использованием метрики Колмогорова–Смирнова в приложении к 44-мерным векторам мы рассчитали «расстояния» между образцами, исследовали наличие кластеров и представили полученные результаты на метрической карте (рис. 3).

В результате проведения анализа метрических сгущений мы выделили кластер образцов, которые отличаются достаточно низкой стандартизацией состава (рис. 3). Действительно, из 5 образцов, вошедших в кластер, для 3 образцов (а именно, Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол) производителями не указывается даже приблизительное содержание ЭПК и ДГК. Отсутствие такой информации является косвенным свидетельством отсутствия надлежащей стандартизации состава при производстве образцов (табл. 1). Стандартизация состава разными производителями ω3 ПНЖК проводится по-разному, поэтому точки, соответствующие остальным образцам, расположены в различных направлениях от кластера слабо стандартизированных образцов.

Рисунок 3. Метрическая карта жирнокислотного состава исследованных образцов π3 ПНЖК



Оси X и Y отражают (в у. е.) некоторые «главные компоненты» состава, которые расшифровываются далее. Метрическая карта представляет собой проекцию матрицы попарных расстояний между всеми образцами на плоскость рисунка. Более близкие точки на карте соответствуют образцам, более близким по жирнокислотному составу. Методом анализа метрических сгущений установлено наличие единственного кластера, соответствующего образцам со слабой стандартизацией состава.

Расшифровка осей метрической карты и информативные маркеры жирнокислотного состава экстрактов ω-3 ПНЖК

Представляет интерес рассмотрение наличия конкретных компонент жирнокислотного состава, позво-

Таблица 5. Различия жирнокислотного состава образцов ω3 ПНЖК (площади пиков хроматограмм, %) и маркеры, позволяющие отличать более стандартизированные образцы от менее стандартизированных (кластер) ω

Соединение	ЖК	Стандартизированные	Менее стандартизированные	p
6-октадеценовая к-та, метиловый эфир	ω11	1,26±1,53	3,25±1,67	0,009
13-метилтетрадеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	0,02±0,04	0,11±0,10	0,013
Миристиновая к-та, метиловый эфир	нас.	0,62±1,18	3,03±2,78	0,016
Миристиновая к-та, метиловый эфир	нас.	0,62±1,18	3,03±2,78	0,016
Додеканоевая к-та, метиловый эфир	нас.	0,01±0,02	0,05±0,06	0,018
Пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир	ω7	1,28±2,00	5,09±4,81	0,019
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	ω3	0,93±0,89	2,18±1,88	0,029
Линолевая к-та, метиловый эфир	ω6	0,72±0,67	6,35±3,90	0,035
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир	ЭПК	1,44±1,16	0,43±0,74	0,041
Пальмитиновая к-та, метиловый эфир	нас.	3,76±7,80	10,6±7,74	0,042
6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	ω3	0,08±0,09	0,68±1,12	0,047
6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир	ω3	0,11±0,10	0,55±0,90	0,053
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	12,5±12,4	3,95±6,84	0,055
Олеиновая к-та, метиловый эфир	ω9	4,43±6,12	18,8±15,6	0,057
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир	ДГК	19,3±14,6	8,97±2,67	0,059
Маркеры стандартизации				
Маркер «ЭПК+ДГК»	–	33,3±10,3	13,3±4,92	0,0016
Маркер «ω6+ω11»	–	2,06±2,20	10,2±1,89	0,0004

Маркер «ЭПК+ДГК» – сумма площадей пиков 5,8,11,14,17-ЭПК (пропиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (бутиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (метиловый эфир). Маркер «ω6+ω11» – сумма площадей пиков следующих компонентов: 6-октадеценовая к-та, метиловый эфир, 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир, линолевая к-та, метиловый эфир.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053

Рисунок 4. Диаграмма состава исследованных образцов в осях, соответствующих разработанным маркерам жирнокислотного состава – «ω6+ω11» и «ЭПК+ДГК»

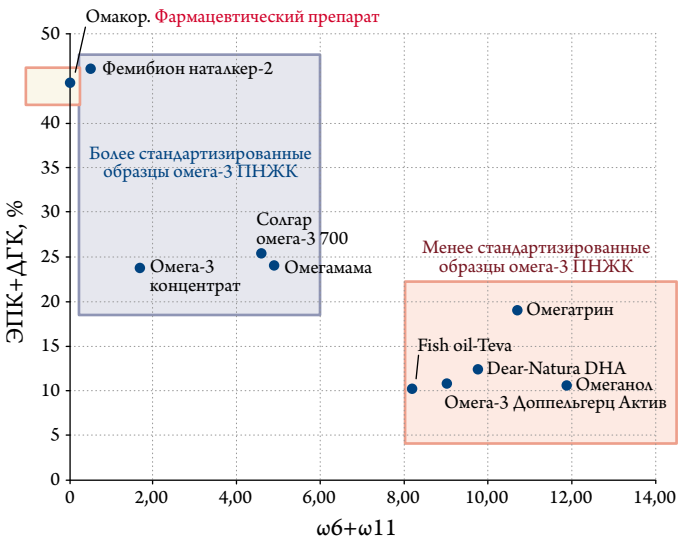
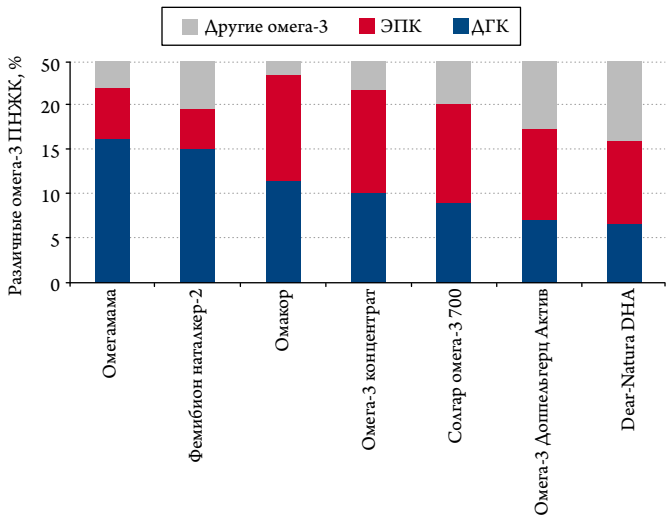


Рисунок 5. Относительное содержание ДГК и ЭПК в исследованных образцах с более высоким качеством стандартизации



Образцы упорядочены по убыванию относительного содержания ДГК.

ляющих отличать образцы в кластере с низкой степенью стандартизации состава от образцов с более высокой степенью стандартизации. Полученные при построении метрической карты «условные оси» X и Y должны соответствовать содержанию каких-то более конкретных веществ или групп веществ. Для установления конкретных показателей биохимического качества стандартизации мы сравнили содержание всех 44 веществ в кластере слабо стандартизированных образцов с содержанием этих веществ во всех остальных образцах. Установленные различия суммированы в таблице 5.

В результате проведенного анализа данных и расшифровки осей метрической карты было получено два наиболее информативных маркера жирнокислотного состава, которые позволяют максимально эффективно отличать более стандартизированные образцы ω3 ПНЖК от менее стандартизированных.

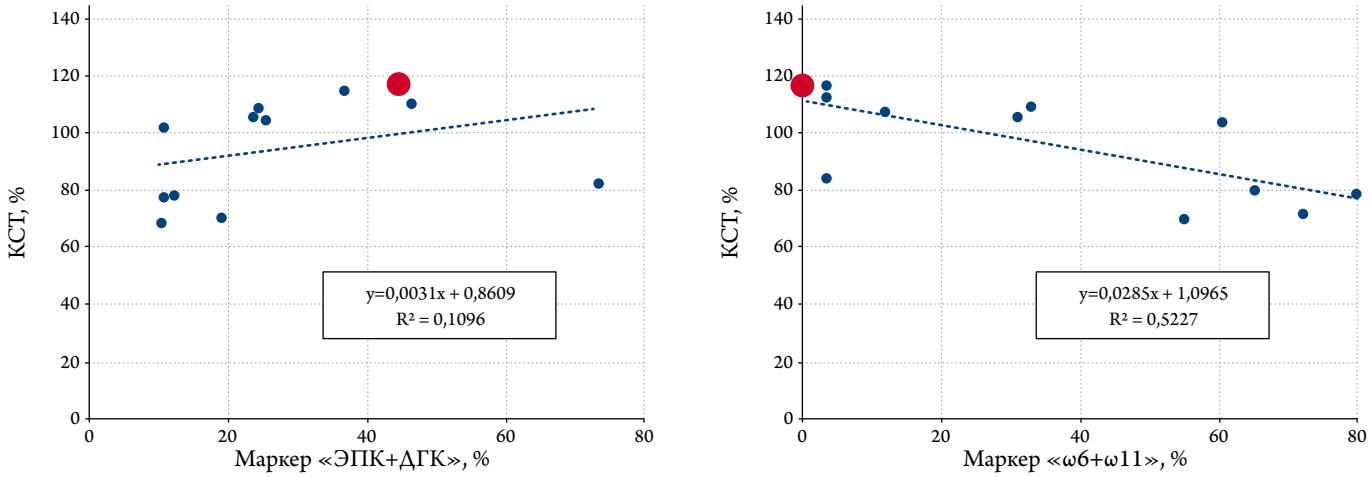
Маркер «ЭПК+ДГК» представляет собой сумму площадей пиков трех конкретных веществ: 5,8,11,14,17-ЭПК (пропиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (бутиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (метиловый эфир). Значения маркера «ЭПК+ДГК» были статистически значимо в 2,5 раза выше в группе более стандартизированных образцов, чем в группе менее стандартизированных (p=0,0016).

Маркер «ω6+ω11» – сумма площадей пиков следующих компонентов: 6-октадеценовая к-та, метиловый эфир, 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир, линолевая к-та, метиловый эфир. Значения маркера «ω6+ω11» были статистически значимо в 5 раз ниже в группе более стандартизированных образцов (%), чем в группе менее стандартизированных (p=0,0004).

Диаграмма состава исследованных образцов в осях «ω6+ω11» – «ЭПК+ДГК» представлена на рисунке 4, данные об относительном содержании ДГК и ЭПК в исследованных образцах – на рисунке 5. Очевидно, что более стандартизированные образцы лежат в области диаграммы, соответствующей значениям маркеров «ЭПК+ДГК» >23%, «ω6+ω11» <5% (рис. 4). Менее стандартизированные образцы лежат в области диаграммы, соответствующей «ЭПК+ДГК» <20%, «ω6+ω11» >8%.

Таким образом, для БАД характерны выраженные различия в значениях маркеров «ω6+ω11» и «ЭПК+ДГК», отражающие существенную «неравномерность» в составе действующего вещества. Образец № 8 (препарат Омакор) характеризуется уникальным расположением на диаграмме (рис. 4), которое фактически соответствует нулевому значению маркера «ω6+ω11». Настоящее исследование указало и на другие особенности состава этого образца, отличающие его от исследованных образцов БАД. Во-первых, фармацевтический препарат на 97% состоит именно из ω3 ПНЖК (табл. 6), а БАД – не более чем на 70%. Во-вторых, 91,5% жирнокислотного состава препарата соответствует ω^3 ПНЖК в виде ЭПК и ДГК, имеющих важное фармакологическое значение профилактики сердечно-сосудистой смертности [7, 8], улучшения липидного профиля, снижения воспаления [9] и др. (в монографии [7] представлены сотни соответствующих источников). В-третьих, препарат не содержит ω11 ПНЖК, содержит крайне мало ω6 ПНЖК (0,55%) и низкие количества ω9 ПНЖК (1,6%). Для сравнения: БАД Фемибион содержит 20,9% ω9 ПНЖК.

Рисунок 6. Корреляции между коэффициентом стандартизации КСТ (%) и значениями маркеров качества стандартизации («ЭПК+ДГК», «ω6+ω11»)



Красной точкой выделены данные, соответствующие составу препарата Омакор с самым высоким значением КСТ (%) =114,2%.

Маркеры жирнокислотного состава и коэффициент стандартизации экстрактов ω-3 ПНЖК

В целом, полученные нами маркеры позволяют проводить своего рода «скрининговое» исследование качества стандартизации субстанций для изготовления препаратов и БАД на основе ω3 ПНЖК. Предположим, что в результате хроматографического анализа образца получены следующие значения маркеров: «ЭПК+ДГК»=13%, «ω6+ω11»=9%. Очевидно, что такие значения соответствуют низкой стандартизации образца по ω³ ПНЖК и высокому уровню примесей, характерных для так называемого «рыбьего жира». Если же образец стандартизирован по ω3 ПНЖК, то значение маркера «ЭПК+ДГК» не могут быть меньше 23%, а значение маркера «ω6+ω11» не должно быть выше 5%.

Таким образом, более стандартизированные образцы ω3 ПНЖК характеризуются высокими значениями ω3 ПНЖК (в виде ЭПК и ДГК) и низкими значениями ω6 и ω11. Этот результат имеет важное практическое значение, так как ω6 кислоты, к которым относится арахидоновая кислота, оказывают гиперкоагуляционный, провоспалительный, вазоконстрикторный эффекты, вызывают задержку жидкости. Соотношение ω6: ω3 ПНЖК в типичной диете современного человека сильно смещено в сторону ω6 и составляет от 10:1 до 20:1. Поэтому, максимальное снижение содержания ω6 в образцах ω3 ПНЖК не только является маркером стандартизации жирнокислотного состава, но и соответствует повышению фармакологической эффективности ω3 ПНЖК [7].

В дополнение к маркерам «ЭПК+ДГК» и «ω6+ω11», позволяющим классифицировать исследуемые образцы ω³ ПНЖК как более стандартизированные и менее стандартизированные, мы также вводим «коэффициент стандартизации» (КСТ), оценивающий соответствие реально измеренных уровней ω3 ПНЖК содержанию ω3 ПНЖК, заявляемому производителем. КСТ рассчитывается как композиция четырех компонент:

$$КСТ\ (\%) = 1\text{-}\omega3_{соотв}\text{-}ЭПК_{соотв}\text{-}ДГК_{соотв}\text{-}Др.\omega3_{соотв},$$

где $\omega3_{соотв} = \omega3_{заявл}\ (\%) - \omega3_{изм}\ (\%)$ соответствие заявленного общего содержания ω³ ПНЖК измеренному. Если образец содержит больше ω3, чем заявлено, то это увеличивает значение $\omega3_{соотв}$;

Таблица 6. Детали жирнокислотного состава образца №8 (препарат Омакор)

Жирнокислотный компонент состава	Пик, %	Вид ЖК
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир	25,47	ЭПК
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	24,95	ДГК
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир	18,59	ЭПК
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир	17,12	ДГК
7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	2,69	ДГК
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир	2,43	ЭПК
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир	1,99	ω3
7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир	1,87	ω3
11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир	1,61	ω9
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	1,06	ω3
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир	0,84	ω3
Эйкозановая к-та, пропиловый эфир	0,83	нас.
Линолевая к-та, этиловый эфир	0,55	ω6

Компоненты упорядочены по убыванию значений пиков.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053

Таблица 7. Коэффициент стандартизации образцов ω3 ПНЖК

Препарат/БАД	Заявлено, %			Измерено, %			КСТ (%)
	ЭПК	ДГК	Др. ω3	ЭПК	ДГК	Др. ω3	
Омакор	46,0	38,0	6,0	46,5	44,8	5,8	114,2%
Фемибион наталкер-2	0	40,0	0,0	13,4	46,0	16,0	110,5%
Омегамама	4,6	21,0	4,4	7,8	22,3	4,0	108,2%
Омега-3 концентрат	33,0	22,0	5,0	32,1	26,2	8,4	106,6%
Солгар омега-3 700	32,7	21,8	9,1	31,2	25,4	12,9	104,1%
Омега-3 Доппельгерц Актив	15,2	10,1	6,3	15,5	10,8	11,5	102,1%
Dear-Natura DHA	5,0	33,3	3,3	16,4	11,8	15,5	79,8%
Омеганол	-	-	-	0,0	10,7	1,9	77,7%
Омегатрин	-	-	-	24,7	21,7	5,7	70,4%
Fish oil-Teva	-	-	-	16,2	10,3	13,0	68,5%

Исследованные образцы упорядочены по убыванию значения КСТ (%), оценивающего соответствие измеренного жирнокислотного состава заявляемому составу. «Др. ω3» – разность между общим количеством ω3 и суммой ЭПК+ДГК.

$ЭПК_{соотв}=ЭПК_{заявл}$ (%) – $ЭПК_{изм}$ (%), если заявлено содержание ЭПК. Если нет, то назначается «штрафной процент» (мы использовали величину в 15%, которая отражает среднее содержание ЭПК в слабо стандартизированных образцах).

$ДГК_{соотв}=ДГК_{заявл}$ (%) – $ДГК_{изм}$ (%), если заявлено содержание ДГК, в противном случае – «штрафной процент» (10%).

$Др.ω3_{соотв} = |Др.ω3_{заявл} – Др.ω3_{изм}|$ – абсолютное значение разности между заявленным и измеренным содержанием других ω3 ПНЖК. Др.ω3 определяется как разница между общим содержанием ω3 и суммарным содержанием ЭПК+ДГК.

Примеры расчета КСТ (%) приведены в таблице 7. Препарат Омакор характеризовался самым высоким значением КСТ среди исследованных образцов. Результаты оценки «качества» стандартизации посредством КСТ (%) соответствуют оценкам с использованием маркеров «ЭПК+ДГК», «ω6+ω11», так как установлены статистически значимые корреляции между коэффициентом стандартизации и значениями маркеров «ЭПК+ДГК», «ω6+ω11» (рис. 6). Тем не менее КСТ (%) предоставляет дополнительную информацию о качестве стандартизации. Например, значение КСТ (%) для «Омега-3 Доппельгерц Актив» было достаточно высоко (102,1%), так как реально измеренное содержание различных ПНЖК в соответствующем образце практически полностью соответствовало содержанию, заявляемому изготовителем (табл. 7).

Заключение

Информацию о необходимости коррекции потребления ω3 ПНЖК пациенты получают через средства массовой информации, в интернет-пространстве, и значительно реже от врачей, рекомендующих тот или иной препарат или БАД ω3 ПНЖК. Поэтому окончательный выбор препарата/БАД ω3 ПНЖК осуществляет пациент (зачастую, по совету фармацевта в аптеке). В действительности, эффективность препаратов или БАД на основе ω3 ПНЖК в существенной мере зависит от стандартизации содержания экстрактов по ЭПК, ДГК и по другим видам ЖК. В настоящей работе мы провели комплексное исследование состава 10 образцов ω3 ПНЖК с хроматографическим определением более 40 метаболитов ЖК и других соединений. Получены количественные маркеры, позволяющие отделять образцы на основе стандартизированных ω3 ПНЖК (препарат Омакор и некоторые БАД, в том числе Фемибион наталкер-2, Омега-3 концентрат и др) от менее стандартизированных образцов (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол и др.). В стандартизированных образцах значения маркера «ЭПК+ДГК» в 2,5 раза выше (p=0,0016), а маркера «ω6+ω11» – в 5 раз ниже (p=0,0004). Вычисления коэффициента стандартизации, оценивающего соответствие измеренных уровней омега-3 ПНЖК заявленному производителем содержанию, показали, что наилучшей стандартизацией характеризовался препарат Омакор. Отметим, что Омакор (в США – Ловаза) является единственным рецептурным лекарственным препаратом ω3 ПНЖК, одобренным Управлением по вопросам пищи и лекарств США (FDA). Использование стандартизированных препаратов на основе ω3 ПНЖК для вторичной профилактики инфаркта миокарда и снижения сердечно-сосудистой смертности характеризуется обширной доказательной базой [7, 8].

В заключение следует подчеркнуть, что качество фармацевтической стандартизации образцов ω3 ПНЖК следует оценивать не только по жирнокислотному, но

и по микроэлементному составу. Стандартным требованием при внесении БАД в Единый реестр свидетельств о государственной регистрации является низкое содержание отдельных токсичных элементов (свинец <1,0 мг/кг, кадмий <0,2 мг/кг, ртуть <0,3 мг/кг). Однако известно более 10 токсических элементов, поэтому профили уровней микроэлементов в различных препаратах, включающие от 18 до 68 микроэлементов, являются информативными индикаторами степени очистки и стандартизации [10, 11], крайне полезными для сравнительного анализа фармацевтического качества лекарственных препаратов и БАД [12].

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-00929.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Limanova O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., Galustyan A.N., Grishina T.R. et al. Low consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of various diseases in women of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2017;25(9):33–45. [Russian: Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Галустян А.Н., Гришина Т.Р. и др. Низкое потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2017;25(9):33-45]
2. Mareev V. Yu. Expert Council report "Importance of using omega-3 polyunsaturated fatty acid ethyl ethers (ω-3 PUFA 90 %, g/g) after myocardial infarction with concomitant cardiac abnormalities". Russian Heart Journal. 2016;15(4):301–4. [Russian: Мареев В. Ю. Отчет о работе Совета экспертов «Актуальность применения этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК, 90 %, 1 г) у постинфарктных пациентов с сопутствующей кардиологической патологией». Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(4):301–4]. DOI: 10.18087/rhj.2016.4.2260
3. Mason RP, Sherratt SCR. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017;483(1):425–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127
4. Kutzner L, Ostermann AI, Konrad T, Riegel D, Hellhake S, Schuchardt JP et al. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017;65(1):139–47. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745
5. Vaskovskiy V.E., Gorbach T.A., Esipov A.V., Svetashev V.I., Yatskova M.A. Preparations of omega-3 fatty acids and their use in medicine. Pacific Medical Journal. 2010;2(40):15–9. [Russian: Васьковский В.Е., Горбач Т.А., Есипов А.В., Светашев В.И., Яцкова М.А. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010;2(40):15-9]
6. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis. 2017;27(2):184–99. DOI: 10.1134/S1054661817020110
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. Guide. -M.: GEOTAR-Media;2019. - 672 p. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 672с.]. ISBN 978-5-9704-5149-6
8. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. Concerning the "repression" of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology. 2019;12(2):91–114. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях ω-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019;12(2): 91-114]. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114
9. Natto ZS, Yaghmoor W, Alshaeri HK, Van Dyke TE. Omega-3 Fatty Acids Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profiles among Diabetic and Cardiovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific Reports. 2019;9(1):18867. DOI: 10.1038/s41598-019-54535-x
10. Microelement composition of pharmaceutical preparations. Av. at: http://trace-elements.ru/мэ-фармпр/. [Russian: Микроэлементный состав фармацевтических препаратов. Доступно на: http://trace-elements.ru/мэ-фармпр/]
11. Unified Register of state registration certificates. Dietary Supplement "Triple omega-3 Capsules 950 mg of EPA and DHA" (RU.77.99.11.003.E.001525.04.19). Av. at: https://clck.ru/HgTAr. 2020. [Russian: Единый Реестр свидетельств о государственной регистрации. Биологически активная добавка к пище 'Капсулы Тройная Омега-3 950 мг ЭПК и ДГК' (RU.77.99.11.003.E.001525.04.19). Доступно на: https://clck.ru/HgTAr. 2020]
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Toguzov R.T., Volkov A.Yu. The elemental composition of the natural neuroprotective agents. Medical and pharmacy news. 2010;316:23. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Элементный состав нейропротекторов природного происхождения. новости медицины и фармации. 2010;316:23]

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053

Тихазе А. К.[1], Косач В. Я.[2], Ланкин В. З.[1], Панферова А. А.[1], Смирнова М. Д.[1]

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

[2] ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Показатель, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца

Цель	Изучить окислительную модификацию эритроцитарной Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) in vivo и in vitro для обоснования использования нового маркера окислительного стресса.
Материал и методы	Активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД определяли по подавлению восстановления синего нитротетразолия супероксидным анион-радикалом, генерируемым при окислении ксантина ксантиноксидазой. Содержание эритроцитарной Cu,Zn-СОД определяли с помощью иммунохимического метода. Биохимические исследования осуществляли в контрольной группе (больные с переломами нижних конечностей без известного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и гиперлипидемии); в группах больных острым инфарктом миокарда, больных со стабильной стенокардией и больных с декомпенсацией сердечной недостаточности. Для оценки выраженности окислительного стресса у больных ИБС предложено использовать эмпирический коэффициент окислительной модификации СОД ($КФМ_{СОД}$), представляющий собой отношение: активность Cu,Zn-СОД/содержание Cu,Zn-СОД.
Результаты	Установлено, что активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД во всех группах больных ИБС была достоверно снижена по сравнению с таковой в контрольной группе, причем коэффициент $КФМ_{СОД}$ также значительно снижен у больных ИБС, что может служить основанием для использования этого биохимического показателя в качестве маркера окислительного стресса.
Заключение	Показано, что модификация Cu,Zn-СОД вызвана взаимодействием молекул фермента с природным дикарбонилом – малоновым диальдегидом, причем $КФМ_{СОД}$ может быть использован для оценки выраженности окислительного стресса у больных ИБС.

Ключевые слова	Эритроцитарная супероксиддисмутаза; природные дикарбонилы; окислительный стресс; коэффициент модификации; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Tikhaze A. K., Kosach V. Ya., Lankin V. Z., Panferova A. A., Smirnova M. D. Indicator Characterizing Carbonyl-Dependent Modification of Erythrocytic Superoxydismutase as a Biochemical Marker of Oxidative Stress in Coronary Heart Disease. Kardiologiia. 2020;60(5):57–61. [Russian: Тихазе А. К., Косач В. Я., Ланкин В. З., Панферова А. А., Смирнова М. Д. Показатель, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2020;60(5):57–61.]

Автор для переписки	Панферова Анна Александровна. E-mail: panfyorowa.aniuta@yandex.ru

Большое количество наблюдений свидетельствует, что окислительный стресс играет важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза, сахарного диабета и нейродегенеративных заболеваний [1–6]. При окислительном стрессе в процессе атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) происходит свободнорадикальное окисление полиеновых ацилов фосфолипидов наружного слоя частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) – основного компонента липидтранспортирующей системы плазмы крови [1]. Ацилгидропероксипроизводные фосфолипидов частиц ЛНП претерпевают дальнейшую окислительную деструкцию, приводящую к накоплению различных альфа-оксоальдегидов, таких как 4-гидроксиноненаль и другие ноненаль, а также образующийся в наибольшем количестве малоновый диальдегид (МДА) [1]. Альдегидные группы МДА способны быстро реагировать со свободными аминогруппами белков, что вызывает их структурно-функциональную модификацию [1]. В частности, подобной модификации может подвергаться апопротеин B-100 частицы ЛНП, причем такие карбонил-модифицированные ЛНП опознаются и эффективно захватываются при помощи скэвенджер-рецепторов клетками стенки сосудов, что приводит к накоплению в них этих атерогенных ЛНП и образованию предатерогенного (липоидозного) повреждения стенки сосуда [1]. Очевидно, что карбонильной модификации могут подвергаться и другие белки плазмы крови, а также белки клеточных элемен-

тов крови. Это тем более вероятно, что трехуглеродная молекула МДА вследствие малого размера и высокой гидрофильности, по-видимому, может легко проникать через поры и каналы различных клеточных мембран. Ранее нами было показано, что у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с выраженными нарушениями углеводного обмена (высокий уровень гликированного гемоглобина) наблюдается не только повышенный уровень карбонил-модифицированных ЛНП в плазме крови, но и весьма значительное снижение активности эритроцитарной супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД) [7]. Это, вероятно, может быть вызвано накоплением в плазме крови больных СД дикарбонилов, отличных от МДА, – его гомолога глиоксаля и изомера метилглиоксаля, которые образуются при гипергликемии вследствие автоокисления глюкозы и ферментативного окисления триозофосфатов, накапливающихся в процессе гликолиза. Исходя из этого, целью настоящей работы было исследование возможности карбонильной модификации эритроцитарной Cu,Zn-СОД, что может сопровождаться ингибированием активности фермента и нарушением его функционирования. Следует отметить, что проведение подобной работы является весьма актуальным вследствие отсутствия научно обоснованных маркеров окислительного стресса, использование которых представляется необходимым для коррекции окислительного стресса у больных ИБС и оценки эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента, мужчины в возрасте 50–70 лет (средний возраст 61,3±0,78 года), госпитализированные в ГКБ им. В. В. Вересаева по экстренным показаниям. В основную группу были включены 56 пациентов с верифицированной ИБС (диагноз ИБС был установлен на основании результатов коронарографии), причем у всех больных были диагностированы гипертоническая болезнь III стадии и дислипидемия. Чрескожное коронарное вмешательство перенесли 40 больных ИБС. Все больные были распределены на 3 группы: 1-ю (n=32; средний возраст 60,1±1,0 года) составили больные с острым инфарктом миокарда; 2-ю (n=8; средний возраст 62,1±1,3 года) – больные со стабильной стенокардией II–III функционального класса, госпитализированные для плановой реваскуляризации; 3-ю (n=16; средний возраст 63,3±1,0 года) – больные с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В контрольную группу вошли 16 мужчин (средний возраст 56,8±1,9 года) из отделения травматологии с переломами нижних конечностей без известного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и гиперлипидемии с умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE (3–4%). Все группы пациентов были сопоставимы по возрасту (см. табл. 1). У пациентов основной группы образцы крови для биохимических анализов брали при поступлении в клинику непосредственно после осмотра кардиолога и подписания информированного согласия. Пациенты контрольной группы также подписали информированное согласие на проведение биохимического исследования, которое осуществляли через 1–2 нед после травмы на стадии образования костной мозоли.

Активность Cu,Zn-СОД определяли в эритроцитах, выделенных из венозной крови пациентов, взятой натощак в присутствии 1 мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Эритроциты лизировали в 5 мМ K,Na-фосфатном буфере pH 7,4 в течение 15 мин в ледяной бане. Лизат эритроцитов центрифугировали в течение 10 мин при 20 тыс. об/мин в рефрижераторной лабораторной центрифуге Sigma 3-16KL (Япония), после чего к 5 объемам супернатанта добавляли 2 объема смеси хлороформ/этанол (3:5) и встряхивали на Vortex Elmi SkyLine. Выпавший осадок гемоглобина удаляли центрифугированием. Активность Cu,Zn-СОД в супернатанте определяли по подавлению скорости восстановления нитротетразолия синего супероксидным анион-радикалом, генерируемым в процессе окисления ксантина ксантиноксидазой [8]. Кинетику восстановления нитротетразолия синего регистрировали при 560 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-2600. За единицу активности Cu,Zn-СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% подавления восстановления нитротетразолия синего в условиях реакции. Активность СОД выражали в единицах активности/г гемоглобина. Содержание Cu,Zn-СОД определяли в крови, используя тест-набор Human Cu/Zn-SOD Elisa kit. На основании данных об активности и содержании СОД рассчитывали эмпирический коэффициент окислительной модификации эритроцитарной Cu,Zn-СОД ($КФМ_{СОД}$), который представляет собой отношение активность Cu,Zn-СОД (ед/г гемоглобина)/содержание Cu,Zn-СОД (нг/г гемоглобина). В модельных экспериментах исследовали влияние модификации внутриэритроцитарной Cu,Zn-СОД природным дикарбонилом МДА на активность фермента, для чего эритроциты, изолированные из крови доноров (практически здоровые мужчины 30–40 лет), инкубировали в течение 3 ч в изотоническом фосфатном буфере pH 7,4 в присутствии 10 мМ МДА, полученного кислотным гидролизом его полуацеталя – 1,1,4,4-тетраэтоксипропана в соответствии с описанным ранее методом [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS 14 for Windows version 7. Данные в таблице и на рисунках представлены в виде среднего и стандартного отклонения, при этом для межгруппового сравнения использовали

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1019

Таблица 1. Активность Cu,Zn-супероксиддисмутазы и содержание фермента в эритроцитах больных ИБС

Группа	Возраст, годы	Активность Cu,Zn-СОД, ед/г Hb	Содержание Cu,Zn-СОД, нг/г Hb	$КФМ_{СОД}$
Контроль (травма); n=16	56,8±1,9	880,0±58,0	390,0±20,0	2,30±0,17
1-я (острый инфаркт миокарда; n=32)	60,1±1,0	543,2±27,4*	349,2±13,4	1,63±0,09*
2-я (стабильная стенокардия; n=8)	62,4±1,3	536,1±40,6*	411,6±45,2	1,38±0,14*
3-я (декомпенсированная ХСН; n=16)	63,3±1,5	533,7±12,1*	377,3±6,4	1,50±0,03*

* – p<0,001 при сравнении с контрольной группой. ИБС – ишемическая болезнь сердца; Hb – гемоглобин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СОД – супероксиддисмутаза; $КФМ_{СОД}$ – коэффициент окислительной модификации супероксиддисмутазы.

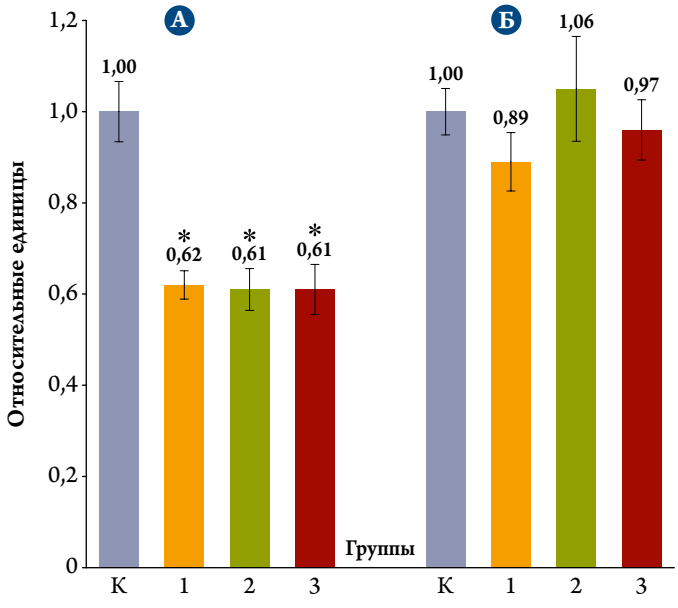
непараметрический критерий Манна–Уитни. В целях выявления и оценки связи между двумя рядами сопоставимых количественных показателей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Основные результаты работы представлены в таблице 1, из которой видно, что активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД во всех группах больных ИБС была снижена по сравнению с контрольной группой (рис. 1) практически в равной степени.

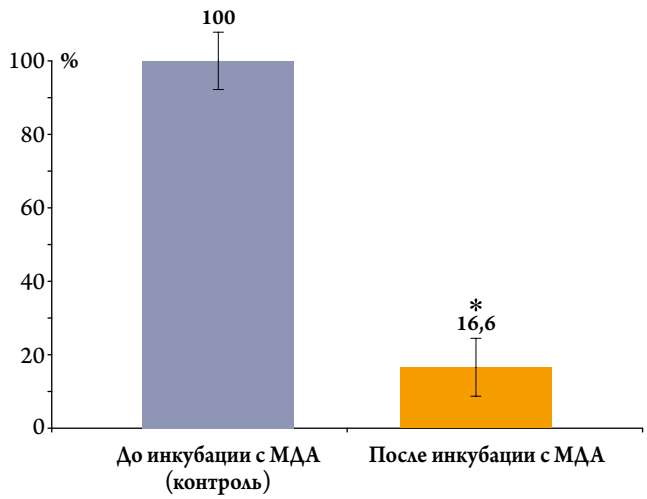
Так, активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах больных 1-й группы была снижена на 38%, активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах больных 2-й группы – на 39%, активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах больных 3-й группы – на 39% (см. табл. 1). В то же время содержание этого фермента в эритроцитах во всех группах больных ИБС достоверно не отличалось от такового в контрольной группе (см. табл. 1). Исходя из этих данных, можно предположить, что молекулы Cu,Zn-СОД в эритроцитах больных ИБС всех групп подверглись окислительной модификации, приведшей к ингибированию активности фермента. Возможный механизм модификации активности Cu,Zn-СОД состоит в том, что вторичные продукты свободнорадикального окисления полиеновых липидов, такие как 4-гидроксиноненаль и МДА, накапливаются при окислительном стрессе и, обладая высокой реакционной способностью, могут вызывать изменения конформации молекул белков за счет реакции альдегидной группы дикарбонилов со свободными аминогруппами протеинов [1]. Для проверки этого предположения нами были проведены модельные эксперименты, в которых внутриэритроцитарную Cu,Zn-СОД модифицировали в присутствии МДА.

Рисунок 1. Ативность Cu, Zn-супероксиддисмутазы (А) и содержание фермента (Б) в эритроцитах больных ИБС в относительных единицах (значения показателей в контрольной группе приняты за 1)



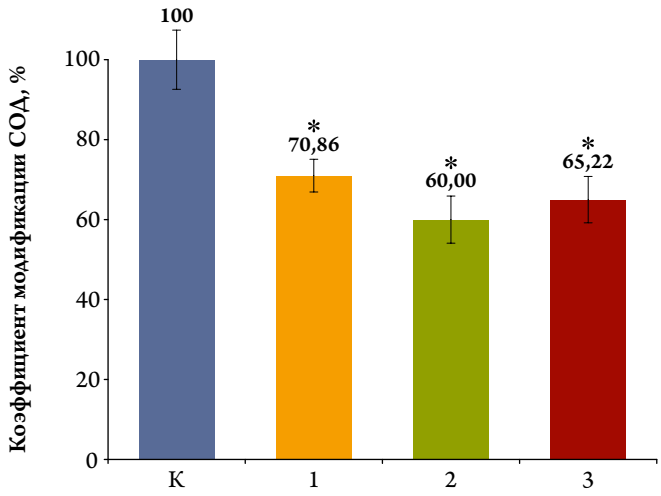
Обозначения столбиков: К – контроль; 1, 2, 3 – больные ИБС: 1 – больные с острым инфарктом миокарда; 2 – больные со стабильной стенокардией; 3 – больные с декомпенсированной ХСН. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. * – достоверность по отношению к контролю, p<0,05.

Рисунок 2. Уменьшение активности Cu, Zn-супероксиддисмутазы в эритроцитах (в % от контроля) доноров после инкубации в течение 3 ч эритроцитов в изотоническом фосфатном буфере pH 7,4 в присутствии 10 мМ МДА



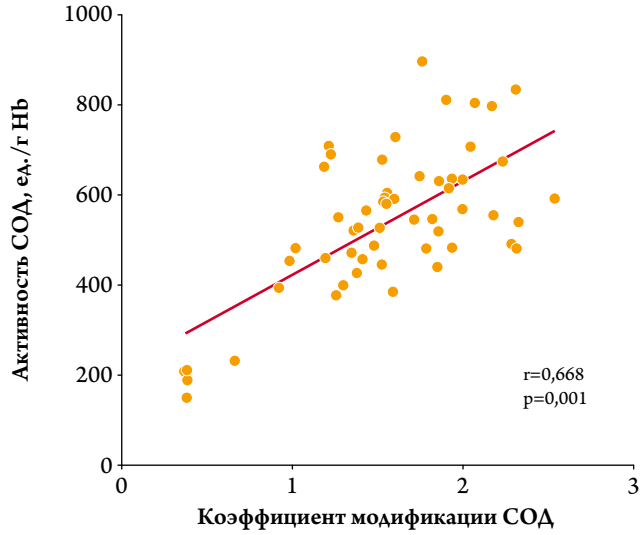
Левый столбик – до инкубации с МДА (контроль, 100%), правый столбик (16,6%) – после инкубации с МДА. Доверительный интервал 6,12 в контроле и 7,15 после инкубации.
* – p<0,05; достоверность по отношению к контролю
МДА – малоновый диальдегид.

Рисунок 3. Значения эмпирического коэффициента окислительной модификации (КФМ) эритроцитарной Cu, Zn-СОД ($КФМ_{СОД}$) в контрольной группе и группах больных ишемической болезнью сердца



Обозначения столбиков: К – контроль; 1, 2, 3 – больные ИБС: 1 – больные с острым инфарктом миокарда; 2 – больные со стабильной стенокардией; 3 – больные с декомпенсированной ХСН. СОД – супероксиддисмутаза;
* – достоверность по отношению к контролю, p<0,05.

Рисунок 4. Корреляция между активностью эритроцитарной Cu,Zn-СОД и коэффициентом окислительной модификации эритроцитарной Cu,Zn-СОД ($КФМ_{СОД}$) в группе больных атеросклерозом и ишемической болезни сердца



Результаты этого исследования, приведенные на рис. 2, свидетельствуют, что молекулы МДА легко проникают через богатую холестерином ри гидную мембрану эритроцитов и приводят к весьма значительному ингибированию активности внутриэритроцитарной Cu, Zn-СОД.

Таким образом, увеличение содержания МДА в плазме крови при окислительном стрессе действительно может быть причиной карбонилзависимой модификации молекул эритроцитарной Cu,Zn-СОД и снижения активности этого фермента у больных ИБС in vivo (см. табл. 1, см. рис. 1). Следует отметить, что определение содержания МДА при помощи реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (2-ТБК), которое обычно используется в клинических работах в качестве маркера окислительного стресса, является малопригодным вследствие низкой специфичности, поскольку с 2-ТБК в условиях определения могут реагировать различные вещества плазмы крови, отличные от МДА [1]. В связи с этим в литературе при такого рода анализах предлагается использовать термин «thiobarbituric acid-reactive substances» (TBARS), т. е. вещества, реагирующие с 2-ТБК [10]. В отечественной литературе вследствие неточного перевода вместо термина TBARS употребляется бессмысленный термин «ТБК-активные продукты», хотя ни о какой активности 2-ТБК в данном случае речи идти не может, поскольку имеется в виду способность окисленной субстанции реагировать с 2-ТБК с образованием окрашенного триметинового комплекса. Суммируя изложенное, можно утверждать, что более показательными для оценки степени выраженности окислительного стресса являются данные по расчету эмпирического коэффициента окислительной модификации эритроцитарной Cu,Zn-СОД – $КФМ_{СОД}$, представляющего собой отношение: активность Cu,Zn-СОД (в ед/г гемоглобина)/содержание Cu,Zn-СОД (в нг/г гемоглобина).

Как видно из табл. 1 и рис. 3, $КФМ_{СОД}$ были статистически незначимы между различными группами больных ИБС и незначительно варьировали в диапазоне 1,38–1,63, но статистически значимо отличались от контрольной группы, в которой $КФМ_{СОД}$ был значительно выше и составил 2,30 (см. табл. 1, см. рис. 3).

Активность Cu,Zn-СОД может быть снижена не только вследствие окислительной модификации молекул фермента, но и при действии других факторов, таких как мутации гена, кодирующего биосинтез Cu,Zn-СОД, и значительно чаще, вследствие алиментарного дефицита меди и/или цинка, входящих в активный центр фермента [1]. Очевидно, что в этих случаях сниженная активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах никоим образом не связана с окислительной модификацией молекул фермента. Исходя из этого, для однозначно корректного выявления наличия окислительной модификации эритроцитарной Cu,Zn-СОД мы предлагаем одновременно с исследованием активности фермента определять его содержание в эритроцитах иммунохимическим методом с помощью моноклональных антител и рассчитывать коэффициент окислительной модификации эритроцитарной Cu,Zn-СОД ($КФМ_{СОД}$). Несмотря на существование сильной положительной корреляции (r=0,67; p=0,001) между такими показателями, как активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД и $КФМ_{СОД}$ (рис. 4), очевидно, что использование эмпирическо-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1019

го показателя $КФМ_{СОД}$ для оценки выраженности окислительного стресса у больных ИБС является более корректным, чем использование в качестве теста только изменений активности Cu,Zn-СОД, поскольку использование $КФМ_{СОД}$ позволяет исключить возможное изменение активности фермента под действием факторов, отличных от окислительного стресса.

Учитывая важную роль дикарбонилзависимой модификации белков в патогенезе ИБС и атеросклероза [1], можно полагать, что определение $КФМ_{СОД}$ у больных ИБС может быть использовано не только для оценки выраженности окислительного стресса, но, вероятно, и в качестве показателя, свидетельствующего об эффективности проводимой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. Current Aging Science. 2017;10(1):18–25. DOI: 10.2174/1874609809666160926142640
2. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. Mechanisms of Ageing and Development. 2019;177:37–45. DOI: 10.1016/j.mad.2018.03.013
3. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2014;237(1):208–19. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001
4. Rubattu S, Forte M, Raffa S. Circulating Leukocytes and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: A State of the Art. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019;2019:2650429. DOI: 10.1155/2019/2650429
5. Hirsch GE, Heck TG. Inflammation, oxidative stress and altered heat shock response in type 2 diabetes: the basis for new pharmacological and non-pharmacological interventions. Archives of Physiology and Biochemistry. 2019;1–15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/13813455.2019.1687522
6. Markesbery WR. The Role of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. Archives of Neurology. 1999;56(12):1449–52. DOI: 10.1001/archneur.56.12.1449
7. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Belova Kumskova EM, Grechnikova MA et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients. Journal of Diabetes. 2016;8(3):398–404. DOI: 10.1111/1753-0407.12309
8. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. Analytical Biochemistry. 1971;44(1):276–87. DOI: 10.1016/0003-2697(71)90370-8
9. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. Molecular and Cellular Biochemistry. 2012;365(1–2):93–8. DOI: 10.1007/s11010-012-1247-5
10. Federico A, Dallio M, Masarone M, Gravina AG, Di Sarno R, Tuccillo C et al. Evaluation of the Effect Derived from Silybin with Vitamin D and Vitamin E Administration on Clinical, Metabolic, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress Parameters, and Serological Worsening Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019;2019:8742075. DOI: 10.1155/2019/8742075

Мареев В. Ю.[1], Минина Ю. В.[2], Беграмбекова Ю. Л.[1], Левин А. М.
[1] «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия
[2] ООО «Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности», Москва, Россия

Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО)

Цель — Изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора лечения при неэффективности предшествующей двойной антигипертензивной терапии (АГТ) и анализ эффективности тройной комбинации (ТК) амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина.

Материал и методы — В программу включены 1252 пациента с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ); группу ТК составили 992 (79,23%) пациента (38,3% мужчин, возраст 61,6 [55,0; 67,9]), группу контроля – 260 (20,77%) больных (37,7% мужчин, возраст 60,6 [53,3; 67,4]). Основными критериями включения были эссенциальная АГ, возраст 18–79 лет, недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое систолическое артериальное давление (САД) >140–179 мм рт. ст.). Продолжительность исследования 3 мес. Оценивалась динамика уровней клинического и амбулаторного АД (данные самоконтроля АД (СКАД), частота достижения первого целевого <140/90 мм рт.ст и целевого <130/80 мм рт. ст. значений АД), динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и качества жизни (КЖ). Анализ эффективности ТК проведен в группах с различным диапазоном исходного повышения САД, у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД)/нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), с повышенной массой тела или ожирением, с хронической болезнью почек (ХБП) – снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2). Оценка безопасности производилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ).

Результаты — Группа ТК была исходно тяжелее группы контроля по ряду клинических параметров и анамнестических данных и имела более высокие исходные уровни АД, что делало сравнение между группами затруднительным. Тем не менее через 3 мес. в группе ТК статистически значимое снижение клинического САД было более выраженным – с 162,1 до 126,8 мм рт. ст. (Δ=35,7 мм рт. ст.) по сравнению с группой контроля [с 157,8 до 128,4 мм рт. ст. (Δ=29,4 мм рт. ст.)]. Первого целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. достигли в группе ТК 87,8% пациентов, в группе контроля 81,9% (p=0,012), целевого АД <130/80 мм рт. ст. – 34,3 и 28,2%, соответственно (p=0,055). Более эффективный контроль САД на фоне приема ТК сочетался с выраженным его снижением при исходно более высоких цифрах, что было подтверждено также при анализе в подгруппах с САД 140–160, 160–180 и >180 мм рт. ст. Прием ТК, при сравнении с группой контроля, сопровождался выраженным антигипертензивным эффектом в отношении уровней АД при анализе СКАД, улучшением КЖ и функции почек. Значимое снижение уровней АД и достижение целевых его значений у подавляющего большинства больных на фоне ТК продемонстрировано также в подгруппах с СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением и с ХБП. НЯ в ходе терапии отмечены всего у 8 пациентов (0,64%), что подтверждает хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

Заключение — Полученные результаты свидетельствуют о наличии у фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина Трипликсам® терапевтического эффекта, выражающегося в контроле клинического АД при любом его исходном уровне, в том числе в разных диапазонах повышения САД, при сочетании АГ с СД, НТГ, ожирением, ХБП, и имеющего преимущества перед субъективным выбором АГТ. ТК улучшает показатели СКАД, параметры КЖ, способствует нефропротекции и хорошо переносится.

Ключевые слова — Артериальная гипертония; фиксированная тройная комбинация; амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин

Для цитирования — Mareev V.Yu., Minina Yu.V., Begrambekova Yu.L., Levin A.M. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). Kardiologiia. 2020;60(5):62–73. [Russian: Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62–73.]

Автор для переписки — Минина Юлия Валерьевна. E-mail: julilap@yandex.ru

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Несмотря на прогресс в области лечения артериальной гипертонии (АГ), она по-прежнему занимает лидирующую позицию по вкладу в смертность и инвалидизацию населения Российской Федерации, значительно опережая другие общеизвестные факторы риска [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения разных стран составляет 30–45% [2], а в России за период 1998–2017 гг. отмечается рост с 33,9 до 43,3% [3].

Эффективность контроля АД в популяции больных с АГ в нашей стране остается невысокой [3, 4] вследствие применения в основном антигипертензивных препаратов со средней длительностью действия, недостаточных доз, длительного режима монотерапии. В национальных рекомендациях по АГ еще в 2010 г. был сделан акцент на назначении комбинированной терапии 2 препаратами на старте лечения пациентам с артериальным давлением (АД) ≥160/100 мм рт. ст., имеющим высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а части больным при отсутствии эффекта – переход на 3 препарата и более [5]. В обновленных европейских рекомендациях основной стратегией терапии больных неосложненной АГ является назначение предпочтительно фиксированной тройной комбинации (ТК) (концепция «одной таблетки») ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК) + диуретик при неэффективности стартовой тоже предпочтительно фиксированной двойной комбинации [6]. В последних Российских рекомендациях также рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии [7].

Фиксированная ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина Трипликсам® выгодно отличается большим спектром дозировок, что позволяет назначать его широкому кругу пациентов [8–13].

Состав ТК является оптимальным в плане сочетания свойств каждого компонента в отношении подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокирования процессов воспаления, защиты эндотелия, требуемой кардио-, вазо- и нефропротекции, диуретической активности [12, 14–17].

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрированы в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [18–21] и отечественном (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) [22] исследованиях.

Однако актуальной проблемой для врачей амбулаторного звена остается непосредственное внедрение в реальную жизнь обозначенных алгоритмов ступенчатого лечения. Особенно ситуация усугубляется в случае неэффективности предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ), когда в силу «застарелого» мышления врачу легче увеличивать дозы отдельных препаратов с риском возникновения побочных эффектов [23].

Насущным вопросом является также изучение эффективности и безопасности фиксированных комбинаций у разных категорий пациентов с АГ. Целью обсервационной программы ТРИО (Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении) являлось изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора тройной комбинированной терапии (периндоприл аргинин, амлодипин, индапамид) при неэффективности предшествующей АГТ.

Задачами исследования были:

- Изучение эффективности комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина при неэффективности предшествующей двойной комбинированной терапии.
- Оценка уровней достижения целевого АД по данным изменения офисного АД и самоконтроля АД (СКАД) в зависимости от подхода к коррекции терапии.
- Оценка качества жизни (КЖ).
- Оценка переносимости и безопасности проводимой терапии.

Материал и методы исследования

Исследование ТРИО является пострегистрационной наблюдательной открытой многоцентровой программой. Исследование одобрено ответственным этическим комитетом. В качестве исследователей выступали врачи-терапевты или кардиологи поликлинического звена. Всего в исследовании приняли участие 265 врачей из 69 городов России.

Диагностика эссенциальной АГ и определение ее степени проводилось в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2015 года [24].

Критериями включения были:

- Эссенциальная АГ.
- Возраст 18–79 лет.
- Недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое САД >140–179 мм рт. ст.).
- Наличие подписанного информированного согласия.

Критериями невключения пациентов были:

- Симптоматические (вторичные) формы АГ.
- Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 года.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса.
- Сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа.

- Заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.).
- Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению дигидропиридиновых антагонистов кальция (в т. ч. амлодипина) и/или индапамида и/или ингибиторов ангиотензинпреращающего фермента (АПФ) (в т. ч. периндоприла) или других антигипертензивных препаратов, которые врач планирует назначить.
- Невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям.

Общая продолжительность исследования составила 3 месяца, в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения – через 2 нед., через 1 и 3 мес. Врач, исходя из собственного опыта и сложившейся клинической практики, проводил коррекцию неэффективной двойной комбинированной АГТ. Исходя из назначенной терапии, пациенты были распределены в две группы: 1) группу контроля (любое изменение терапии, кроме назначения комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина) 2) группу ТК амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина в виде сочетания монокомпонентов или двойных фиксированных комбинаций и монокомпонента (если врач посчитает необходимым назначение данной ТК). После получения эффекта на свободной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргигина, врач по своему усмотрению мог перевести пациента на фиксированную комбинацию амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина (Трипликсам®).

Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Также анализировались качество жизни по расширенному опроснику SF-36 [25], проводились забор лабораторных анализов и выдача дневника пациента для СКАД.

Всем пациентам была дана рекомендация проводить СКАД по стандартной методике [26], в том числе – за неделю до визита к врачу. АД должно было измеряться пациентом в домашних условиях с помощью автоматического или полуавтоматического сфигмоманометра. Измерения должны были проводиться утром, до приема АГТ и вечером перед сном. Пациенты заполняли дневник СКАД, куда вносили результаты измерений.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, включающее проверку состояния органов-мишеней (учитывались данные на протяжении последних 3 мес.) – ЭКГ, эхокардиографическое исследование, осмотр офтальмолога, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). На промежуточных визитах оценивался клинический статус пациента (измерение АД, ЧСС), анализировался дневник СКАД, частота нежелательных явлений (НЯ), на основании полученных данных проводилась при необходимости коррекция АГТ и дозы препаратов. На финальном визите проводилась итоговая оценка всех указанных параметров.

Целевыми уровнями для клинического и амбулаторного АД считались <140/<90 и <135/<85 мм рт. ст. соответственно. Также оценивалось достижение целевого уровня клинического АД <130/<80 мм рт. ст. СКФ определялась по формуле Кокрофта–Голта.

Критериями эффективности терапии являлись динамика клинического систолического (САД) и диастолического АД (ДАД); число пациентов, достигших целевых уровней АД; динамика САД и ДАД и число пациентов, достигших целевых уровней АД по данным СКАД; динамика качества жизни пациентов по данным опросника SF-36.

Критериями оценки переносимости терапии являлась регистрация и подсчет частоты НЯ, включая серьезные НЯ, зарегистрированных во время исследования на каждом визите. Дополнительно в рамках программы был проведен анализ групп с различным диапазоном исходного САД: <140, 140–160, 160–180 и >180 мм рт. ст., в группе ТК у больных с АГ и СД или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ); АГ и повышенной массой тела или ожирением; АГ и хронической болезнью почек (ХБП) – СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиана (1 квартиль; 3 квартиль). Для описания качественных (дискретных) переменных использовались частоты и проценты. Динамика переменных эффективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня. Уровень значимости был выбран равным 0,05 (5%), мощность критерия 0,8 (80%). При сравнении изменения всех параметров (САД, ДАД, ЧСС, результаты анализов, компонентов оценки качества жизни SF-36) в ходе терапии использованы t-критерий Стьюдента для парных выборок. Сравнение интервальных результатов обследования в рамках одной группы проводилось также с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (для нормально распределенных данных) и с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (для данных с распределением, отличающимся от нормального) или с помощью непараметрического критерия Фридмана. Сравнение категориальных данных выполняли с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

В программу включены 1252 амбулаторных пациентов в возрасте от 23 лет и старше, обоих полов с эссенциальной АГ. В ходе анализа была выявлена группа пациентов, у которых САД при включении было более 179 мм рт. ст. Включение па-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

циентов с САД > 180 мм рт.ст. не соответствовало критериям включения пациентов в исследование. Было принято решение о включении в анализ всех пациентов, принимавших препараты (по принципу intention to treat).

Группу ТК составили 992 (79,23%) пациента, группу контроля – 260 (20,77%) больных. Завершили программу в соответствии с протоколом в целом 1236 (98,7%) больных, в группе ТК – 977 (98,5%), в контрольной – 259 (99,6%).

В анализируемой популяции в целом преобладали женщины, с АГ давностью 10,9 лет, преимущественно 2-й степени, почти половина имела в качестве сопутствующей патологии ХСН, пятая часть – стенокардию (табл. 1). 15,2% пациентов имели госпитализации по любым причинам за последние 12 мес., 10,9% по причине гипертонических кризов, 22,3% имели более двух визитов к врачу по поводу АГ за последние 3 месяца. Более 40% больных имели избыточную массу тела и столько же – ожирение. Исследуемая популяция характеризовалась сохраненной систолической функцией миокарда, почти половина имела гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию, большинство – изменение сосудов глазного дна по гипертоническому типу (табл. 2).

Таблица 1. Исходная характеристика всей популяции, группы лечения ТК и контрольной группы

Показатель	Все пациенты, n=1252	Группа ТК, n=992	Группа контроля, n=260	p (группа ТК/контроль)
Возраст, годы, Me, [Q1; Q3]	61,3 [54,6; 67,9]	61,6 [55,0; 67,9]	60,6 [53,3; 67,4]	нд
Пол, м/ж, n (%)	478 (38,2)/774 (61,8)	380 (38,3)/612 (61,7)	98 (37,7)/162 (62,3)	нд
Занятость: работает, n (%) пенсионер, n (%)	 573 (45,8) 362 (28,9)	 437 (44,1) 294 (29,6)	 136 (52,3) 68 (26,2)	 0,017 нд
Семейное положение. Женат/замужем, n (%)	918 (73,3)	727 (73,3)	191 (73,5)	нд
Курение, n (%)	191 (15,3)	153 (15,4)	38 (14,6)	нд
Семейный анамнез ранних СС событий, n (%)	325 (25,9)	266 (26,8)	59 (22,7)	нд
Длительность АГ, лет, μ (σ)	10,9 (7,4)	10,9 (7,6)	9,5 (6,2)	0,002
АГ: 1 степени, n (%) 2 степени, n (%) 3 степени, n (%)	 102 (8,2) 853 (68,1) 271 (21,7)	 87 (8,8) 650 (55,5) 235 (23,7)	 15 (5,8) 203 (78,1) 36 (13,6)	 нд <0,001 <0,001
Сопутствующие заболевания:				
– ХСН, n (%)	546 (46)	464 (46,8)	112 (43,1)	нд
– I/II ФК, n (%)	206 (16,5)/292 (23,3)	161 (16,2)/245 (24,7)	45 (17,3)/47 (18,1)	нд/0,025
– Стенокардия, n (%)	284 (22,7)	223 (22,5)	61 (23,5)	нд
– ОИМ в анамнезе, n (%)	95 (7,6)	74 (7,5)	21 (8,1)	нд
– ОНМК в анамнезе, n (%)	64 (5,1)	55 (5,5)	9 (3,5)	нд
– ЦВБ, n (%)	54 (4,3)	37 (3,7)	17 (6,5)	0,047
– СД 2 типа, n (%)	173 (13,8)	143 (14,4)	30 (11,5)	нд
– НТГ, n (%)	123 (9,8)	96 (9,7)	27 (10,4)	нд
Госпитализации за 12 мес. по любым причинам, n (%)	191 (15,2)	166 (16,7)	24 (9,2)	0,013
Госпитализации по поводу гипертонического криза, n (%)	137 (10,9)	123 (12,4)	14 (5,4)	0,001
Более 2 визитов к врачу по поводу АГ за последние 3 мес., n (%)	289 (22,3)	253 (25,5)	36 (13,9)	<0,001
ИМТ, кг/м^2, μ (σ)	29,6 (4,7)	29,8 (4,7)	28,9 (4,8)	0,003
Избыточная масса тела, n (%)	515 (41,1)	394 (39,7)	121 (46,5)	0,047
Ожирение, n (%)	527 (42,1)	436 (44)	91 (35)	0,009
ЧСС (по ЭКГ), уд/мин, μ (σ)	73,6 (9,1)	73,5 (9,0)	74,2 (9,7)	нд
САД, мм рт. ст., μ (σ)	161,4 (11,9)	162,1 (12,2)	158,7 (10,3)	0,001
ДАД, мм рт. ст., μ (σ)	93,22 (8,6)	93,16 (8,4)	93,44 (9,3)	нд

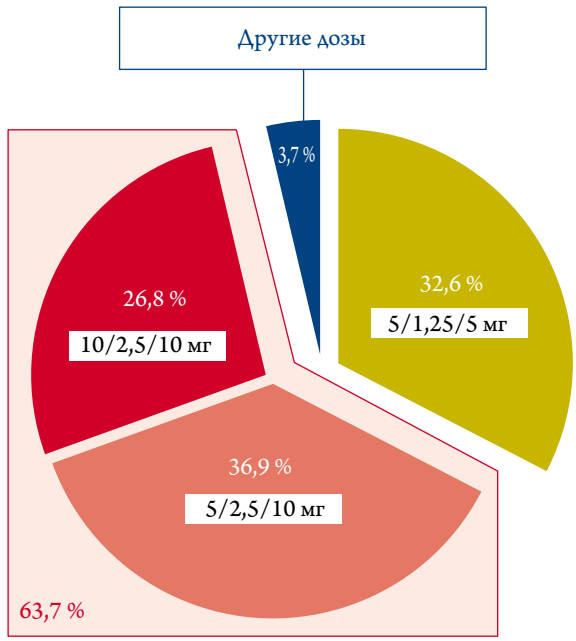
ТК – тройная комбинация, СС – сердечно-сосудистый, АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, ИМТ – избыточная масса тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, нд – различия статистически незначимы. Данные представлены в виде: n (%) – количество (процент от общего числа в группе), Me [Q1; Q3] – медиана [1 квартиль; 3 квартиль], μ (σ) – среднее значение (стандартное отклонение).

Таблица 2. Исходное состояние органов-мишеней всей популяции, группы лечения ТК и контрольной группы

Показатель	Все пациенты, n=1252	Группа ТК, n=992	Группа контроля, n=260	p (группа ТК /контроль)
По ЭХО-КГ: ГЛЖ, n (%) ДД, n (%)	 644 (51,4) 522 (41,7)	 511 (51,5) 428 (43,2)	 133(51,2) 94 (36,2)	 нд 0,042
ФВ ЛЖ, %, μ (σ)	62 (6,5)	61,9 (6,3)	62,3 (7,3)	нд
Протеинурия, n (%)	153 (12,2)	111 (11,2)	42 (16,5)	0,030
Изменение сосудов глазного дна по гипертоническому типу, n (%)	850 (67,9)	690 (69,6)	160 (61,5)	0,014

ТК – тройная комбинация, ЭХО-КГ – эхокардиография, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДД – диастолическая дисфункция, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Данные представлены в виде: n (%) – количество (процент от общего числа в группе), μ(σ) – среднее значение (стандартное отклонение), нд – различия статистически незначимы.

Рисунок 1. Доза Трипликсама, назначенная на визите включения



В ходе исследования из группы ТК преждевременно выбыло 15 (1,5%), в контрольной группе – 1 (0,4%) больных. Соответственно в итоговый анализ эффективности и безопасности терапии вошло 977 пациентов в группе ТК и в 259 – в контрольной группе.

Характеристика пациентов групп тройной комбинации и контроля

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Заслуживают внимание значимые различия между группами в отношении длительности АГ, числу пациентов с АГ 3-й степени, среднего уровня САД, а также анамнезу по госпитализациям за последние 12 мес., включая госпитализации по поводу гипертонических кризов, количество визитов к врачу за последние 3 мес., в сторону больших значений в группе ТК. Значения индекса массы тела и число пациентов с ожирением в группе ТК было статистически значимо больше, чем в контрольной группе. Количество пациентов с диастолической дисфункцией больше в группе ТК так же, как и доля больных с изменением сосудов глазного дна по гипертоническому типу. При этом количество больных с протеинурией было больше в контрольной группе (табл. 2).

Характеристика антигипертензивной терапии на момент включения в исследование

Как видно из таблицы 3, количество пациентов, находящихся на терапии блокаторами РААС в подгруппах не различалось, хотя иАПФ до включения в программу в группе ТК назначались чаще, чем в контрольной группе (p=0,005), а БРА – реже (p=0,026). Процент пациентов, принимавших БМКК, в группе ТК был значимо больше (p<0,001). По количеству больных, принимавших бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и моксонидин, различий между группами не было.

Процент пациентов, которым до включения в протокол, врачи назначили препараты 2 антигипертензивных групп, в группе ТК был достоверно меньше, чем в контрольной группе (p<0,001). При этом количество больных, принимавших 3 или более антигипертензивных препаратов, в группе ТК оказалось значимо больше (p<0,001, p=0,002 соответственно) (табл. 3). Эти различия были обусловлены исходно более тяжелым клиническим и анамнестическим статусами пациентов в группе ТК.

Минимальные дозировки ТК амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг были назначены у 32,6% больных; доза 5/2,5/10 мг – у 36,9% и максимальная дозировка 10/2,5/10 мг – у 26,8% пациентов. Таким образом, комбинации ТК, содержащие оптимальную дозу периндоприла 10 мг, были использованы почти у ⅔ больных (63,7%) (рис. 1). Еще у 27 (3,7%) пациентов использованы другие дозировки и в финальный анализ они не включались. В контрольной группе в начале исследования ТК амлодипин/индапамид/периндоприл не была назначена никому, при этом в конце исследования уже была зарегистрирована у 20 (7,7%) больных.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Таблица 3. Исходная антигипертензивная терапия

Группа препаратов	Все пациенты, n=1236	Группа ТК, n=977	Группа контроля, n=259	p (группа ТК/контроль)
иАПФ, %	63,2	65,1	55,8	0,005
АРА II, %	30,5	29,0	36,1	0,026
Блокатор РААС, %	93,7	94,1	91,9	нд
БМКК, %	38,1	41,7	24,2	< 0,001
БАБ, %	34,9	35,5	32,8	нд
Диуретики, %	58,1	59,2	54,2	нд
Моксонидин, %	3,3	4,8	3,1	нд
Количество препаратов				
Монотерапия, %	6,0	5,1	9,2 (Δ= +4,1%*)	0,013
Двойная терапия, %	63,1	59,8	75,8 (Δ= +16%*)	<0,001
Тройная терапия, %	23,6	26,4	13,1 (Δ= – 13,3%**)	<0,001
Больше трех, %	6,4	7,6	1,5 (Δ= –6,1%**)	0,002
Неизвестно, %	0,9	1,1	0,9	нд

* – прирост процентов в сравнении с группой ТК; ** – снижение процентов в сравнении с группой ТК.
ТК- тройная комбинация, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокаторы, нд – различия статистически незначимы.

Таблица 4. Динамика уровня АД при анализе СКАД в группе лечения ТК и контрольной группе

Показатель	Группа ТК, n=375			Группа контроля, n=107		
	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД утро, мм рт. ст.	140,9±14,1	131,6±15,8*	125,4±9,2*	140,6±12,7	130,5±9,8*	127,4±8,7*
p=0,040 (между группами через 3 мес.)						
ДАД утро, мм рт. ст.	83,6±8,1	79,3±6,8*	76,9±6,0*	84,1±7,8	80,0±6,9*	78,4±6,8*
p=0,044 (между группами через 3 мес.)						
САД вечер, мм рт. ст.	140,2±13,1	131,6±10,5*	126,9±7,9*	139,4±12,2	132,0±8,7*	128,9±7,7*
p=0,021 (между группами через 3 мес.)						
ДАД вечер, мм рт. ст.	83,0±8,1	79,4±6,5*	77,5±5,9*	83,3±7,3	80,2±6,0*	79,2±6,1*
p=0,010 (между группами через 3 мес.)						

* – p<0,001 – по сравнению с предыдущим визитом внутри группы. АД – артериальное давление,
ТК – тройная комбинация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Антигипертензивная терапия за период исследования

В процессе исследования пациенты обеих групп получали дополнительную АГТ. В группе ТК дополнительно были назначены: БАБ у 242 (24,8%) пациентов (к концу исследования на 28 пациентов больше – 270 (27,6%)), диуретики у 15 (1,5%) (к концу исследования на 8 пациентов больше – 23 (2,4%)), моксонидин у 22 (2,3%) (к концу исследования на 7 пациентов больше – 29 (3%)). В среднем в группе ТК пациенты получали 3,2 антигипертензивных препарата. В контрольной группе к концу исследования 257 (99,3%) больных получали блокаторы РААС (151 (58,3%) – иАПФ, 106 (41%) – БРА), 158 (61%) – БМКК, 103 (39,8%) – БАБ, 175 (67,6%) – диуретики, 20 (7,7%) – моксонидин. В среднем в контрольной группе пациенты получали 3,2 антигипертензивных препарата.

Динамика клинического АД за период исследования

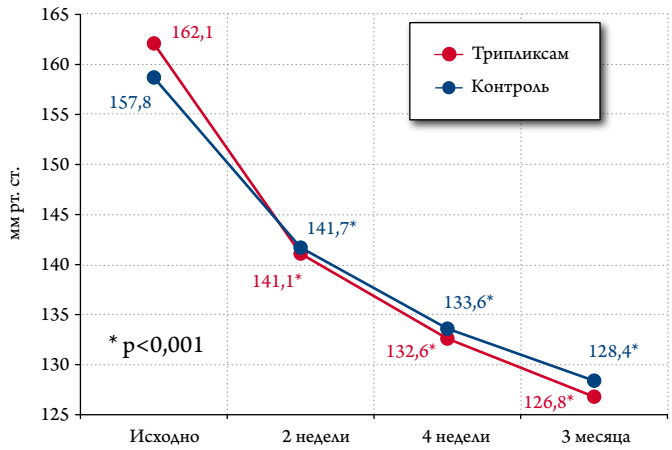
За период исследования в обеих группах отмечалось значимое снижение уровня клинического САД (рис. 2). При этом на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим отмечались значимые (p<0,001) межгрупповые различия в большей степени снижения уровня САД в группе ТК: через 2 недели снижение составило 21 против 17 мм рт. ст., через 1 мес. – 29,6 против 25,1 мм рт. ст. и в финале – 35,3 против 29,4 мм рт.ст. за период наблюдения в группе контроля. Если исходное САД было выше в группе ТК (p<0,001), то на финальном визите отмечалась обратная ситуация – значения САД были меньше, чем в группе контроля (p=0,008).

Целевых уровней АД достигли в обеих группах подавляющее большинство пациентов, при этом на финальном визите количество таких больных в группе ТК было больше: 87,8% против 81,8%, p=0,012. Разница между группами в количестве пациентов, достигших целевого АД <130 мм рт. ст. составила 6,3% (p=0,045). За период исследования в группе ТК отмечалось значимое снижение ЧСС с 74,7±8,7 до 68,4±5,6 уд./мин (p<0,001), в контрольной группе с 75,1±8,8 до 68,4±5,5 уд./мин (p<0,001), при этом группы достоверно не отличались.

Адинамика уровня АД по данным СКАД за период исследования

Анализ амбулаторного СКАД был проведен у 482 пациентов (375 в группе ТК, 107 в контрольной группе) (табл. 4). Остальным больным СКАД не проводился. У пациентов, вошедших в анализ, наблюдалось статистически значимое снижение уровней утреннего и вечернего САД и ДАД в обеих группах от визита к визиту (p<0,001). На финальном визите в отношении утреннего и вечернего САД и ДАД отмечались статистически значимые различия между группами в сторону меньших значений в группе ТК. Целевых значений АД <135/85 мм рт. ст. ко 2-му визиту в группе ТК достигли 32,5% процентов больных, в контрольной группе – 32,7%, к 3-му визиту – 61,6 и 64,5%, к 4-му визиту – 81,07 и 75,7%, соответственно. Различий между группами не отмечалось.

Рисунок 2. Динамика среднего клинического САД в группах за 3 месяца терапии



Оценка эффективности тройной комбинации в подгруппах пациентов в зависимости от исходного уровня САД

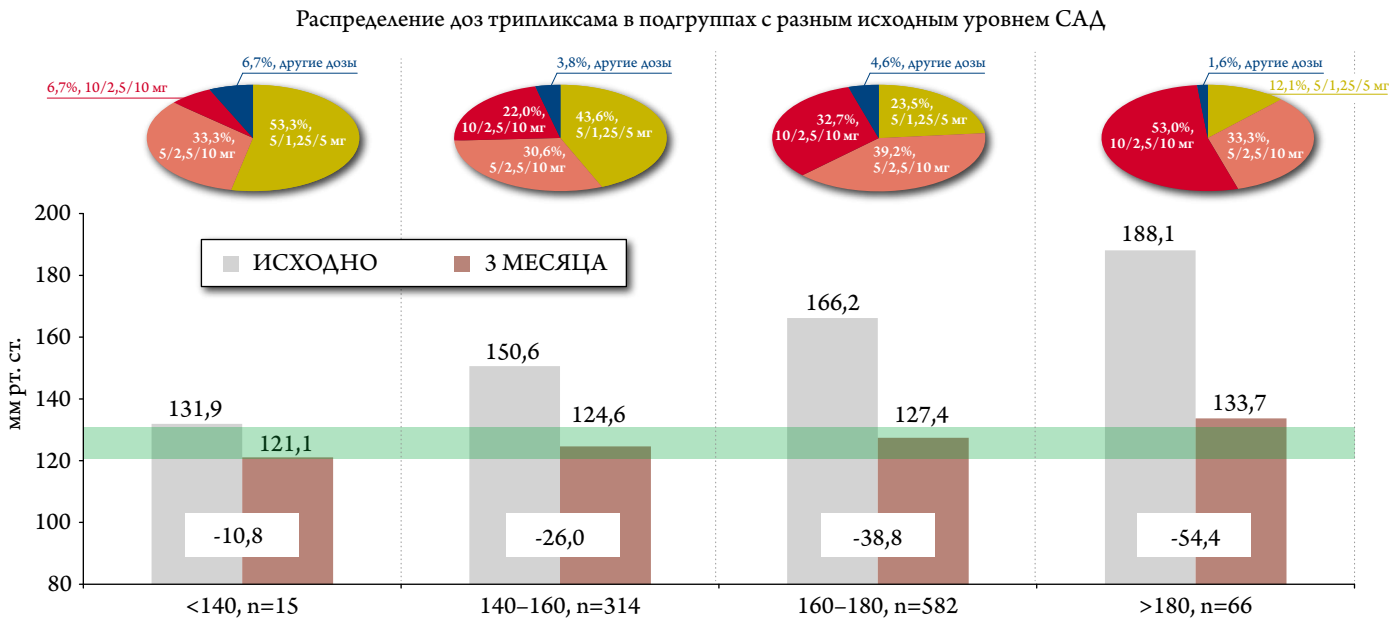
В подгруппу больных с САД <140 мм рт. ст. вошло 15 пациентов из группы ТК и 7 из группы контроля. Снижение АД за период наблюдения было незначимым и составило соответственно 10,8/8 мм рт. ст. в группе ТК и 9/7,7 мм рт. ст. в группе контроля.

В подгруппу больных с САД 140–160 мм рт. ст. вошло 314 пациентов из группы ТК и 109 из группы контроля. В этой категории пациентов на фоне ТК уровни САД и ДАД значимо снижались на протяжении всего периода исследования, в контрольной группе лишь к концу программы, снижение АД составило 26/12,5 и 23,5/11,4 мм рт. ст., на финальном визите разница между группами была значимой (p=0,003). Целевых значений АД достигло больше больных в группе ТК, чем в контрольной (92,7 против 85,3%, p=0,022).

В подгруппу больных с САД 160–180 мм рт. ст. вошло 582 пациента из группы ТК и 135 из группы контроля. За период наблюдения АД значимо снизилось на 38,8/17 и 35,7/14,8 мм рт. ст. соответственно и на финальном визите в группе ТК было меньше группы контроля (по уровню САД p=0,014; по ДАД p=0,006). Целевых значений АД также достигло больше больных в группе ТК, чем в контрольной (88,3 против 79,3%, p=0,005).

В подгруппу больных с САД >180 мм рт. ст. вошло 66 пациентов из группы ТК и лишь 8 из группы контроля. За период наблюдения АД при применении ТК значимо снизилось на 54,4/19,6 мм рт. ст., и целевых значений АД достигли 62,5% пациентов.

Рисунок 3. Динамика клинического САД при лечении Трипликсамом в зависимости от исходного уровня давления



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

ГАРМОНИЯ
артериального давления

Нолипрел® А Би–форте

Индапамид + периндоприл

130

80

Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте

СОСТАВ*. Нолипрел А 0,625 мг/2,5 мг таблетки: индапамид 0,625 мг и периндоприл 2,5 мг. Нолипрел А форте 1,25 мг/5 мг таблетки: индапамид 1,25 мг и периндоприл 5 мг. Нолипрел А Би-форте 2,5 мг/10 мг таблетки: индапамид 2,5 мг и периндоприл 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: эссенциальная гипертензия. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний. Нолипрел А Би-форте 2,5/10: эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. *Пациенты пожилого возраста.* Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: назначать лечение после контроля функции почек и АД. Нолипрел А Би-форте 2,5/10: клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Почечная недостаточность. Необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. Пациентам с КК ≥60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрела А/ Нолипрела А форте; противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Нолипрел А Би-форте: противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤60 мл/мин). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к вспомогательным веществам. Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. «Особые указания»). Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела). Гипокалиемия. Тяжелая почечная недостаточность (КК ≤30 мл/мин) для Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5. Умеренная и тяжелая почечная недостаточность (КК ≤60 мл/мин) для Нолипрел А Би-форте 1,25/5. Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Печеночная энцефалопатия. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременное применение с неантиаритмическими средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Беременность и период грудного вскармливания. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Возраст до 18 лет. Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающих диуретиков, солей калия. Двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется, так как имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность). Применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:* прием препарата должен быть прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. *Одновременное применение ингибиторов mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):* может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов и избегать назначения пациентам, получающим иммунотерапию. Реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* следует временно прекращать терапию ингибитором перед каждой процедурой афереза. В редких случаях при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран были отмечены анафилактоидные реакции. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы. *Печеночная энцефалопатия:* следует прекратить терапию. *Фоточувствительность:* следует прекратить лечение. *Нарушение функции почек:* у некоторых пациентов без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. *Двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки:* не показан. *Печеночная недостаточность:* при появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. *Транзиторная функциональная почечная недостаточность:* лечение следует прекратить. В дальнейшем можно восстановить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке. *Реноваскулярная гипертензия:* начинать лечение с низкой дозы препарата в условиях стационара. *Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с исходно низким АД, у пациентов с сердечной недостаточностью, со стенозом почечных артерий, нарушением водно-электролитного баланса, с циррозом печени с отеком и асцитом и т.д.):* применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:* необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. *Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия):* лечение начинать с низких доз и под тщательным врачебным контролем. *Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Атеросклероз:* у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение следует начинать с низких доз. Кашель. *Содержание ионов калия в плазме крови:* необходим регулярный контроль. *Гиперкалиемия: на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с факторами риска:* почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких, как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. *Гипокалиемия: группа высокого риска:* пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с увеличенным интервалом QT. Необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. *Содержание ионов натрия в плазме крови:* необходимо определить до начала лечения. Более частый контроль показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста. *Содержание ионов кальция в плазме крови:* перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств. *Мочевая кислота:* может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* рекомендуется прекратить прием препарата за сутки до хирургической операции. *Пациенты с лактазной недостаточностью, галактоземией или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимостью лактозы:* противопоказан. *Пациенты с сахарным диабетом:* необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии. *Этнические различия:* явно менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы. *Спортсмены:* препарат может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля. *Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома:* как можно скорее прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ***. *Одновременное применение противопоказано:* алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). *Комбинации, не рекомендуемые к применению:* алискирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия, одновременное назначение ингибиторов АПФ и АРА II, эстрамустин, калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия. *Комбинации, требующие особого внимания:* баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства, препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», препараты, способные вызвать гипокалиемию, лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию, калийнесберегающие диуретики, сердечные гликозиды, рацекадотрил, ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). *Комбинации, требующие внимания:* трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), гипотензивные средства и вазодилататоры, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид или тетракозактид, средства для общей анестезии, глиптины, симпатомиметики, препараты золота, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, соли кальция, циклоспорин, такролимус. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Противопоказан. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКИМИ УСТРОЙСТВАМИ***. В ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции. Способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. *Часто:* гиперчувствительность (в основном кожные реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям), головокружение, головная боль, парестезии, нарушение вкусового восприятия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, астения. *Нечасто:* эозинофилия, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, лабильность настроения, нарушение сна, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, крапивница, ангионевротический отек, пурпура, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, боль в грудной клетке, недомогания, периферические отеки, лихорадка, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, падения. *Редко:* обострение псориаза, повышенная утомляемость, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных ферментов. *Очень редко:* ринит, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, гиперкальциемия, спутанность сознания, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, стенокардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска, эозинофильная пневмония, панкреатит, нарушение функции печени, многоформная эритема, холестатическая желтуха, гепатит цитолитический или холестатический, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Неуточненной частоты:* снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, удлинение QT-интервала на ЭКГ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **СВОЙСТВА***. Нолипрел А/форте/Би-форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин, ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, и индапамид, который относится к группе сульфонамидов и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. **ФОРМА ВЫПУСКА**. Нолипрел А/форте/Би-форте: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг/5 мг + 1,25 мг/10 мг + 2,5 мг (флакон) 14/29/30х1 (пачка картонная). Регистрационное удостоверение: ЛСР-010489/08, ЛСР-010490/08, ЛСР-008847/10.

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

АО «Сервье». 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru

SERVIER

Динамика САД в подгруппах в зависимости от исходного уровня САД и применяемых доз препарата при лечении фиксированной ТК представлена на рисунке 3.

Как видно, у больных с САД <140 мм рт. ст. в финале исследования превалировала доза ТК 5/1,25/5 мг, ее получали 8 (53,3%) пациентов. При АГ 1-й степени с САД 140–160 мм рт. ст. такая доза была назначена у 137 (43,6%) больных, при 2-й степени АГ в подгруппе больных с САД 160–180 мм рт. ст. распределение доз сформировалось таким образом, что большая часть (228 (39,2%) пациентов) получали 5/2,5/10 мг, а при уровне САД >180 мм рт. ст. 35 (53%) больных получали 10/2,5/10 мг.

При любом исходном уровне АД лечение ТК позволяло в большинстве случаев нормализовать САД в рекомендуемых пределах 120–130 мм рт. ст. Эффект ТК был тем более выражен, чем выше был исходный уровень АД.

Влияние АГТ на качество жизни

В отношении параметров КЖ средняя оценка настроения пациентов за период наблюдения значимо увеличилась в группе ТК с 3,83±0,90 до 5,20±0,73 (p<0,001), в контрольной группе с 4,03±0,95 до 5,00±0,78 (p<0,001). При меньшем уровне (p=0,002) на визите включения в группе ТК, в конце исследования данный показатель стал выше (p<0,001) по сравнению с группой контроля. Так, прирост составил 1,37 балла в группе ТК и 0,97 баллов в контрольной группе. В отношении других параметров КЖ значимой динамики в обеих группах не отмечалось.

Оценка переносимости и безопасности АГТ

Анализ переносимости и безопасности АГТ проводился на всей популяции больных (n=1252).

Врачи отметили НЯ только у 8 (0,64%) пациентов в группе ТК. Из них у 1 (0,2%) пациента было зарегистрировано серьезное НЯ (снижение АД, головокружение, головная боль, неустойчивость походки). Данное событие было расценено как клинически значимое и связанное с приемом Трипликсама®. Другие НЯ были несерьезными и отмечены у 7 (0,54%) пациентов: 1 случай увеличения подчелюстных лимфоузлов, 2 случая гипотонии, 3 случая кашля и 1 случай появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Во всех вышеописанных случаях подозревалась роль Трипликсама®, исход событий – благоприятный.

На фоне снижения дозы Трипликсама® АД нормализовалось. Всего частота гипотонии при лечении ТК составила 3 (0,3%) случаев.

Динамика функции почек на фоне АГТ за период исследования

Для оценки динамики СКФ по формуле Кокрофта–Голта были прослежены 654 больных в группе ТК и 180 в контрольной группе. В этой выборке на фоне терапии ТК уровень креатинина за период наблюдения снизился с 85,5±14,3 до 83,7±13,8 мкмоль/л (p<0,001), при отсутствии динамики в группе контроля (85,3±16,2 в начале исследования и 85,1±14,4 мкмоль/л в конце). СКФ в группе ТК увеличилась с 89,2±28,8 до 90,7±29,9 мл/мин/1,73 м^2 (прирост 1,5 мл/мин/1,73 м^2, p=0,035), в контрольной группе значимо не изменилась (с 91,1±30,1 до 90,4±29,3 мл/мин/1,73 м^2, разница 0,7 мл/мин/1,73 м^2). Статистически значимых различий между группами за период наблюдения не отмечалось.

Оценка эффективности ТК в подгруппах пациентов с АГ и СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением, с ХПБ

Проведенный субанализ пациентов в группе ТК в подгруппах АГ и СД или НТГ (n=232), с повышенной массой тела и/или ожирением (n=817), с ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) (n=173) продемонстрировал снижение клинического САД и ДАД на 35,1/16; 35,2/15,6 и 37,7/17,1 мм рт. ст. соответственно.

Целевое АД было достигнуто соответственно у 191 (82,3%), 711 (87%) и 143 (82,7%) больных. На финальном визите доза ТК 5/1,25/5 мг была назначена у 26,3% пациентов с АГ и СД/НТГ, у 27,3% пациентов с повышенной массой тела и/или ожирением и у 26,01% пациентов с ХБП. Дозу 5/2,5/10 мг получали 35,8; 37,1 и 31,2%, а дозу 10/2,5/10 мг 35,3; 31,3 и 36,4% пациентов соответственно.

Обсуждение

Основной задачей исследования ТРИО являлось изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора тройной комбинированной терапии, при неэффективности предшествующей двойной АГТ, а также эффективности различных подходов к лечению у пациентов с эссенциальной АГ.

Характеристика общей выборки больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [18–20, 22, 27, 28]. В последующем, при исходном анализе группа ТК оказалась по многим параметрам тяжелее контрольной группы, что, с одной стороны, являлось нарушением критериев включения, а с другой, однозначно свидетельствовало об обоснованности назначения пациентам ТК. В отношении АГТ на момент включения в программу 337 (34%) пациентов в группе ТК и 38 (14,6%) уже получали 3 и более групп препаратов, что противоречило основному критерию включения. Тем не менее, исходный средний уровень АД в обеих группах на момент начала программы свидетельствовал об отсутствии контроля АД, и это при достоверно большем числе пациентов, получающих иАПФ и БМКК в группе ТК до включения в программу.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Крайне показательным является распределение дозировок ТК, которые на протяжении всего периода исследования с незначительным варьированием оставались стабильными, что сопоставимо с другими исследованиями [18–20, 22, 28].

По сравнению с группой контроля в целом АД снизилось на 35,3/15,6 мм рт. ст., а целевых уровней АД достигло достоверно большее число больных – 87,8%. Более эффективный контроль САД на фоне приема ТК сочетался с выраженным его снижением при исходно более высоких значениях. Так, в подгруппах с диапазоном повышения САД >180 мм рт. ст. снижение составило 54,4/19,6 мм рт. ст.

В последнее время активно обсуждается вопрос о целесообразности достижения целевого уровня АД. Данные крупного мета-анализа 2016 г. демонстрируют положительное влияние на прогноз снижения САД на каждые 10 мм рт. ст. при исходном уровне 130–139 мм рт. ст. [29]. Другой мета-анализ показал снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении уровня САД менее 130 или ДАД менее 80 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным снижением [30]. В исследовании SPRINT у пациентов 75 лет и старше с АГ в группе с достижением уровня САД <120 мм рт. ст. в сравнении с группой со стандартным целевым уровнем <140 мм рт. ст. выявлено достоверное улучшение как по первичной конечной точке (количество нефатальных инфарктов, острого коронарного синдрома, нефатальных инсультов, случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности), так и по вторичной – смертности от всех причин [31]. В отечественной программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение ТК сопровождалось достижением уровня АД <130/80 мм рт. ст. у 25,4% пациентов [22]. В программе ТРИО 34,5% пациентов, принимавших ТК, достигли целевого уровня АД <130/80 мм рт. ст.

Известно, что каждый компонент ТК как сам по себе, так и в комбинации друг с другом имеет доказательную базу в отношении нефропротекции (NESTOR, ADVANCE, PREMIER, ACCOMPLISH, Чукаева И. И. и соавт. 2013). В программе ТРИО почти 66% пациентов в группе ТК имели ХБП. Учитывая ключевую роль почек одновременно как активатора локальной почечной РААС в условиях АГ, так и органа-мишени для ее воздействия, влияние АГТ на регресс нефропатии чрезвычайно важно [32]. В этой связи выявленное положительное влияние ТК на функцию почек, что выражалось в уменьшении уровня креатинина, увеличении СКФ и уменьшении количества больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 является значимым результатом.

В последних клинических рекомендациях по АГ Российского Кардиологического общества всем пациентам с АГ и СД, а также пациентам с АГ и ХПБ рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение СС риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС [7]. Дополнительный анализ применения ТК в исследовании ТРИО в подгруппах пациентов с АГ и СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением, с маркерами ХБП также продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект, проявляющийся в существенном снижении уровней как САД, так и ДАД параллельно с достижением целевых уровней АД у подавляющего большинства больных.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной вазопротекции, что позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений АГ и улучшать прогноз. Действие иАПФ в основном связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, БМКК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а индапамид снижает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки. В сравнительном исследовании с тщательным контролем параметров суточного мониторирования АД (СМАД) ТК (амлодипин/индапамид/периндоприл аргинин в дозе 10/2,5/10 мг) снижала АД больше, чем двойная комбинация (индапамид/периндоприл аргинин = Нолипрел А-Би форте® (2,5/10 мг) всего на 6,7 мм рт. ст. (клиническое) и на 5 мм рт. ст. (24-часовое по СМАД) [33]. Однако при этом дополнительно статистически значимо снижалось центральное АД на 4,5 мм рт. ст., индекс аугментации – на 2,4% и скорость пульсовой волны – на 0,13 м/с в течение 24 часов [33]. Уменьшение ремоделирования сосудов на ТК важнее, чем дополнительное снижение АД. Так, по данным дополнительного анализа исследования ADVANCE тройная терапия (Нолипрел® + БМКК) снижала АД так же, как и двойная (Нолипрел®), но дополнительное снижение риска смерти на 14% было зафиксировано только в группе тройной терапии [11]. И, конечно, нельзя вновь не упомянуть исследование SPRINT, в котором ТК антигипертензивных препаратов не только больше снижала АД, чем двойная, но и дополнительно уменьшала риск смерти на 27% [34]. Кроме того, при тройной терапии достоверно снижался риск когнитивных нарушений и деменции, что напрямую влияет и на КЖ пациентов с АГ [35].

Одним из важных результатов исследования ТРИО является подтверждение положительного влияния ТК на КЖ в сравнении с контрольной группой. Несмотря на пожилой возраст и высокую коморбидность пациентов, полученные данные по профилю безопасности свидетельствуют о хорошей переносимости тройной комбинированной терапии.

Заключение

В подавляющем большинстве случаев врачи выбирали фиксированную ТК с целью обеспечения более надежного

суточного контроля АД. Действительно, полученные результаты свидетельствуют о наличии у фиксированной ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина терапевтического эффекта, выражающегося в контроле клинического АД в разных диапазонах исходного повышения САД, при сочетании АГ с СД, НТГ, ожирением, ХБП, и имеющего преимущества перед субъективным выбором АГТ. Лечение ТК улучшает показатели СКАД, КЖ, способствует нефропротекции, хорошо переносится и сопровождается повышением приверженности к лечению. Таким образом, терапия АГ фиксированными комбинациями, в частности фиксированной ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсам®) является одним из наиболее перспективных направлений улучшения прогноза больных в XXI веке.

Ограничениями исследования

Обсервационный характер исследования не позволяет делать выводы о сравнительной эффективности изучаемой тройной фиксированной комбинации, однако данные нашего обсервационного исследования, проведенного в условиях клинической практики, подтверждают выводы, сделанные ранее и в других крупных наблюдательных программах [18,19,21,22].

Финансирование

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания «Сервье».

Статья поступила 24.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013;310(9):959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
3. Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. EPOCHA-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiia. 2019;59(1S):34–42. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(1S):34-42]. DOI: 10.18087/cardio.2445
4. Muromtceva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of noninfectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
5. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic Hypertensions. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5–26]
6. 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
7. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. KR62. 2020 г. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. КР62. 2020. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687]
8. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
11. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. Hypertension. 2014;63(2):259–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. Circulation. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. New England Journal of Medicine. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
14. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. Medical Science Monitor. 2009;15(7):141–5. PMID: 19564839
15. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2005;19(6):637–45. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2002;288(23):2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
17. Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2019;59(3):18–26. [Russian: Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2019;59(3):18-26]. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10236
18. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Advances in Therapy. 2017;34(7):1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
19. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. Clinical Drug Investigation. 2014;34(10):701–8. DOI: 10.1007/s40261-014-0223-0
20. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). American Journal of Cardiovascular Drugs. 2014;14(2):137–45. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2
21. Lutay M.I. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. Ukrainian Journal of Cardiology. 2016;4:17–28. [Russian: Лутай М.И. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF. Украинский кардиологический журнал. 2016;4:17–28]
22. Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. Kardiologiia. 2018;58(9):21–30. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
23. Emelyanov I.V., Protasov K.V., Dzizinskiy A.A., Konradi A.O. The relation of physicians to the goal blood pressure achievement and to the recommendations of arterial hypertension management. The problem of physicians' inertia. Arterial Hypertension. 2012;18(3):191–8. [Russian: Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности. Артериальная гипертензия. 2012;18(3):191-8]
24. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Karpov Yu.A., Arkhipov M.V., Barbarash O.L. et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(1):3–30. [Russian: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник 2015;10(1):3-30]
25. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. – M.: OLMA Media Grupp;2007. - 313p. [Russian: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313с]. ISBN 978-5-373-01011-5
26. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareshvili E.V., Gorieva Sh.B. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Manual for doctors. -M.: Medika;2007. - 72p. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. - М.: Медика, 2007. - 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
27. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Kardiologiia. 2013;53(6):25–34. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25–34]
28. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyaeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. et al. Amlodipine, Indapamide and Perindopril Fixed Combination in Patients With Uncontrolled Hypertension. Kardiologiia. 2017;57(6):29–32. [Russian: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(6):29-32]
29. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of Hypertension. 2016;34(4):613–22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000881
31. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
32. Chukaeva I. I., Spiryakina Ya.G., Gribanov V.P. Nephroprotection in patients with arterial hypertension-possibilities of full-dose fixed combinations. Russian Medical Journal. 2014;22(23):1699–702. [Russian: Чукаева И.И., Спирякина Я.Г. Грибанов В.П. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций. Русский медицинский журнал. 2014;22(23):1699-702]
33. Topouchian J, Mourad J-J, De Champvallins M, Feldmann L, Asmar R. Feasibility of 24-h central blood pressure monitoring: experience from multinational clinical trial assessing the efficacy of perindopril/indapamide/amlodipine. Journal of Hypertension. 2019;37(12):2442–51. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002199
34. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
35. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(6):553–61. DOI: 10.1001/jama.2018.21442

Власов А.А.[1,2], Саликова С.П.[2], Гриневич В.Б.[2], Быстрова О.В.[3], Осипов Г.А.[3], Мешкова М.Е.[2]

[1] ФГБУ «33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Минобороны России, Вольск-18

[2] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

[3] ООО «Институт аналитической токсикологии», Красногорский р-н, Московская обл., Россия

Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Цель	Изучение взаимосвязи выраженности хронического системного воспаления (ХСВ) с тяжестью состояния и показателями микробиоценоза кишечника больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Материал и методы	Обследованы 47 стационарных пациентов с симптомной ХСН. Определялись показатели клинического состояния, уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10 в сыворотке крови, а также состав кишечного микробиоценоза методом масс-спектрометрии микробных маркеров в цельной крови. Показатели микробиоценоза основной группы сопоставляли с данными 38 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца без ХСН.
Результаты	Выявлены прямые средней силы связи концентрации СРБ и ИЛ-6 с тяжестью клинического состояния больных ХСН (NT-proBNP, стадией ХСН и выраженностью отеков). У большинства пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой установлена более низкая численность бифидо-, лакто-, пропиони-, эубактерий, *Clostridium (C.) ramosum* и более высокая – аспергилл. Максимальные показатели эндотоксинемии, грам (-) бактерий, кокков, актиномицетов и микроскопических грибов среди больных ХСН зафиксированы в группе с уровнем NT-proBNP в диапазоне от 400 до 2000 пг/мл. Обнаружены прямые взаимосвязи количества *C. hystolyticum, Pseudonocardia spp., Aspergillus spp.* с ИЛ-6 и ИЛ-10, а также однонаправленные обратные связи указанных цитокинов с *Propionibacterium acnes u jensenii, Streptomyces spp., Nocardia asteroides.* Кроме того, уровень ИЛ-10 отрицательно коррелировал с показателями *Staphylococcus aureus, C. difficile, C. ramosum, Eggerthella lenta, Corynebacterium spp.* и положительно – с *C. propionicum, Moraxella spp. и Flavobacterium spp.* Концентрация ИЛ-6 имела прямую взаимосвязь с численностью *Eubacterium spp.,* обратную – с *Ruminicoccus spp. u Streptomyces farmamarensis.* Количество последних отрицательно коррелировало с уровнем СРБ.
Заключение	Полученные результаты свидетельствуют о значении микробно-тканевого комплекса кишечника в патогенезе ХСВ при ХСН и позволяют рассматривать его в качестве перспективной мишени терапевтического воздействия.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; кишечная микробиота; системное воспаление; липополисахарид; микробные маркеры; интерлейкин
Для цитирования	Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B., Bystrova O.V., Osipov G.A., Meshkova M.E. Gut microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2020;60(5):74–82. [Russian: Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б., Быстрова О.В., Осипов Г.А., Мешкова М.Е. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(5):74–82.]

Автор для переписки Власов Андрей Александрович. E-mail: tuv2@vmeda.org

Хроническое системное воспаление (ХСВ) лежит в основе патогенеза многих заболеваний. Особая роль отводится ХСВ в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Значение нейрогуморальных факторов и цитокинов (ЦК) в развитии ремоделирования миокарда при ХСН показано многими авторами [1–3], однако конкретные механизмы остаются предметом дискуссий. У больных ХСН исследуется роль кишечной микробиоты как ключевого звена инициации ХСВ [4–9]. Наиболее часто в качестве провоспалительного фактора рассматривается кишечный эндотоксин – липополисахарид грамотрицательных (грам (-)) бактерий (ЛПС) [4, 6]. Кроме того, в формировании воспалительных реакций при ХСН выявлено участие целого ряда представителей фекальной микробиоты [7, 8]. Тем не менее, полученные данные неоднозначны. В ряде работ у больных ХСН изменений содержания факторов ХСВ (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)), эндотоксина в крови, а также численности кишечных бифидо- и лактобактерий обнаружено не было [10, 11]. Противоречивость результатов исследований, а также внедрение новых методов оценки микробиоценоза кишечника обусловливает актуальность настоящего исследования.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n859

Цель исследования: изучение взаимосвязи выраженности ХСВ с тяжестью состояния и показателями микробиоценоза кишечника больных ХСН.

Материалы и методы

В поперечное аналитическое контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, было включено 47 пациентов (38 мужчин/9 женщин) кардиологического стационара с симптомной ХСН, предоставивших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись возраст старше 80 лет, острые и хронические заболевания в течение 6 месяцев после очередного обострения, в том числе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая почечная недостаточность при скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м^2 или протеинурии более 1 г/сут., психическая недееспособность, цирроз печени, за исключением кардиального, злокачественные опухоли любой локализации, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет (уровень гликированного гемоглобина выше 6,5%), отказ пациента на любом этапе исследования. Средний возраст пациентов составил 63 (58,5; 66) года. Длительность ХСН – 24 (9; 78) месяца. Среди больных преобладали мужчины с ХСН III–IV функционального класса (ФК). У большинства пациентов определялись признаки дезадаптивного ремоделирования камер сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, высокое систолическое давление в легочной артерии (табл. 1). Причинами ХСН явились: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 36 (77%) наблюдений, артериальная гипертензия (АГ) – 35 (75%) и их сочетание – 24 (51%). 22 (47%) больных имели в анамнезе инфаркт миокарда. Гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями страдали 1 (2%) и 6 (13%) пациентов соответственно. В 34 (72%) случаях фиксировалась фибрилляция предсердий, в том числе постоянная – в 24 (51%), персистирующая и пароксизмальная – в 10 (21%).

Пациентам назначали стандартное обследование и лечение ХСН согласно действующим рекомендациям. Выполняли рутинные лабораторные и инструментальные исследования, трансторакальную эхокардиографию (аппарат VIVID 3, Израиль). Для объективизации ФК ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния В.Ю. Мареева (ШОКС) и тест с шестиминутной ходьбой. Выраженность отеков оценивали полуколичественно, в баллах (0 – отсутствие, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка). Степень застойных явлений по малому кругу кровообращения определяли на основании результатов рентгенологического исследования и данных аускультации над легкими полуколичественно, в баллах (0 – отсутствие рентгенологических и аускультативных признаков застоя, 1 – рентгенологические признаки застоя и/или застойные хрипы в проекции нижних отделов легких (ниже 8 ребра по лопаточной линии), 2 – односторонний гидроторакс и/или застойные хрипы до лопаток (на уровне угла лопатки), 3 – двухсторонний гидроторакс и/или застойные хрипы над всей поверхностью легких). Длительность настоящего ухудшения течения ХСН фиксировали в днях до даты госпитализации по времени появления или нарастания симптомов. Под декомпенсацией понимали прогрессирование ХСН, требующее назначения диуретиков или увеличения их доз. При поступлении в стационар 70% больных нуждались во внутривенном введении петлевых диуретиков, 45% – препаратов инотропной поддержки. С первых дней лечения все пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (антагонисты рецепторов ангиотензина), 81% – β_1-адреноблокаторы, 90% – спиронолактон.

Кроме того, в образцах цельной крови методом масс-спектрометрии микробных маркеров определяли концентрацию высших жирных кислот, альдегидов и спиртов, специфичных для конкретных представителей кишечного микробиоценоза, на основании которой рассчитывали количественные показатели 54 видов (родов) бактерий и грибов в пристеночном слое кишечника (ПСК) и уровень эндотоксинемии [12]. Полученные показатели сопоставляли с данными сравнимой по возрастному и половому составу выборки из 38 амбулаторных пациентов с АГ и хроническими формами ИБС без ХСН.

В образцах сыворотки крови, отобранных в первые сутки после госпитализации, методом иммуноферментного анализа исследовали уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), ИЛ-6 (наборы «Вектор-Бест», Россия).

Данные обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows (Trial-версия 13.0). Численные значения анализируемых показателей каждой группы при соответствии закону нормального распределения, установленном на основании расчета W-критерия Шапиро–Уилка, представляли в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (σ), в противном случае – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Группы сравнивались с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением тестом Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони. Для установления характера и силы взаимосвязи между признаками рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции (τ) Спирмена или Кендалла. За критический уровень значимости принимали $p<0,05$.

Для оценки выраженности ХСВ и показателей эндоэкологии в зависимости от тяжести состояния больные были разделены на три группы в зависимости от концентрации в сыворотке крови NT-proBNP (табл. 1). Данный подход

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика групп

Показатель	Группа 1, n=9	Группа 2, n=18	Группа 3, n=20	p		
				1 и 2	1 и 3	2 и 3
Возраст, лет	63 (56;74)	63,5 (61,3;69)	61 (57,8;65)	–	–	–
Индекс массы тела, кг/м^2	30,8±3,9	31,3±5,5	28,3±4,3	–	–	0,048
Мужчины/женщины, n	7/2	14/4	17/3	–	–	–
Стадия хронической сердечной недостаточности IIA/IIБ/III, n	9/0/0	5/13/0	0/15/5	0,000	0,000	0,002
Декомпенсация/ стабильное течение, n	0/9	16/2	20/0	0,000	0,000	–
Фибрилляция предсердий, n	7	13	14	–	–	–
Рентгенография органов грудной клетки («норма»/«застой»/ одно-/двусторонний выпот), n	7/2/0/0	4/8/5/1	0/12/5/3	0,02	0,001	–
Частота сокращений желудочков сердца, уд./мин	97±24	92±26	99±29	–	–	–
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	132±21	146±20	119±17	–	–	0,000
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82,1±4,4	83,9±2,9	72 (65;80)	–	–	0,037
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (33,3)	9 (50)	10 (50)	–	–	–
Фракция выброса левого желудочка сердца, %	50,8± 12,6	45,0±10,5	29,5 (25;35)	–	0,006	0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	35,1±10,1	53,1±19,1	57,0 (50;69)	0,035	0,000	–
Длительность хронической сердечной недостаточности, мес.	60 (12;84)	55 (10,5;93)	18 (8;40)	–	–	–
Ухудшение, дней	–	14 (14;30)	25,5 (9,3;60)	–	0,06	–
Сумма баллов по шкале оценки клинического состояния	5±2,2	11,8±4,0	13,4±3,6	0,001	0,000	–
Дистанция теста с шестиминутной ходьбой, м	431±135	278±152	242±138	0,017	0,003	–

p – уровень значимости различий показателей между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, соответственно.

был использован M. Gheorghiade с соавт. (2010), и по нашему мнению в наибольшей степени отражает взаимосвязь нейрогуморальной и воспалительной активации у больных ХСН [13]. В первую группу вошли 9 пациентов с NT-proBNP менее 400 пг/мл, во вторую и третью – с уровнем NT-proBNP, соответствующим умеренной и выраженной декомпенсации ХСН (400–2000 пг/мл и >2000 пг/мл соответственно). Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Результаты

Выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 с основными показателями тяжести клинического состояния пациентов (табл. 2). Наиболее тесно с содержанием провоспалительных факторов коррелировали уровень NT-proBNP, стадия ХСН и выраженность отечного синдрома. Примечательна средней силы прямая связь концентрации СРБ с длительностью ухудшения состояния больных.

Установлено, что нарастание уровня NT-proBNP сопровождалось повышением СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 3). Выявлены прямые взаимосвязи между уровнем ИЛ-10 и NT-proBNP (τ=0,21, p=0,039), ИЛ-6 и СРБ (τ=0,48, p=0,0007), ИЛ-6 и ИЛ-10 (τ=0,43, p=0,003).

У большинства больных ХСН отмечалось снижение количественных показателей представителей нормобиоты: бифидо-, лакто-, пропиони- и эубактерий. Численность пропионибактерий во всех группах больных ХСН не превышала 50% показателя контрольной группы (p<0,001). Число бифидобактерий уменьшалось при утяжелении ХСН, значимо различаясь по сравнению с контролем во 2-й и 3-й группах (p<0,001). Снижение бифидобактерий в 1 группе носило характер тенденции (p=0,077). Количество лактобактерий у пациентов без ХСН и 2 группы было практически одинаковым, статистически значимо превышая показатели групп 1 и 3 (p=0,0002). Примечателен факт более высоких абсолютных значений лактобацилл в ПСК больных 2-й группы по сравнению с 1-й (p=0,004) и 3-й (p=0,015). Максимальный уровень эубактерий фиксировался у пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями ХСН (2 и 3 – p=0,072), в отличие от больных 1-й и 2-й групп, где значения эубактерий были ниже контрольных (p=0,036 и 0,004 соответственно). По мере прогрессирования ХСН в крови пациентов на-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n859

Таблица 2. Взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови и показателей тяжести состояния больных ХСН

Показатель	С-реактивный белок		Интерлейкин-6	
Стадия хронической сердечной недостаточности	τ = 0,35	p = 0,016	τ = 0,31	p = 0,039
Сумма баллов по шкале оценки клинического состояния	τ = 0,20	p = 0,048	τ = 0,22	p = 0,151
Функциональный класс	τ = 0,21	p = 0,037	τ = 0,20	p = 0,048
Выраженность отеков	τ = 0,38	p = 0,01	τ = 0,42	p = 0,004
Выраженность застоя по малому кругу кровообращения	τ = 0,29	p = 0,049	τ = 0,22	p = 0,144
Длительность ухудшения	τ = 0,33	p = 0,027	τ = 0,10	p = 0,527
NT-proBNP	τ = 0,43	p = 0,003	τ = 0,55	p = 0,0001

τ – коэффициент ранговой корреляции, p – уровень значимости; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3. Концентрация факторов ХСВ в сыворотке крови больных ХСН

Группы	NT-proBNP, пг/мл	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Группа 1	109,0±21,0	4,89±1,22	2,72±0,83	1,8±0,70
Группа 2	1328±113,0	9,20 (1,83;11,5)	1,55 (0,83;11,5)	1,10 (0,00;5,33)
Группа 3	3147 (2902;3339)	12,10 (9,40;12,7)	9,90 (5,33;15,9)	2,90 (1,85;5,75)
p (1 и 2)	0,000	>0,1	>0,1	>0,1
p (1 и 3)	0,000	0,001	0,002	0,05
p (2 и 3)	0,000	0,02	0,007	0,08

p (1 и 2), (1 и 3), (2 и 3) – уровень значимости различий показателей между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, соответственно; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

блюдалось значительное снижение концентрации маркеров Clostridium (C.) ramosum (рис. 1).

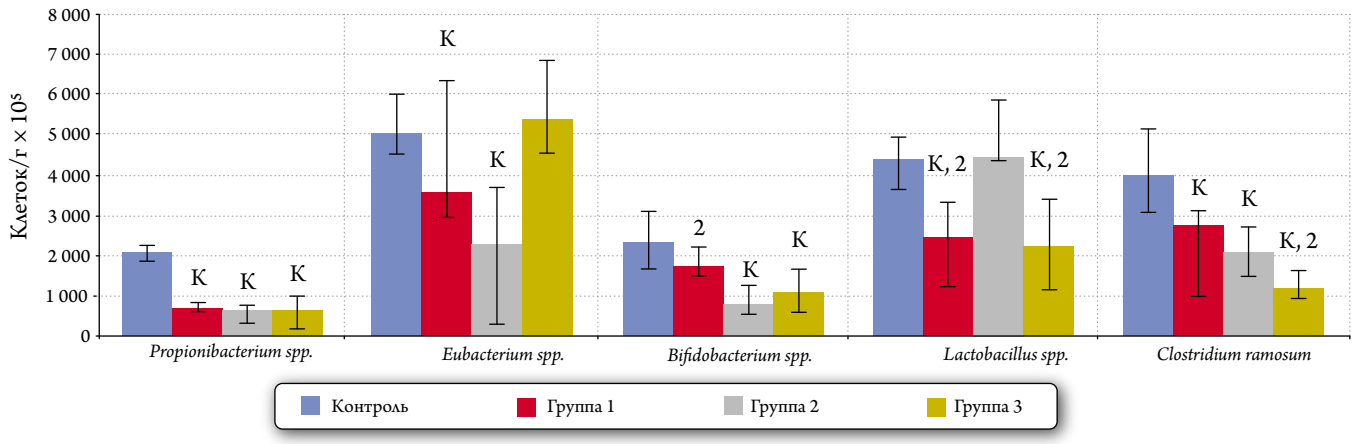
В крови больных ХСН по сравнению с контрольной группой регистрировались более низкие концентрации специфичных для *Ruminococcus, Streptococcus (Str.) mutans, C. difficile* жирных кислот. Анализ содержания представителей исследуемой клостридиальной и кокковой флоры кишечника в зависимости от степени тяжести ХСН выявил при умеренной ее декомпенсации увеличение суммы кокков, обусловленное повышением числа руминококков, стафилококков, энтерококков и анаэробных *Str. mutans* (рис. 2).

Установлено, что у пациентов 2-й группы отмечалось возрастание как суммарного числа актиномицетов, так и отдельных их представителей, хотя расчетное количество актиномицетов в составе микробиоценоза больных ХСН всех опытных групп было ниже медианных значений контрольной (p<0,01) (рис. 3).

У пациентов второй группы также определялось значимое повышение суммарной численности микроскопических грибов. Однако их количество было ниже, чем в контрольной группе (рис. 4). Следует отметить, что подобная закономерность прослеживалась не для всех микроскопических грибов: число аспергилл у больных ХСН было больше, чем в контроле (p<0,05).

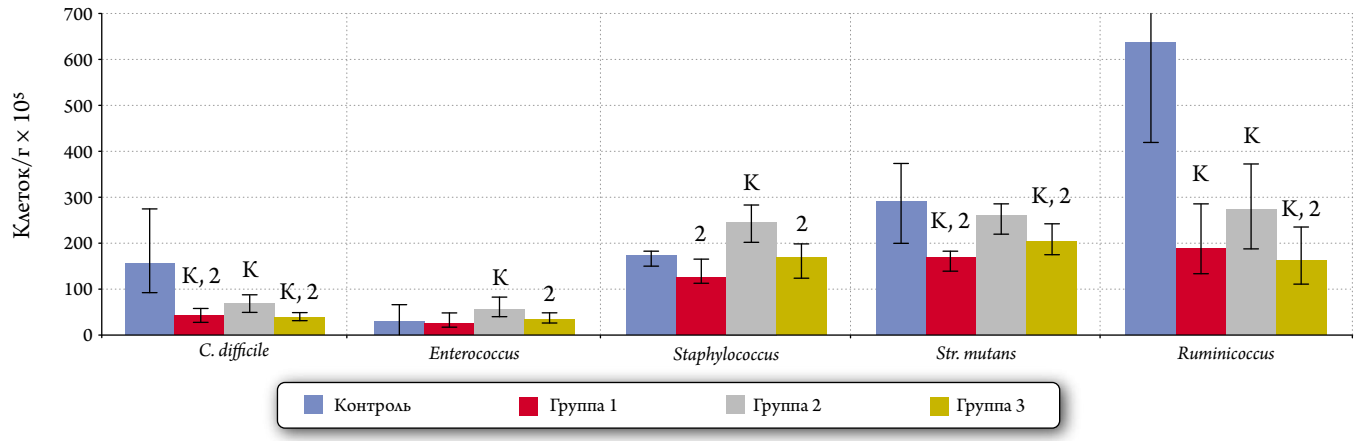
У пациентов с ХСН 2-й группы наблюдалось увеличение числа представителей грам (-) флоры, основными из которых явились *Prevotella spp. и Kingella spp.* (рис. 5). В единичных случаях, чаще во 2-й и 3-й группах, определялись также другие грам (-) бактерии: *Campylobacter mucosalis, Flavobacterium spp., Moraxella spp.*

Рисунок 1. Численность представителей нормобиоты в ПСК больных ХСН



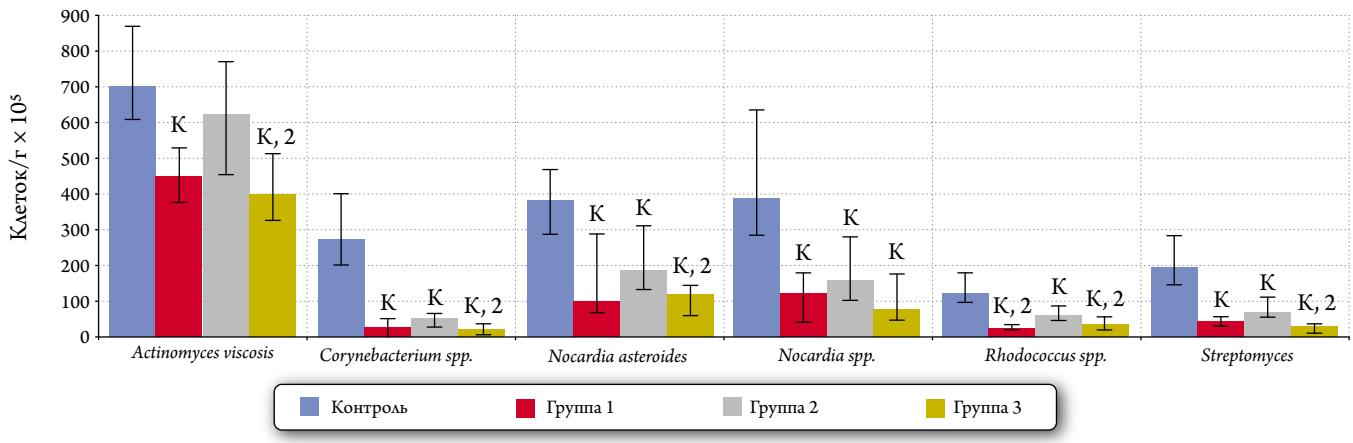
«К» – p<0,05 при сравнении с контролем, «2» – p<0,05 при сравнении с группой 2.

Рисунок 2. Численность клостридий и кокков в ПСК больных ХСН



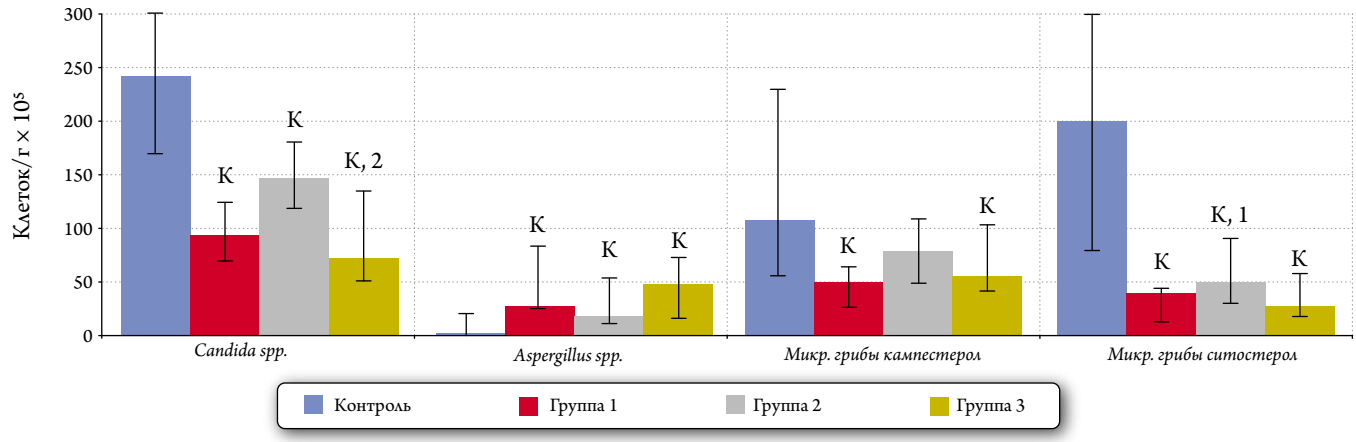
«К» – p<0,05 при сравнении с контролем, «2» – p<0,05 при сравнении с группой 2.

Рисунок 3. Численность актиномицетов в ПСК больных ХСН



«К» – p<0,05 при сравнении с контролем, «2» – p<0,05 при сравнении с группой 2.

Рисунок 4. Численность микроскопических грибов в ПСК больных ХСН

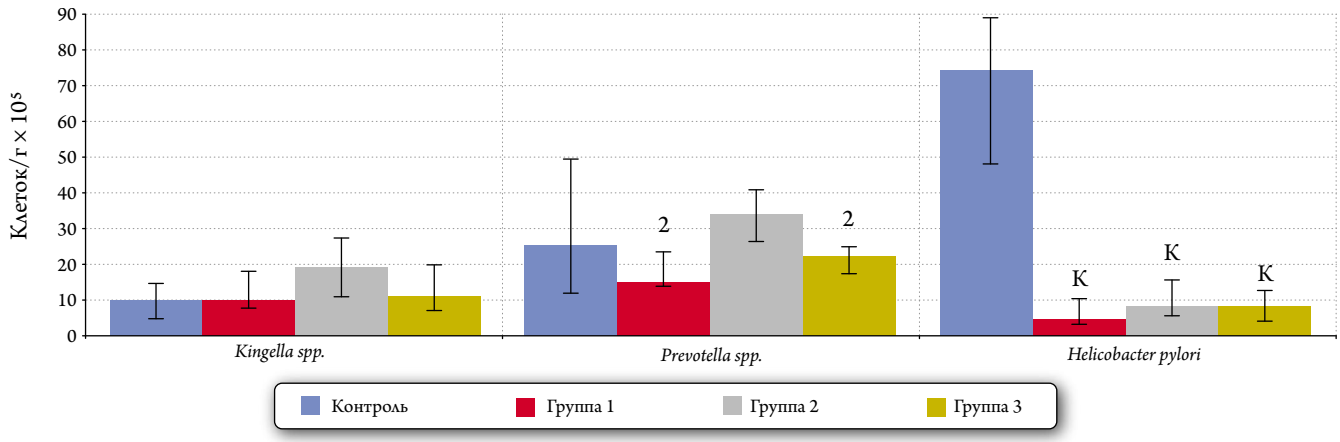


«К» – p<0,05 при сравнении с контролем, «2» – p<0,05 при сравнении с группой 2.

Уровень ЛПС закономерно демонстрировал схожую с численностью грам (-) бактерий динамику и составил 0,20 (0,13; 0,25), 0,35 (0,30; 0,43) и 0,25 (0,18; 0,34) нмоль/мл в группах 1, 2 и 3 соответственно. При этом концентрация ЛПС во второй группе статистически значимо превышала таковую в первой (p=0,042) и на уровне тенденции – в третьей (p=0,072). Повышение уровня ЛПС более 0,5 нмоль/мл отмечалось лишь в пяти случаях: три – в группе 2, по одному – в группах 1 и 3. При этом медианные значения концентрации ЛПС во всех группах больных ХСН были ниже, чем в контрольной (0,98 (0,47; 1,36) нмоль/мл), p<0,05.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n859

Рисунок 5. Численность грам (-) бактерий в ПСК больных ХСН



«К» – p<0,05 при сравнении с контролем, «2» – p<0,05 при сравнении с группой 2.

Таблица 4. Взаимосвязи концентрации СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови с численностью представителей микробиоценоза ПСК больных ХСН

Показатели микробиоценоза	СРБ	ИЛ-6	ИЛ-10
Staphylococcus aureus	τ = 0,00, p=0,98	τ = –0,11, p=0,49	τ =–0,32, p=0,031
Clostridium difficile	τ = –0,15, p=0,31	τ = –0,26, p=0,08	τ = –0,44, p=0,0026
C. hystolyticum/Str. pneumonia	τ = 0,22, p=0,14	τ = 0,38, p=0,01	τ = 0,49, p=0,0007
C. propionicum	τ = –0,01, p=0,94	τ = 0,24, p=0,12	τ = 0,50, p=0,0005
C. ramosum	τ = 0,00, p=0,99	τ = –0,18, p=0,24	τ = –0,30, p=0,045
Eubacterium spp.	τ = 0,25, p=0,10	τ= 0,31, p=0,039	τ = 0,16, p=0,30
Eggerthella lenta	τ = 0,12, p=0,42	τ = 0,01, p=0,95	τ = –0,21, p=0,041
Propionibacterium acnes	τ = –0,32, p=0,028	τ = –0,52, p=0,0002	τ = –0,46, p=0,002
Propionibacterium jensenii	τ = –0,25, p=0,08	τ = –0,42, p=0,0045	τ = –0,49, p=0,0007
Ruminicoccus spp.	τ = –0,14, p=0,37	τ = –0,30, p=0,044	τ = –0,26, p=0,08
Corynebacterium spp.	τ = – 0,16, p=0,29	τ = – 0,28, p=0,06	τ = –0,48, p=0,0009
Nocardia asteroides	τ = –0,10, p=0,51	τ= – 0,30, p=0,043	τ = –0,40, p=0,006
Pseudonocardia spp.	τ = 0,02, p=0,96	τ= 0,36, p=0,014	τ = 0,51, p=0,0003
Streptomyces spp.	τ = –0,10, p=0,53	τ = –0,31, p=0,039	τ = –0,54, p=0,0000
Streptomyces farmamarensis	τ = –0,35, p=0,016	τ = –0,35, p=0,019	τ = –0,15, p=0,34
Flavobacterium spp.	τ = –0,19, p=0,21	τ = 0,00, p=1	τ = 0,34, p=0,023
Moraxella spp./Acinetobacter spp.	τ = 0,16, p=0,29	τ = 0,23, p=0,14	τ = 0,23, p=0,023
Aspergillus spp.	τ = 0,19, p=0,21	τ = 0,31, p=0,039	τ = 0,30, p=0,045

τ – коэффициент ранговой корреляции, p – уровень значимости; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

Таким образом, нами выявлено сравнительное повышение большинства показателей микробных маркеров во второй группе при минимальных различиях между первой и третьей.

Установлены прямые средней силы взаимосвязи количества *C. hystolyticum* (единый маркер с *Str. pneumonia*), *Pseudonocardia spp., Aspergillus spp.* с ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 4).

Однонаправленный обратный характер носили взаимосвязи указанных ЦК с *Propionibacterium acnes и jensenii, Streptomyces spp., Nocardia asteroides. Propionibacterium acnes* демонстрировали отрицательные взаимосвязи со всеми тремя изучаемыми медиаторами воспаления. С ИЛ-10 отрицательно коррелировали также показатели *Staphylococcus aureus, C. difficile, C. ramosum, Eggerthella lenta, Corynebacterium spp.*, а положительно – *C. propionicum, Moraxella spp.* (единый маркер с *Acinetobacter spp.*) и *Flavobacterium spp.* Необходимо отметить, что с концентрацией ИЛ-6 была выявлена прямая связь численности *Eubacterium spp.*, а также обратная – *Ruminicoccus spp. и Streptomyces farmamarensis.* Количество последних, в свою очередь, отрицательно коррелировало с уровнем СРБ. Статистически значимых взаимосвязей факторов ХСВ с суммарным показателем ЛПС нами не установлено.

Обсуждение

Выявленное повышение у значительной части больных уровня ключевых медиаторов воспаления – СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 подтверждает описанные ранее факты об активации ХСВ при ХСН [4, 7, 14–16]. Возможные механизмы реализации гемодинамических и клинических эффектов ЦК

при ХСН могут складываться из отрицательного инотропного действия, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, а также влияния на основные клеточные и молекулярно-генетические процессы, определяющие ремоделирование миокарда: гипертрофию, пролиферацию, некроз, апоптоз клеток сердца [1–3]. Положительные взаимосвязи уровня NT-proBNP с концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-10 свидетельствуют об ассоциации данных ЦК с механическим растяжением камер сердца и гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 14]. Напряженность и первично хронический характер иммунных реакций доказывается по мере утяжеления симптомов ХСН умеренным повышением ИЛ-10, который хотя и рассматривается как противовоспалительный ЦК, но способствует развитию фиброза в миокарде [1].

Медиаторы воспаления у пациентов с ХСН, согласно существующим представлениям, могут синтезироваться собственно кардиомиоцитами и межклеточным матриксом при повреждении [14, 15]; клетками периферических органов и тканей в ответ на накопление продуктов катаболизма в условиях недостаточности кровоснабжения [15]; макрофагами и другими иммунными клетками для противодействия бактериальным токсинам, проникающим через отечную кишечную стенку [4–9, 17]. Тесные прямые взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 с синдромом задержки жидкости и стадией ХСН, продемонстрированные в нашей работе, могут характеризовать возможные механизмы активации ХСВ, что согласуется с результатами Г.П. Арутюнова с соавт. (2005), свидетельствующими об угнетении при ХСН индигенной и пролиферации условно-патогенной флоры фекалий и ПСК, которые сопровождались воспалительной активацией [7]. Прямая связь степени дисбиоза, выраженности цитокинемии и эндотоксинемии с тяжестью состояния больных ХСН показана в работах Е.Н. Егоровой с соавт. (2012) [4]. E. Pasini с соавт. (2016) также выявили прямую связь между тяжестью клинических проявлений, степенью проницаемости кишки, давлением в правом предсердии, концентрацией СРБ и выраженностью дисбиоза [8]. В процитированных выше работах авторами было установлено, что активация условно-патогенной флоры во всех случаях происходила на фоне снижения колонизации кишки комменсалами (*Bifidobacterium, Lactobacillus*) [4, 7, 8]. Наши данные также свидетельствуют о значительном уменьшении количества лакто-, бифидо- и пропионибактерий в сравнении с контрольными и референсными [12] значениями. При этом в группе пациентов с сывороточной концентрацией NT-proBNP в пределах 2000 пг/мл динамика численности условных патогенов и лактобацилл прямо, а бифидобактерий – обратно коррелировала с тяжестью состояния пациентов. X. Cui с соавт. (2018), напротив, наблюдали повышение количества лактобактерий в кале больных ХСН, особенно при ишемической ее этиологии [18]. A T. Kamo с соавт. (2017), исследовавшие фекальную микробиоту у 22 симптомных больных ХСН, вообще не обнаружили у них значимых различий в количестве бифидо- и лактобактерий по сравнению со здоровыми добровольцами [11]. Авторами установлено значимое снижение относительного количества эубактерий, что продемонстрировано и в нашей работе. Большинство показателей микробиоценоза пациентов третьей группы не отличалось от таковых в первой. По-видимому, гомеостаз липидных молекул микробного происхождения в крови при ХСН не может определяться исключительно качественным и количественным составом микробиоценоза кишечника. Он зависит также от активной и пассивной проницаемости кишечной стенки для микробных маркеров [17], структурно-функциональные изменения которой, в свою очередь, во многом обусловлены степенью нарушения микроциркуляции, застойного полнокровия, тканевого отека, накопления коллагена [4, 7], нарушений пищеварения, пассажа пищи, синтеза секреторных иммуноглобулинов и паретического стаза в лимфатических иммунных образованиях [19, 20].

Можно предположить, что при выраженной декомпенсации, сопровождающейся значительными застойными явлениями, нейрогуморальными сдвигами и активацией провоспалительных факторов, срабатывают механизмы, препятствующие увеличению уровня липидных молекул микробного происхождения в крови. Этим, на наш взгляд, объясняется повышение концентрации большинства маркеров микробов при умеренной декомпенсации ХСН и снижение – при тяжелой. На фоне вышеперечисленных процессов необходимо отметить фактор изменения метаболомного потенциала фекалий больных ХСН, а именно: угнетение генов белков активного транспорта ЛПС на фоне активации синтеза его компонентов, что свидетельствует о наличии механизмов, препятствующих эндотоксинемии со стороны микробиоценоза [18]. По-нашему мнению, не следует также переоценивать возможности пассивной диффузии ЛПС через дистрофически измененную слизистую оболочку кишечника больных ХСН. Действительно, в большинстве исследований уровень ЛПС в крови не показывал значительного превышения условной нормы, хотя и коррелировал с тяжестью ХСН [4, 7, 8]. С позиций концепции о роли микробиоты в развитии ХСВ практически линейное увеличение концентрации ЦК в циркуляции по мере утяжеления состояния больных при отсутствии значимого повышения маркеров большинства признанных условных патогенов в крови следует предположить, что поддержание напряженности ХСВ при ХСН определяется локальной реактивностью иммунной системы кишечника, обусловливающей цитокинемию, предупреждение массивной транслокации микробных компонентов в кровоток [17] и проникновение бактерий в брыжеечные лимфатические узлы [21]. Это

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n859

предположение, а также значение иммуновоспалительных свойств самих условных патогенов подтверждается закономерными взаимосвязями их численности с уровнем медиаторов ХСВ.

В частности, наличие прямой связи уровня ЛПС *Flavobacterium spp. и Moraxella spp.* с ИЛ-10 в нашем исследовании может быть обусловлено активацией транскрипции генов ИЛ-10 [22], роль которого в подавлении ЛПС-опосредованного воспаления демонстрируется и другими авторами [23]. Дефицит нормобиоты и синтезируемых ею короткоцепочечных жирных кислот может также способствовать ЛПС-индуцированному воспалению посредством влияния на синтез ИЛ-10 [24]. Отсутствие взаимосвязей уровня суммарного ЛПС, маркеров *Prevotella spp., Kingella spp., Helicobacter pylori* с ЦК может объясняться их собственными иммунологическими свойствами [25], селективностью проницаемости барьеров и реактивностью организма.

Целый ряд выявленных нами взаимосвязей численных показателей грамположительной флоры с уровнем ЦК свидетельствует о ее значении в активации ХСВ. Так, участие клостридий в развитии ХСВ при ХСН подтверждается Н.А. Быловой с соавт. (2011) [26]. Tuovinen E. с соавт. (2013) установили возможность стимуляции *C. perfringens* выработки фактора некроза опухоли-α и ИЛ-10 человеческими мононуклеарами [27], а Elikowski W. с соавт. (2017) описали развитие кардиомиопатии Такоцубо на фоне псевдомембранозного колита [28].

Потенциал отдельных актиномицетов и аспергилл вызывать повышение провоспалительных ЦК, в частности ИЛ-6, показан в некоторых работах [29, 30]. Литературные сведения относительно грибов, населяющих кишечник, крайне скудны и ограничиваются обсуждением пролиферации кандид, по поводу значения которых имеются различные мнения. Идентифицируемые методом масс-спектрометрии микробных маркеров грибы, продуцирующие стеролы, возможно, участвуют в метаболизме холестерина. Уменьшение содержания в крови стеролов A. Sawamura с соавт. (2017) связывают с ухудшением прогноза при дилатационной кардиомиопатии, что требует дальнейшего изучения [31].

Обратные взаимосвязи концентрации ЦК с численностью пропионибактерий, по нашему мнению, закономерны, так как последние являются важными участниками метаболической интеграции макро- и микроорганизмов и перспективными пробиотиками [32]. Интересной находкой стала обнаруженная нами обратная взаимосвязь числа стрептомицетов и нокардий с уровнем СРБ, в основе которой может лежать их способность синтезировать ряд антимикробных субстанций и ингибировать ЛПС-индуцированную выработку макрофагами ЦК [33].

Заключение

Установленные взаимосвязи воспалительных медиаторов с тяжестью состояния больных ХСН, выраженностью явлений застоя и нейрогуморальной активации, а также с численностью представителей микробиоты кишечника указывают на то, что и растяжение камер сердца, и повреждение периферических клеток, и транслокация микробных компонентов из кишечника на фоне застойных изменений слизистой могут являться самостоятельными звеньями патогенеза ХСВ и взаимно утяжелять друг друга. Имеющиеся факты позволяют считать микробно-тканевой комплекс кишечника перспективной мишенью терапевтического воздействия с целью предотвращения негативных эффектов ХСВ.

Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cihakova D. Interleukin-10 stiffens the heart. Journal of Experimental Medicine. 2018;215(2):379–81. DOI: 10.1084/jem.20180049
2. Ptaszynska-Kopczynska K, Szpakowicz A, Marcinkiewicz-Siemion M, Lisowska A, Waszkiewicz E, Witkowski M et al. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. Archives of Medical Science. 2017;13(5):1069–77. DOI: 10.5114/aoms.2016.58635
3. Lovett DH, Mahimkar R, Raffai RL, Cape L, Zhu B-Q, Jin Z-Q et al. N-Terminal Truncated Intracellular Matrix Metalloproteinase-2 Induces Cardiomyocyte Hypertrophy, Inflammation and Systolic Heart Failure. PLoS ONE. 2013;8(7):e68154. DOI: 10.1371/journal.pone.0068154
4. Egorova E.N., Mazur V.V., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart failure pathogenesis. Russian Journal of Cardiology. 2012;17(3):25–7. [Russian: Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинкин М.Н., Мазур Е.С. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2012;17(3):25-7]
5. Li X, Sun Y, Zhang X, Wang J. Reductions in gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide in the circulation may ameliorate myocardial infarction-induced heart failure in rats, possibly by inhibiting interleukin-8 secretion. Molecular Medicine Reports. 2019;20(1):779–86. DOI: 10.3892/mmr.2019.10297
6. Ebner N, Földes G, Schomburg L, Renko K, Springer J, Jankowska EA et al. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2015;87:48–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.07.029
7. Arutyunov G.P., Kafarskaya L.I., Bylova N.A., Chernyavskaya T.K., Pokrovsky Yu.A., Korsunskaya M.I. et al. Qualitative and quantitative parameters of large intestinal microflora in different functional classes of chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2005;4(5):176–80. [Russian: Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А., Чернявская Т.К., Покровский Ю.А., Корсунская М.И. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;4(5):176-80]
8. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2016;4(3):220–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009

9. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. Microbiome. 2018;6(1):66. DOI: 10.1186/s40168-018-0441-4
10. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(16):1561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
11. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLOS ONE. 2017;12(3):e0174099. DOI: 10.1371/journal.pone.0174099
12. Osipov G.A., Boyko N.B., Novikova V.P., Grinevich V.B., Fedosova N.F., Tsekh O.M. et al. Method of mass spectrometry of microbial markers as a way to assess the wall-to-wall intestinal microbiota in diseases of the digestive system. -SPb.: Levsha;2013. - 96 p. [Russian: Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Новикова В.П., Гриневич В.Б., Федосова Н.Ф., Цех О.М. и др. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. - СПб.: Левша, 2013. – 96с]
13. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. European Journal of Heart Failure. 2010;12(5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045
14. Kurbanov R.D., Kurbanov N.A., Abdullaev T.A., Tsoy I.A., Akhmatov Ya.R. Morpho-functional parameters of the heart and features of immunity shifts in patients with chronic heart failure induced by dilated cardiomyopathy. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(2):76–82. [Russian: Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(2):76–82]
15. Khamitova K.A., Chepurnaya A.N., Nikulicheva V.I., Safuanova G.Sh. Content of cytokine inflammatory markers in patients with chronic heart failure caused by cardiomyopathy. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(3):48–54. [Russian: Хамитова К.А., Чепурная А.Н., Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш. Содержание цитокиновых маркеров воспаления у больных при хронической сердечной недостаточности, обусловленной некоторыми кардиомиопатиями. Acta biomedica scientifica. 2017;2(3):48–54]
16. Wang J-H, Zhao L, Pan X, Chen N-N, Chen J, Gong Q-L et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF-β1 signaling pathway. Laboratory Investigation. 2016;96(8):839–52. DOI: 10.1038/labinvest.2016.65
17. Podoprigora G.I., Kafarskaya L.I., Baynov N.A., Shkoporov A.N. Bacterial Translocation from Intestine: Microbiological, Immunological and Pathophysiological Aspects. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015;70(6):640–50. [Russian: Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2015;70(6):640-50]. DOI: 10.15690/vramn564
18. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. Scientific Reports. 2018;8(1):635. DOI: 10.1038/s41598-017-18756-2
19. Kubyshkina N.A., Gaivoronskaya V.V., Apchel V.Ya. Endotoxin-induced alterations of functional activity of lymphatic vessels. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2014;3(47):155–9. [Russian: Кубышкина Н.А., Гайворонская В.В., Апчел В.Я. Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов. Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2014;3(47):155-9]
20. Lobov G.I., Pankova M.N. Atrial Natriuretic Peptide Inhibits Spontaneous Contractile Activity of Lymph Nodes. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016;161(2):177–80. [Russian: Лобов Г.И., Панькова М.Н. Предсердный натрийуретический пептид ингибирует спонтанную сократительную деятельность лимфатических узлов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016;161(2):177–80]
21. Betge S, Stingl M, Pfister W, Figulla H-R, Jung C. Investigation of Bacterial Translocation in Chronic Ischemic Heart Failure in the Rat. Clinical Laboratory. 2015;61(1–2):93–100. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2014.140719
22. Pinilla-Vera M, Xiong Z, Zhao Y, Zhao J, Donahoe MP, Barge S et al. Full Spectrum of LPS Activation in Alveolar Macrophages of Healthy Volunteers by Whole Transcriptomic Profiling. PLOS ONE. 2016;11(7):e0159329. DOI: 10.1371/journal.pone.0159329
23. Conaway EA, de Oliveira DC, McInnis CM, Snapper SB, Horwitz BH. Inhibition of Inflammatory Gene Transcription by IL-10 Is Associated with Rapid Suppression of Lipopolysaccharide-Induced Enhancer Activation. The Journal of Immunology. 2017;198(7):2906–15. DOI: 10.4049/jimmunol.1601781
24. Wang F, Liu J, Weng T, Shen K, Chen Z, Yu Y et al. The Inflammation Induced by Lipopolysaccharide can be Mitigated by Short-chain Fatty Acid, Butyrate, through Upregulation of IL-10 in Septic Shock. Scandinavian Journal of Immunology. 2017;85(4):258–63. DOI: 10.1111/sji.12515
25. Larsen JM, Musavian HS, Butt TM, Ingvorsen C, Thysen AH, Brix S. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-associated Proteobacteria, but not commensal Prevotella spp., promote Toll-like receptor 2-independent lung inflammation and pathology. Immunology. 2015;144(2):333–42. DOI: 10.1111/imm.12376
26. Bylova N.A., Kafarskaya L.I., Chernaya Z.A. Role of Cl. dificile in development of systemic inflammation in frequently hospitalized patients with CHF. Russian Heart Failure Journal. 2011;12(1):31–5. [Russian: Былова Н.А., Кафарская Л.И., Черная З.А. Роль Cl. dificile в развитии системного воспаления у часто госпитализирующихся пациентов с ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(1):31–5]
27. Tuovinen E, Keto J, Nikkilä J, Mättö J, Lähteenmäki K. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal Clostridium species. Anaerobe. 2013;19:70–6. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.002
28. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Lisiecka M, Mozer-Lisewska I. Fatal course of takotsubo cardiomyopathy in a female with recurrent Clostridium difficile infection. Polski Merkuriusz Lekarski. 2017;42(252):256–9. PMID: 28662012
29. Sato T, Watanabe K, Kumada H, Toyama T, Tani-Ishii N, Hamada N. Peptidoglycan of Actinomyces naeslundii induces inflammatory cytokine production and stimulates osteoclastogenesis in alveolar bone resorption. Archives of Oral Biology. 2012;57(11):1522–8. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2012.07.012
30. Punsmann S, Liebers V, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Determination of inflammatory responses to Aspergillus versicolor and endotoxin with human cryo-preserved blood as a suitable tool. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2013;216(4):402–7. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.11.001
31. Sawamura A, Okumura T, Hiraiwa H, Aoki S, Kondo T, Ichii T et al. Cholesterol metabolism as a prognostic marker in patients with mildly symptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. Journal of Cardiology. 2017;69(6):888–94. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.08.012
32. Rabah H, Rosa do Carmo F, Jan G. Dairy Propionibacteria: Versatile Probiotics. Microorganisms. 2017;5(2):24. DOI: 10.3390/microorganisms5020024
33. Ali A, Khajuria A, Sidiq T, Kumar A, Thakur NL, Naik D et al. Modulation of LPS induced inflammatory response by Lawsonyl monocyclic terpene from the marine derived Streptomyces sp. Immunology Letters. 2013;150(1–2):79–86. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.09.001

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n859

Трофимов Н. А.[1, 2, 3], Медведев А. П.[4], Бабокин В. Е.[5, 6], Никольский А. В.[4], Ефимова И. П.[1], Кашин В. Ю.[1], Жамлиханов Н. Х.[2], Егоров Д. В.[1], Плечев В. В.[5], Плечева Д. В.[5], Бабокина С. В.[7]

[1] БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

[2] ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

[3] ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чувашская Республика, Чебоксары, Россия

[4] ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

[5] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, Уфа, Россия

[6] ФГБУ «Центральная клиническая больница РАН» Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

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

Эффективность процедуры Cox Maze-IV у кардиохирургических пациентов с фибрилляцией предсердий

Цель	Анализ результатов 5-летнего опыта хирургического лечения пациентов кардиохирургического профиля с фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы	Проанализированы результаты хирургического лечения 132 больных с ФП, которым в условиях искусственного кровообращения выполнена процедура Maze-IV с использованием радиочастотного деструктора под контролем трансмуральности в период с 2013 по 2018 г.
Результаты	В исследуемой группе было 2 летальных исхода, которые произошли в раннем послеоперационном периоде на фоне прогрессирующей острой сердечной недостаточности у пациентов с повторными операциями на сердце по поводу рестеноза митрального клапана. За исследуемое время отсутствие ФП отмечено у 61,2% больных, рецидивы ФП диагностированы в первые 3 года после оперативного вмешательства на фоне отмены приема антиаритмических препаратов, что подтверждает необходимость длительной антиаритмической терапии. При анализе факторов риска рецидива ФП выявлены значимые предикторы в виде исходной дилатации левого предсердия более 5,5 см и давности аритмического анамнеза более 2 лет.
Заключение	Процедура Maze-IV является эффективным и безопасным способом хирургического лечения пациентов с ФП с приобретенными пороками сердца и ишемической болезнью сердца, позволяет сохранить синусовый ритм у 61,2% пациентов при наблюдении в течение 5 лет. Превентивное насыщение амиодароном снижает риск рецидива ФП на 24,2% (p=0,038) и частоту развития аритмических осложнений в послеоперационном периоде на 34,9% (p=0,008) у кардиохирургических больных.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; Maze-IV; амиодарон
Для цитирования	Trofimov N. A., Medvedev A. P., Babokin V. E., Nikolsky A. V., Efimova I. P., Kashin V. Y. et al. Effectiveness of the Cox Maze-IV Procedure in Cardiac Surgery Patients With Atrial Fibrillation. Kardiologiia. 2020;60(5):83–89. [Russian: Трофимов Н. А., Медведев А. П., Бабокин В. Е., Никольский А. В., Ефимова И. П., Кашин В. Ю. и соавт. Эффективность процедуры Cox Maze-IV у кардиохирургических пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2020;60(5):83–89.]

Автор для переписки	Трофимов Николай Александрович. E-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

Увеличение продолжительности жизни населения, как ни парадоксально, способствует росту заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Решением данной проблемы занимаются многие исследователи во всем мире [2–12]. По данным многоцентрового рандомизированного исследования «Euro Heart Survey on VHD», включающего более 5 000 больных с патологией клапанов сердца, пороки аортального клапана встречаются в 44% случаев среди всех приобретенных пороков, митрального клапана – в 34% случаев, среди которых стеноз – у 9% больных, а недостаточность – у 25%; изолированный трикуспидальный порок встречался в 1% случаев, поражение нескольких клапанов – в 20% [13]. Во всем мире, включая Россию, активно увеличивается количество дегенеративных пороков сердца [1, 14].

Митральные пороки при своем естественном течении осложняются нарушениями ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП) от 30 до 84% слу-

чаев [15]. К тому же первые пароксизмы ФП после хирургического лечения приобретенных пороков сердца, у больных с синусовым ритмом до операции достигают 50% случаев [16].

В популяции населения распространенность ФП достигает 2%, причем за последние годы отмечается неуклонный рост распространенности данной патологии. Зарубежная литература предоставляет сведения по расходам на лечение больных с ФП: в США ежегодно расходуется 26 млрд долларов, в Европе – 3,2 млрд евро [17]. В настоящее время ФП диагностирована более чем у 6 млн жителей Европы и более чем у 2,5 млн жителей США. Ожидается, что в предстоящие 40–50 лет число больных с ФП увеличится в 1,5–3 раза [18].

Патоморфологические изменения стенки предсердий, формирующиеся на фоне естественного течения порока митрального клапана, способствуют стимуляции автономной нервной системы (ганглионарные сплетения) с образованием патологической триггерной и эктопической фокусной активности и формированием кругов re-entry [19–21]. Основными предрасполагающими факторами патоморфологических изменений стенки принято считать фиброз, гипертрофию на фоне длительной ишемии и хронического воспаления. Изолированное хирургическое лечение митрального порока у больных с ФП приводит к восстановлению нормального синусового ритма лишь у 8,5–20% пациентов и требует дополнительной антиаритмической терапии [22–24].

Наличие сопутствующей ФП у кардиохирургических больных прямо пропорционально увеличению риска развития тромбоэмболических осложнений, внезапной сердечной смерти и прогрессирования сердечной недостаточности [25]. Вероятность острого нарушения мозгового кровообращения при наличии ФП также увеличивается в 2–5 раз [17].

Радиочастотная абляция предсердий в виде процедуры Maze-IV в настоящее время является наиболее распространенным методом хирургической коррекции при ФП. Операция Maze-IV (Лабиринт-4), разработанная J. Cox в конце 80-х годов прошлого века, – это 4-я модификация операции Лабиринт, которая отличается от первых трех тем, что выполняется с применением радиочастотного абляционного устройства. Количество разрезов на предсердиях при этом значительно меньше, чем при первой модификации. Данная процедура доказала свою безопасность и эффективность в восстановлении стойкого синусового ритма [26, 27]. Согласно клиническим рекомендациям, выполнение процедуры Maze-IV относится ко IIa классу рекомендаций [28].

Тем не менее остаются нерешенные вопросы по профилактике послеоперационных рецидивов ФП, целесообразности выполнения данной операции при выраженной атриомегалии и длительном аритмическом анамнезе.

Цель исследования – проанализировать результаты 5-летнего опыта хирургического лечения у пациентов кардиохирургического профиля с ФП.

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 132 больных с заболеваниями сердца и сопутствующей ФП, которым в условиях искусственного кровообращения одномоментно с коррекцией основной патологии выполнена процедура Maze-IV с использованием радиочастотного деструктора под контролем трансмуральности в период с 2013 по 2018 г. Основные исходные клинико-инструментальные показатели представлены в табл. 1.

У всех прооперированных больных отмечалась исходная дилатация левого предсердия, левого желудочка, а также легочная гипертензия I степени.

Формы ФП и длительность аритмического анамнеза были распределены следующим образом: длительно персистирующая ФП – у 91 пациента с продолжительностью от 10 мес до 15 лет; у 19 больных выявлена персистирующая ФП продолжительностью от 5 мес до 2 лет; у 22 пациентов диагностирована пароксизмальная форма ФП с анамнезом аритмии от 24 до 38 мес. В 14 случаях на фоне ФП дополнительно диагностированы пароксизмы трепетания предсердий.

Таблица 1. Клинико-диагностические показатели 132 исследуемых пациентов

Показатель	Среднее значение	Нарушение*, абс. число больных		
		незначительное	умеренное	выраженное
Средний возраст, годы	53,4±6,12 (от 24 до 74)			
Мужчины/женщины	75/57			
КСР ЛП, см	5,47±0,65 (от 4 до 8,1)	0	43	89
КДР ЛЖ, см	5,3±0,49 (от 4,1 до 7,7)	2	36	94
КСР ЛЖ, см	3,6±0,46 (от 2 до 5,4)	3	37	92
ФИ ЛЖ, %	56,58±8,21 (от 34 до 77)	48	39	45
СДЛА, мм рт. ст.	40,85±13,26 (от 19 до 93)	59	71	2

* – рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [29]. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФИ – фракция изгнания.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n991

Процедура Maze-IV выполнялась после наложения зажима на аорту и проведения холодовой кардиоплегии в условиях искусственного кровообращения до выполнения основного этапа операции. Левопредсердная процедура была выполнена у 35 больных с пароксизмальной формой ФП без трепетания, 97 больным проведена биатриальная процедура.

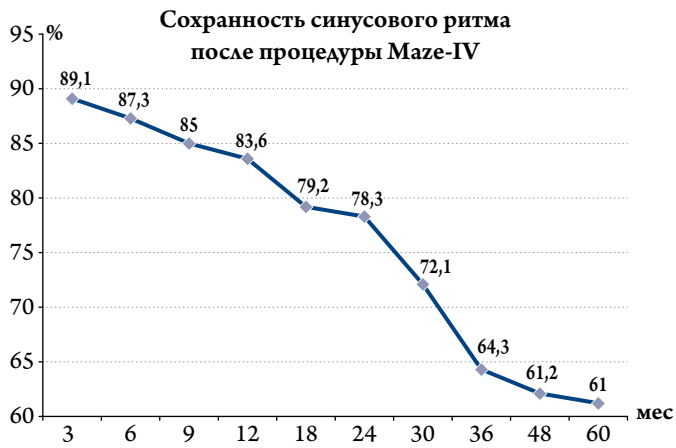
Этиологические причины формирования митрального порока распределились следующим образом: хроническая ревматическая болезнь сердца – у 74 пациентов, из них у 16 – рестеноз митрального клапана после закрытой митральной комиссуротомии в анамнезе, синдром соединительно-тканной дисплазии – у 30; ишемическая болезнь сердца – у 20; дефект межпредсердной перегородки – у 6; острый инфекционный эндокардит – у 2.

Все пациенты в течение первых 7–10 дней после операции находились на биполярной эпикардиальной электрокардиостимуляции в режиме двухкамерной стимуляции с частотой сердечных сокращений на 10 уд/мин больше собственного ритма. Антиаритмическая терапия проводилась с применением амиодарона.

Хирургическая коррекция основного заболевания заключалась в ликвидации клапанной патологии сердца, хирургической реваскуляризации ишемизированных зон миокарда либо в устранении дефектов перегородок сердца. Процедуру Maze-IV выполняли в условиях искусственного кровообращения до основного этапа операции.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0. Количественные данные описывали как среднее и стандартное отклонение (M±σ). Статистическую значимость различий для количественных данных при нормальном распределении оценивали по t-критерию Стьюдента, а в отсутствие нормального распределения и для ранговых данных – по критерию Манна–Уитни. Для качественных данных (относительных величин) оценку различий осуществляли по критерию хи-квадрат. Если число наблюдений хотя бы в одном из полей таблицы 2×2 было менее 5, вели расчет с помощью точного критерия Фишера. Различия показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$ [30].

Рисунок 1. Пятилетняя эффективность процедуры Maze-IV



Результаты и обсуждение

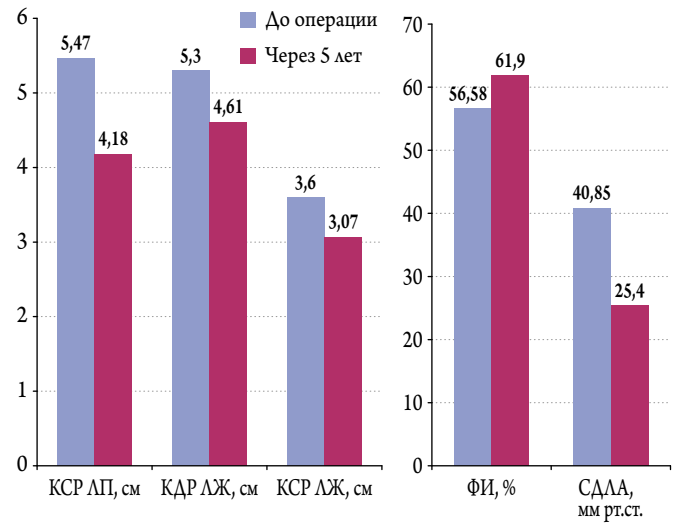
Летальные исходы в исследуемой группе представлены 2 случаями, которые произошли в раннем послеоперационном периоде на фоне прогрессирующей острой сердечной недостаточности у пациентов с повторными операциями на сердце по поводу рестеноза митрального клапана.

За исследуемый период ФП отсутствовала в 61% случаев, наибольшее количество рецидивов ФП диагностированы в течение первых 3 лет после оперативного вмешательства, на фоне отмены приема антиаритмических препаратов (рис. 1). Это подтверждает необходимость более длительного приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарон) – более 6 мес. Необходимы дополнительные исследования по оценке применения антиаритмических препаратов в отдаленном периоде у пациентов после процедуры Maze-IV.

Результаты трансторакальной эхокардиографии демонстрируют обратное ремоделирование полостей сердца, улучшение сократимости миокарда левого желудочка, а также снижение легочной гипертензии (рис. 2).

В ходе научно-исследовательской работы проведены оценка эффективности превентивного дооперационного насыщения амиодароном (1200 мг/сут, до достижения суммарной дозы 10 г или до достижения удлинения интервала QT до 450 мс) и сравнение этой методики с назначени-

Рисунок 2. Динамика эхокардиографических показателей исследуемых пациентов до операции и через 5 лет после операции



ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; ФИ – фракция изгнания; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Таблица 2. Влияние превентивного назначения амиодарона на сохранность синусового ритма и аритмические послеоперационные осложнения

Показатель	Назначение амиодарона до операции (n=22)	Назначение амиодарона после операции (n=42)	p (χ^2)
Восстановление синусового ритма после снятия зажима с аорты	15 (68,2%)	25 (59,5%)	0,497
Осложнения в интраоперационном периоде			
Синусовая брадикардия <55 уд/мин	6 (27,3%)	5 (12%)	0,122
Фибрилляция желудочков	1 (4,5%)	6 (14,3%)	0,406
Предсердный ритм	0	1 (2,4%)	1,0
ФП	0	5 (11,9%)	0,155
Хотя бы одно из осложнений интраоперационного периода	7 (31,8%)	17 (40,1%)	0,497
Осложнения в послеоперационном периоде			
Синусовая брадикардия <55 уд/мин	2 (9,1%)	9 (21,4%)	0,304
Синоатриальная блокада	0	1 (2,4%)	1,0
Атриовентрикулярная блокада,	1 (4,6%)	4 (9,5%)	0,652
в том числе с потребностью в электрокардиостимуляторе	1 (4,6%)	1 (2,4%)	1,0
Пароксизмы ФП,	4 (18,2%)	14 (33,3%)	0,251
в том числе с рецидивом длительно персистирующей ФП	2 (9,1%)	14 (33,3%)	0,038
Хотя бы одно из аритмических осложнений раннего послеоперационного периода	7 (31,8%)	28 (66,7%)	0,008
Летальный исход	0	0	1,0

ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 3. Факторы риска рецидива ФП

Фактор	Восстановление синусового ритма	Рецидив ФП	p
ФК СН	3,04±0,04	3,25±0,11	0,035
Давность ФП, годы	2,49±0,31	3,75±0,41	0,037
ЛП, см	5,59±0,14	6,62±0,3	<0,001
ПЖ, см	3,3±0,06	3,54±0,07	0,048

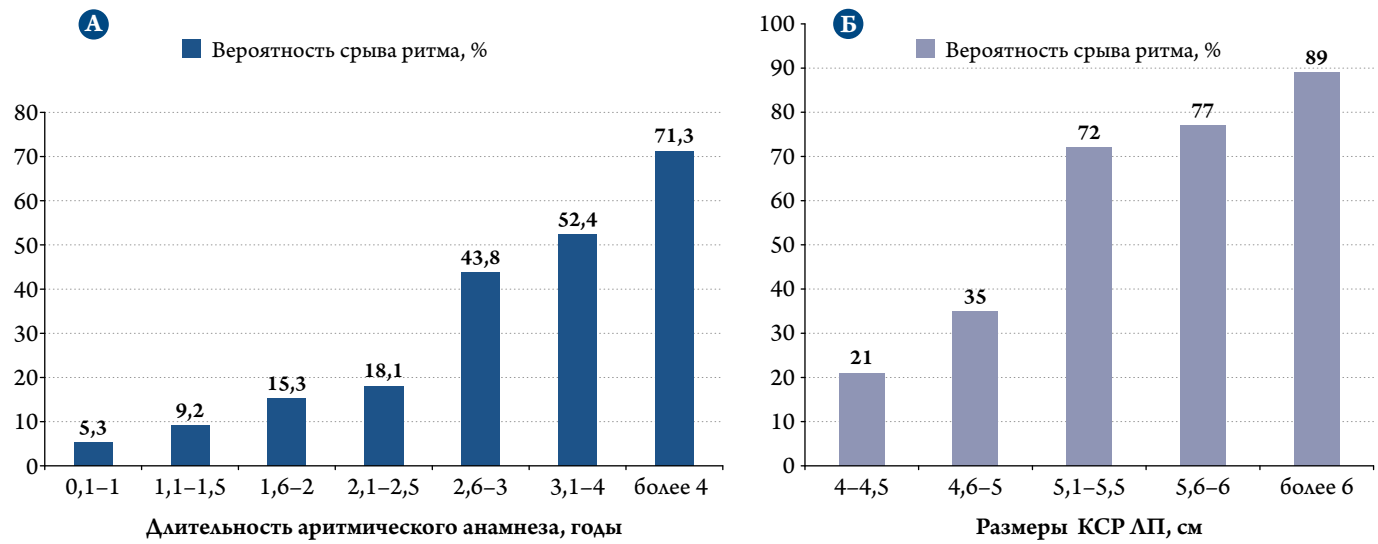
ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; СН – сердечная недостаточность; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек.

ем амиодарона только после операции. Получено значительное улучшение результатов сохранности синусового ритма (более чем в 3 раза), а также уменьшение частоты развития аритмических осложнений в послеоперационном периоде (более чем в 2 раза) по сравнению с группой пациентов, получавших амиодарон только после операции (табл. 2).

При анализе факторов риска рецидива ФП выявлены значимые предикторы в виде исходной дилатации левого предсердия и длительности аритмического анамнеза (табл. 3).

При более детальном анализе факторов риска выявлены предикторы рецидива в виде дилатации левого пред-

Рисунок 3. Предикторы рецидива ФП



А – давность аритмического анамнеза более 2,5 лет (p=0,026, ОР 5,8); Б – исходные размеры левого предсердия более 5,1 см (p=0,019, ОР 6,3). ОР – относительный риск; КСР ЛП – конечный систолический размер левого предсердия.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n991

Сувардио®

розувастатин

GO FOR GOAL
CHOLESTEROL CONTROL FOR LIFE

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии[1, 2]

Контроль уровня холестерина,
сопоставимый с оригинальным розувастатином[1]

Поддержка пациента
на пути приверженности терапии[3, 4]

Большая упаковка 10 мг № 90
обеспечивает 3 месяца доступной терапии[3, 4]

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио® **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. **Регистрационный номер: ЛП-003023. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин), гипотиреоз, миопатии в анамнезе, включая наследственные; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, применение у пациентов монголоидной расы; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны нервной системы — часто: головная боль, головокружение; нарушения со стороны эндокринной системы — часто: сахарный диабет 2-го типа; со стороны пищеварительной системы — часто: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы; нарушение функции щитовидной железы; прочие - часто: астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки; нарушения со стороны мочевыделительной системы — при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани — часто: миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Через 2—4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М. В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Лечебное дело. – 2018. – С. 82–89.
2. Mach, François, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.\ Atherosclerosis (2019).
3. Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004 Jun:9(6):638–645.

4. Согласно данным базы ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне в сентябре 2019 г. для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 481,24 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ЗАО «Сандоз» составляет 970,48 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 604,20 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 30 ООО «КРКА-РУС» составляет 596,32 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ООО «КРКА-РУС» составляет 1296,60 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 30 ООО «КРКА-РУС» составляет 884,71 руб.

RU1912779183

SANDOZ A Novartis Division

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

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
GO FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.
Реклама.

сердия более 5,1 см и давности аритмического анамнеза более 2,5 лет (рис. 3).

Результаты проведенной научно-исследовательской работы демонстрируют высокую эффективность процедуры Maze-IV, на уровне 61% через 5 лет после хирургического вмешательства. Тем не менее у многих пациентов имелись рецидивы ФП. При анализе случаев возврата аритмии выявлены неблагоприятные предикторы в виде исходной дилатации левого предсердия и давности аритмического анамнеза, что необходимо учитывать при хирургической коррекции нарушений ритма у данной категории больных.

Кроме того, проведен анализ влияния превентивного насыщения амиодароном у пациентов данной группы, получено значительное улучшение по сохранности синусового ритма и по снижению аритмических осложнений.

Выводы

1. Процедура Maze-IV является эффективным и безопасным способом хирургического лечения пациентов с приобретенными пороками сердца и ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий, позволяет сохранить синусовый ритм у 61% пациентов при наблюдении в течение 5 лет.
2. Превентивное насыщение амиодароном снижает риск рецидива фибрилляции предсердий на 24,2% (p=0,038) и уменьшает частоту развития аритмических осложнений в послеоперационном периоде на 34,9% (p=0,008) у кардиохирургических больных.
3. Предикторами послеоперационного рецидива фибрилляции предсердий после процедуры Maze-IV являются давность аритмического анамнеза более 2,5 лет, p=0,026, исходная дилатация полости левого предсердия более 5,1 см, p=0,019.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах исследования.

Статья поступила 10.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(13):1205–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.024
2. Afanasiev SA, Tsapko LP, Kurzina IA, Chuhlomina LN, Babokin VE. Effect of Model Biological Media of Stability of Complex of Silver Nanoparticles Applied onto Silicon Nitride Substrate. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010;150(1):160–4. DOI: 10.1007/s10517-010-1093-y
3. Akhmedov Sh.D., Babokin V.E., Ryabov V.V., Suslova T.E., Chernov V.I., Sazonova S.I. et al. Clinical experience of the use of autologous mononuclear bone marrow cells in patients with ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. Kardiologiia. 2006;46(7):10–4. [Russian: Ахмедов Ш.Д., Бабокин В.Е., Рябов В.В., Суслова Т.Е., Чернов В.И., Сазонова С.И. и др. Клинический опыт применения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией. Кардиология. 2006;46(7):10-4]
4. Maslov LN, Podoksenov YuK, Tsibul'nikov SYu, Gorbunov AS, Tsepokina AV, Khutornaya MV et al. The Phenomenon of Remote Preconditioning of the Heart and Its Main Manifestations. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017;47(6):667–74. DOI: 10.1007/s11055-017-0453-8
5. Babokin V.E., Shipulin V.M., Antonchenko I.V., Batalov R.E., Lukyanenok P.I., Aymanov R.V. et al. Radiofrequency labels in surgical treatment of left ventricle postinfarction aneurysms and ventricular tachycardias. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2011;5:23–8. [Russian: Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Антонченко И.В., Баталов Р.Е., Лукьяненок П.И., Айманов Р.В. и др. Радиочастотные метки в хирургическом лечении больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2011;5:23-8]
6. Bogunetsky A.A., Ussov V.Yu., Babokin V.E. Cardiovascular magnetic resonance with contrast agent: prognostic role in determining arrhythmogenic focus. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(1):98–102. [Russian: Богунецкий А.А., Усов В.Ю., Бабокин В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением: прогностическая роль в определении аритмогенного очага. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(1):98–102]
7. Ripp T.M., Mordovin V.F., Ripp E.G., Rebrova N.V., Semke G.V., Pekarsky S.E. et al. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2016;31(1):12–7. [Russian: Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е. и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016;31(1):12-7]
8. Lishmanov Yu.B., Minin S.M., Efimova I.Yu., Babokin V.E., Saushkina Yu.V. Comparative characteristics of revealing hibernated myocardium by means of perfusion and metabolic scintigraphy. Angiology and Vascular Surgery. 2012;18(2):59–63. [Russian: Лишманов Ю.Б., Минин С.М., Ефимова И.Ю., Бабокин В.Е., Саушкина Ю.В. Сравнительная характеристика выявления гибернированного миокарда методами перфузионной и метаболической сцинтриграфии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012;18(2):59-63]
9. Kozlov B.N., Zatolokin V.V., Vechersky Yu.Yu., Panfilov D.S., Andreev S.L., Petlin K.A. et al. Functionality of mammary-coronary bypass grafts according to the data of intraoperative flowmetry. Angiology and Vascular Surgery. 2019;25(1):159–62. [Russian: Козлов Б.Н., Затолокин В.В., Вечерский Ю.Ю., Панфилов Д.С., Андреев С.Л., Петлин К.А. и др. Функциональность маммарокоронарных шунтов по данным интраоперационной флоуметрии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):159-62]. DOI: 10.33529/angio2019121
10. Babokin V.E., Pronina V.P., Mishchenko Yu.V., Ananko V.A., Martakov M.A. Results of the modified left ventricle reconstruction with evaluation of geometric parameters in postinfarction aneurysm of the heart. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(8):19–23. [Russian: Бабокин В.Е., Пронина В.П., Мищенко Ю.В., Ананко В.А., Мартаков М.А. Результаты модифицированной левожелудочковой реконструкции с оценкой геометрических показателей у больных с постинфарктной аневризмой сердца. Российский кардиологический журнал. 2017;22(8):19-23]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-19-23
11. Podoksenov Yu.K., Emelianova T.V., Shipulin V.M., Kiyko O.G., Shishneva E.V., Kozlov B.N. et al. Method for vital protection in cardiac surgery patients underwent on-pump surgery. Patent RU 2 398 600 C2. App. 2008143844/14 from 05.11.2008. [Russian: Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., Шипулин В.М., Кийко О.Г., Шишнева Е.В., Козлов Б.Н. и др. Способ защиты жизненно важных органов кардио-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n991

хирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Патент на изобретение RU 2398600C2. Заявка 2008143844/14 от 05.11.2008. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2398600C2_20100910]
12. Suslova T.E., Ryabov V.V., Akhmedov S.D., Babokin V.E., Popov S.V., Karpov R.S. Method for selecting mononuclear human bone marrow cells. Patent RU 2292895C2. App. 2005111326/15 from 18.04.2005. [Russian: Суслова Т.Е., Рябов В.В., Ахмедов Ш.Д., Бабокин В.Е., Попов С.В., Карпов Р.С. Способ выделения мононуклеарных клеток костного мозга человека. Патент на изобретение RU 2292895C2. Заявка 2005111326/15 от 18.04.2005. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2292895C2_20070210]
13. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. European Heart Journal. 2003;24(13):1231–43. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
14. Martakov M.A., Zainetdinov E.M., Pronina V.P., Babokin V.E. Modified technique of management for discrete and diffuse subaortic stenosis. Russian Sklifosovsky Journal 'Emergency Medical Care'. 2017;6(1):64–6. [Russian: Мартаков М.А., Зайнетдинов Е.М., Пронина В.П., Бабокин В.Е. Модифицированная методика коррекции дискретных и диффузных субаортальных стенозов. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В.Склифосовского. 2017;6(1):64-6]. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-1-64-66
15. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. The Annals of Thoracic Surgery. 1993;56(3):539–49. DOI: 10.1016/0003-4975(93)90894-N
16. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Demarin O.I., Zhamlihanov N.H., Dragunov A.G. et al. Improvement of the results of surgical correction of complex rhythm disturbances and prevention of their recurrence in cardiac surgery patients. Almanac of Clinical Medicine. 2015;38:74–80. [Russian: Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Демарин О.И., Жамлиханов Н.Х., Драгунов А.Г. и др. Улучшение результатов хирургической коррекции сложных нарушений ритма и профилактика их рецидива у кардиохирургических пациентов. Альманах клинической медицины. 2015;38:74-80]
17. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2010;31(19):2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
18. Levy S. Changing epidemiology of atrial fibrillation. Europace. 2013;15(4):465–6. DOI: 10.1093/europace/eus375
19. Bogachev-Prokofiev A.V., Sapegin A.V., Pivkin A.N., Sharifulin R.M., Afanasyev A.V., Ovcharov M.A. et al. Evaluation of the new onset atrial fibrillation in patients with mitral valve lesion and left atrial enlargement. Annals of Arrhythmology. 2017;14(2):73–80. [Russian: Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Пивкин А.Н., Шарифулин Р.М., Афанасьев А.В., Овчаров М.А. и др. Оценка частоты возникновения фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана и атриомегалией. Анналы аритмологии. 2017;14(2):73-80]. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.2.2
20. Babokin V.E., Rogovskaya Yu.V., Shipulin V.M., Batalov R.E., Popov S.V. Morphology of electrophysiological disorders of myocardium in postinfarction aneurysm and ventricular tachycardia. Russian Journal of Cardiology. 2015;20(11):18–22. [Russian: Бабокин В.Е., Роговская Ю.В., Шипулин В.М., Баталов Р.Е., Попов С.В. Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии. Российский кардиологический журнал. 2015;20(11):18-22]
21. Babokin V, Shipulin V, Batalov R, Popov S. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;146(5):1133–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.067
22. 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/europace/euw295
23. Shipulin V.M., Kozlov B.N., Krivoschekov E.V., Kazakov V.A., Lezhnev A.A., Babokin V.E. et al. Morphofunctional characteristics of the myocardium of patients with post-infarction remodeling as a possible cause of adverse results of surgical treatment. Thoracic and cardiovascular surgery. 2009;5:37–41. [Russian: Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Кривощеков Е.В., Казаков В.А., Лежнев А.А., Бабокин В.Е. и др. Морфофункциональная характеристика миокарда пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2009;5:37-41]
24. Babokin VE, Batalov R. Reply to the Editor. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;145(3):892–3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.036
25. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Demarin O.I., Zhamlikhanov N.Kh., Dragunov A.G. et al. Surgical treatment of complex arrhythmias in patients with non-ischemic mitral insufficiency. Almanac of Clinical Medicine. 2016;38:64–73. [Russian: Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Демарин О.И., Жамлиханов Н.Х., Драгунов А.Г. и др. Хирургическое лечение сложных нарушений ритма у пациентов с митральной недостаточностью неишемической этиологии. Альманах клинической медицины. 2015;38:64-73]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-38-64-73
26. Artemenko S.N., Romanov A.B., Shabanov V.V., Stenin I.G., Elesin D.A., Yakubov A.A. et al. Evaluation of proarrythmogenic effects after different techniques of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2015;17(1):33-7. [Russian: Артёменко С.Н., Романов А.Б., Шабанов В.В., Стенин И.Г., Елесин Д.А., Якубов А.А. и др. Оценка проаритмогенных эффектов после различных методик радиочастотной катетерной аблации фибрилляции предсердий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;17(1):33-7]. DOI: 10.21688/1681-3472-2013-1-33-37
27. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., Zhamlikhanov N.Kh., Dragunov A.G., Gartfelder M.V. et al. Efficiency of surgical treatment of mitral insufficiency with atrial fibrillation of nonishemic etiology. Medical Almanac. 2014;5(35):165–9. [Russian: Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е., Жамлиханов Н.Х., Драгунов А.Г., Гартфельдер М.В. и др. Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности, с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии. Медицинский альманах. 2014;5(35):165-9]
28. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Golukhova E.Z., Filatov A.G., Serguladze S.Yu., Melikulov A.Kh. et al. Clinical recommendations: "atrial Fibrillation". - M.: Bakulev Federal state medical University of the Russian Federation Center for surgical interventional Arrhythmology, 2017. - 65p. Av. at: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf. 2017. [Russian: Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З., Филатов А.Г., Сергуладзе С.Ю., Меликулов А.Х. и др. Клинические рекомендации: «Фибрилляция предсердий». М.: ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ Центр хирургической интервенционной аритмологии, 2017. – 65с. Доступно на: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf]
29. Vasyuk Yu.A., Kopeeva M.V., Korneeva O.N. Recommendations for quantifying the structure and function of heart chambers. Russian Journal of Cardiology. 2012;17(3):1–28. [Russian: Васюк Ю.А., Копеева М.В., Корнеева О.Н. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. 2012;17(3):1-28]
30. Glantz SA. Primer of biostatistics. -M.: Praktika;1998. - 459 p. [Russian: Гланц С. Медико-биологическая статитика. Пер. с англ. – М.:Практика, 1998. – 459с. Доступно на:]. ISBN 5-89816-009-4

Столбова С. К., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Подзолков В. И.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов

Цель Изучение клинико-лабораторных ассоциаций индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функциональных классов (ФК) NYHA.

Материалы и методы В исследование включены 128 пациентов, госпитализированных в кардиологическое или терапевтическое отделения УКБ №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) с явлениями ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ). Все пациенты имели признаки поражения печени (увеличение печени при физикальном осмотре ± диффузные изменения печени по данным УЗИ). Средний возраст 70,59±10,71 лет. Наряду с общеклиническим обследованием проводилась оценка выраженности печеночного фиброза по данным расчетных индексов: FIB-4, APRI, MELD-XI, BARD. Все расчеты проводились на основании данных лабораторных обследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, в начале активной терапии с использованием внутривенных диуретиков. Статистическая обработка проводилась с помощью языка программирования R (3.6.1).

Результаты У больных ХСН II–IV ФК NYHA отмечено достоверное нарастание значений индекса FIB-4 по мере увеличения ФК NYHA ($p<0,05$), также прослеживалась связь высокой плотности печени по данным большинства индексов фиброза с вероятностью снижения ФВ ЛЖ <40% (FIB-4: ОР 1,32 при 95% ДИ от 0,53 до 3,28, $p=0,079$; MELD-XI: ОР 1,62 при 95% ДИ от 1,19 до 2,20; $p=0,004$; BARD: медиана ФВ ЛЖ 42,5% против 56%; $p=0,019$) и тенденция к нарушениям ритма сердца (FIB-4: ОР 1,92 при 95% ДИ от 0,75 до 4,90; $p=0,218$; BARD: ОР 1,09 при 95% ДИ от 0,97 до 1,22; $p=0,174$; MELD-XI: ОР 1,34 при 95% ДИ от 0,94 до 1,90; $p=0,101$). Увеличение индексов печеночного фиброза коррелировало с другими полиорганными нарушениями у больных ХСН в виде снижения уровня тромбоцитов (FIB-4: $p<0,01$; APRI: $p=0,045$) и тенденции к снижению уровня гемоглобина (FIB-4: 127 г/л против 137 г/л, $p=0,249$; APRI: 127 г/л против 136 г/л, $p=0,749$). У больных с высокой плотностью печени чаще встречался кардиоренальный синдром, диагностируемый по снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м^2 (FIB-4: $p<0,03$; MELD-XI: $p=0,0001$; BARD: $p=0,005$). При сравнении индексов печеночного фиброза в подгруппах больных с ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) достоверные различия выявлены только для MELD-XI (12,08 против 9,32, $p=0,001$).

Выводы Для всех исследуемых индексов выявлена связь с ФВ ЛЖ, снижением уровня гемоглобина и встречаемостью нарушений ритма сердца. Для индексов BARD, FIB-4, MELD-XI прослеживается связь между высокими результатами расчета и наличием других предикторов неблагоприятного прогноза и тяжелого течения заболевания (ФВ ЛЖ, ФК NYHA, наличие сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек с более низкой СКФ). Индексы фиброза печени – новый и перспективный, но малоизученный инструмент для оценки прогноза у пациентов с ХСН, требующий дальнейшего исследования для определения наиболее подходящих для этого формул.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; сердечно-печеночный синдром; индекс фиброза

Для цитирования Stolbova S. K., Dragomiretskaya N. A., Beliaev I. G., Podzolkov V.I. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. Kardiologiia. 2020;60(5):90–99. [Russian: Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. Кардиология. 2020;60(5):90–99]

Автор для переписки Столбова Софья Константиновна. E-mail: stolbova.msk@gmail.com

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n920

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения в связи с неуклонным ростом заболеваемости во всех странах мира, неблагоприятным прогнозом для больных, а также необходимостью высоких материальных затрат на лечение [1].

Прогрессирование заболевания ведет к повреждению внутренних органов за счет их гипоперфузии и системного застоя, что позволяет рассматривать ХСН как полиорганную патологию [2]. Одной из важных проблем, которой в настоящее время уделяется большое внимание, является сочетание СН и печеночной дисфункции, что в настоящее время обозначается термином гепатокардиальный или сердечно-печеночный синдром (СПС) [3]. По аналогии с кардиоренальным, СПС можно разделить на 5 типов [3, 4]. При этом у больных с СН без предшествующего заболевания печени СПС может быть представлен развитием и прогрессированием печеночной недостаточности (2-й тип), в виде постепенного замещения гепатоцитов фиброзной тканью на фоне хронического застоя и гипоксии, обусловленной гипоперфузией, с постепенным развитием функциональных нарушений, а у больных с острой СН – острого печеночного повреждения (1-й тип), которое проявляется стремительным повышением уровня печеночных ферментов и печеночной коагулопатией, в более редких случаях развивается острая печеночная недостаточность со снижением уровня сознания (печеночная энцефалопатия) [5].

Однако это деление на типы весьма условно, поскольку у 75% больных ХСН имеется как минимум одно, а у 55% – 5 и более некардиальных коморбидных состояний, в патогенезе которых повреждение печени играет важную роль [6]. Среди них наиболее распространенными являются сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, анемия и хроническая болезнь почек [7]. Повреждению печени при ХСН могут способствовать лекарственные препараты, принимаемые пациентами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (статины, антиаритмические средства и т. д.), а также экзогенные факторы (низкий уровень жизни, употребление алкоголя и его суррогатов, большое количество легкоусваиваемых углеводов и трансжиров в пище) [8]. Таким образом, взаимоотношения сердца и печени у типичного коморбидного больного ХСН представляют собой порочный круг.

Несмотря на различную этиологию, поражение печени происходит всегда в одинаковой последовательности: стеатоз – стеатогепатит – фиброз – цирроз – гепатоцеллюлярная карцинома, что получило название «печеночного континуума» [8]. Каждая ступень континуума отличается от предыдущей степенью выраженности гистологических изменений ткани печени и сопровождается постепенным прогрессированием дисфункции органа [9].

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний печени, в том числе методом оценки характера и степени изменений ткани печени у больных ХСН, считается биопсия. Однако ее проведение сопряжено с рядом трудностей (высокая вариабельность результатов, обусловленная малым объемом исследуемой ткани, риск осложнений, субъективность оценки морфологических изменений). В настоящее время фиброэластометрия все чаще заменяет выполнение биопсии [10–12].

Диагностическая ценность непрямой фиброэластометрии активно изучается в популяциях пациентова с поражением печени различного генеза. Так, в проспективном исследовании Соловьевой А. Е. с соавт. (2018) у пациентов с острой декомпенсацией СН (ОДСН) повышение плотности печени по данным непрямой эластометрии ассоциировалось с частотой повторных госпитализаций и смертностью от любых причин, а также ухудшением отдаленного прогноза [13]. Пациенты с более высокой плотностью печени характеризовались более длительным анамнезом и степенью тяжести ХСН, большей частотой коморбидности [14, 15]. Однако применение данной методики у больных ХСН ограничено тем, что повышение плотности печени может быть обусловлено не только фиброзом, но и полнокровием паренхимы вследствие венозного застоя в печеночных синусоидах, а также быть проявлением отечно-асцитического синдрома при ОДСН [16]. Данный метод также низко информативен на начальных стадиях фиброза, при выраженном ожирении, имеющихся очаговых поражениях печени, холестатическом и цитолитическом синдромах, выраженных нарушениях осанки и узких межреберных промежутках, а также при системных воспалительных реакциях, свойственных больным ХСН [17].

Все большее число исследователей уделяют особое внимание поиску информативных неинвазивных методов скрининга печеночной дисфункции с разработкой шкал, позволяющих косвенно оценивать степень выраженности гистологических изменений ткани печени.

К настоящему времени помимо инструментальных методов оценки гистологического и функционального состояния печени разработаны индексы фиброза печени (ИФП), рассчитываемые на основании клинических данных и изменениях показателей, прямо или косвенно указывающих на повреждение печеночной ткани с формированием фиброза. В течение последних 10 лет предложено большое количество ИФП, часть из которых нашла клиническое применение преимущественно у пациентов с вирусными заболеваниями печени, а также с неалкогольной жировой болезнью печени. Наиболее известны индексы фиброза APRI, Fibrotest, Hepascore, FibroMeterNAFLD,

FibroMeterV2G, FIB-4, меньшее распространение имеют индексы BARD, Bonacini, Pohl-Score, BAAT score, Wai, GUCI, HALT-C, MELD и его модификации (MELD-XI, MELD-Na), ALBI и др. [18, 19].

Многочисленные клинические исследования показали наличие статистически значимых корреляций указанных ИФП со стадиями фиброза, диагностируемыми на основании морфологических критериев [19]. Однако в последнее время рассматривается новая концепция интерпретации результатов тестов на фиброз, когда они не только служат суррогатными маркерами, отражающими гистологическую стадию фиброза, а становятся инструментом оценки прогноза и выбора тактики дальнейшего лечения. Данные о том, что неинвазивные тесты на фиброз имеют высокую ценность для прогнозирования вероятности летального исхода при различных внепеченочных заболеваниях [17, 19], позволяют рассматривать ИФП в качестве потенциальных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, хотя их роль в оценке степени тяжести и прогноза у больных с заболеваниями сердца до настоящего времени изучена недостаточно.

Нами был проведен анализ литературы, описывающей изменения ИФП при различных заболеваниях, для поиска наиболее простых и легкодоступных, но чувствительных и специфичных формул, которые могли бы использоваться в качестве скрининговых методов оценки поражения печени специалистами любого профиля. Были выбраны 4 наиболее простых и доступных индекса: APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI, при расчете которых используются только непрямые сывороточные маркеры повреждения печени.

Цель исследования: изучение клинико-лабораторных ассоциаций ИФП у больных ХСН II–IV функционального класса (ФК) NYHA.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 128 больных ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, потребовавшей внутривенного введения диуретиков, в кардиологическое или терапевтическое отделения УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Среди них 88 женщин, 40 мужчин в возрасте от 40 до 90 лет (средний возраст 71,5±10,7 лет). Критериями включения стали наличие у больного ХСН II–IV ФК на протяжении не менее 6 месяцев, возраст старше 18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании. У всех больных имелись перкуторные и пальпаторные признаки гепатомегалии, а также увеличение печени и ее диффузные изменения по данным ультразвукового исследования. Критериями исключения были: первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), в том числе злоупотребление алкоголем, болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.) и желчевыводящих путей; злокачественные новообразования, в том числе лимфо- и миелопролиферативные заболевания; тяжелая или неконтролируемая активная острая или хроническая инфекция; почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование с проведением общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, коагулограммы, электрокардиографического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, рентгенографии

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	71,5±10,7
Пол, n (%)	женщины 88 (69) мужчины 40 (31)
ИМТ, кг/м^2	31,7 [26,8; 36,4]
СКФ*, мл/мин/1,73 м^2	55,3±16,8
СКФ по CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	Есть: 92 (71,9) Нет: 36 (28,1)
ФВ ЛЖ, %	54,5 [40,0; 63,8] СНсФВ 63 (49,2) ** СНпрФВ 32 (25) СНнФВ 33 (25,8)
ФК NYHA, n (%) • II • III • IV	 24 (19) 74 (58) 30 (23)
СД 2 типа, n (%) Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	44 (34) 4 (3)
Анемия***, n (%)	Есть: 37 (28,9) Нет: 91 (71,1)
Нарушения ритма****, n (%)	Есть: 80 (62,5) Нет: 48 (37,5)

* СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитываемая по формуле по CKD-EPI. ** В соответствии с Клиническими рекомендациями ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика, лечение. 2019 г. *** Анемия определялась согласно критериям ВОЗ: для мужчин гемоглобин ниже 130 г/л, для женщин ниже 120 г/л. ****Нарушения ритма – фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром слабости синусового узла, диагностируемые по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, СНпрФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ФК NYHA – функциональный класс согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n920

Таблица 2. Терапия, получаемая пациентами на догоспитальном этапе

Группа препаратов	Количество больных, получавших препарат, n (%)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	111 (86,7)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	10 (7,8)
Бета-адреноблокаторы	104 (81,3)
Антагонисты минерало-кортикоидных рецепторов	77 (60,2)
Петлевые диуретики	98 (76,5)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	11 (8,6)
Сердечные гликозиды (дигоксин)	30 (23,4)
Статины	44 (34,4)
Амиодарон	16 (12,5)
Нитраты	26 (20,3)
Антиагреганты (аспирин)	49 (38,3)
Непрямые оральные антикоагулянты	38 (29,6)
Блокаторы кальциевых каналов	19 (14,8)

органов грудной клетки, эхокардиографии, суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру для уточнения наличия и характера нарушений ритма.

Наряду с общеклиническим обследованием всем пациентам проводилась оценка выраженности печеночного фиброза по данным расчетных индексов: APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI. Для упрощения понимания и терминологии в связи с неопределенной на сегодняшний день ролью ИФП у пациентов с ХСН мы предлагаем использовать термины: «высокий риск фиброза» и «низкий риск фиброза», а также «серая зона», в тех ситуациях, где это применимо.

Все расчеты проводились на основании результатов лабораторных исследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации, в начале активной диуретической терапии парентеральными препаратами. Учитывая возможность ятрогенных влияний на показатели ИФП, нами была проанализирована терапия, получаемая пациентами на догоспитальном этапе (табл. 2).

Подавляющее большинство больных принимали препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также диуретики), для которых не описано негативного влияния на показатели печеночной функции, так же как для β-адреноблокаторов, нитратов и других лекарственных средств, применяемых в терапии ХСН [20]. Из используемых пациентами препаратов лишь для статинов и амиодарона описаны потенциальные гепатотоксические эффекты, поэтому факт применения этих групп препаратов учитывался при анализе полученных данных.

Расчет ИФП проводился по следующим формулам:

$$\text{APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index)} = \frac{\text{АСТ (аспартатаминотрансфераза)} \times 100}{(\text{верхний предел АСТ}) \times n_{\text{тромбоциты}}\ (10^9/\text{л})}$$ [21].

Значение индекса >1,0 расценивалось как соответствующее высокому риску выраженного фиброза; значение индекса <0,5 – низкому риску выраженного фиброза.

Значение индекса BARD представляет собой сумму 3-х показателей:

Соотношение АСТ/АЛТ (аланинаминотрансфераза) 0,8 = 2 балла;
ИМТ (индекс массы тела) ≥28 кг/м^2 = 1 балл;
наличие СД 2 типа = 1 балл.

Сумма баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии высокого риска выраженного фиброза печени, в то время как сумма в 2–4 балла соответствует высокому риску выраженного фиброза [22].

$$\text{FIB-4 (Fibrosis-4)} = \frac{\text{возраст (лет)} \times \text{АСТ}}{n_{\text{тромбоциты}}\ (10^9/\text{л}) \times \sqrt{(\text{АЛТ})}}$$

Значения индекса FIB-4 <1,45 говорят об отсутствии высокого риска фиброза, а значения >3,25 с высокой вероятностью свидетельствуют о выраженном фиброзе [23].

$$\text{MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease)} = 5{,}11\ (\ln(\text{общий билирубин, мкмоль/л})) + 11{,}76\ (\ln(\text{креатинин, мкмоль/л})) + 9{,}44$$ [24].

Значения индекса >10,4 являются индикатором риска выраженного фиброза печени.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языка программирования R (3.6.1). Для проверки нормальности непрерывных величин использовался тест Шапиро–Уилкса. Для количественных величин и непрерывных величин с ненормальным распределением определялась медиана и квартили. Категориальные величины описывались в виде: значение, абсолютное число, доля в группе. Достоверность различий проверялась тестом Фишера или Краскелла–Уоллеса; при сравнении более 2-х групп с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ ANOVA. Коэффициент корреляции определялся методом Спирмена. Различия между группами считались значимыми при $p<0{,}05$.

Результаты и обсуждение

У больных ХСН II–IV ФК NYHA отмечено нарастание значений ИФП по мере увеличения ФК (табл. 3).

Таблица 3. Значния индексов фиброза печени при различных ФК NYHA

Индекс фиброза	II ФК NYHA	III ФК NYHA	p ІІФК-ІІІФК	IV ФК NYHA	p ІІІФК-IVФК
APRI (медиана, [Q1; Q3]	0,32 [0,25;0,46]	0,39 [0,29;0,50]	>0,05	0,32 [0,27;0,45]	>0,05
FIB-4 (медиана, [Q1; Q3]	1,63 [1,03;2,03]	1,90 [1,51;2,67]	0,053	2,14 [1,40;3,28]	<0,05
BARD (n больных; доля в группе)					
0 баллов	0	2; 0,03	>0,05	0	>0,05
1 балл	3; 0,13	4; 0,05		1; 0,03	
2 балла	4; 0,17	22; 0,29		9; 0,3	
3 балла	8; 0,35	30; 0,4		9; 0,3	
4 балла	8; 0,35	17; 0,23		11; 0,37	
MELD-XI (медиана, [Q1; Q3]	8,83 [7,22;11,74]	10,92 [8,55;14,09]	>0,05	11,45 [7,32;13,35]	>0,05

ФК NYHA – функциональный класс согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index, FIB-4 – Fibrosis-4, BARD – BMI (индекс массы тела) ⩾28 = 1 балл, AAR (отношение АСТ/АЛТ) ⩾0,8 = 2 балла, DM (сахарный диабет) = 1 балл, MELD-XI – Model For End-Stage Liver Disease.

Также прослеживалась связь высокого риска выраженного фиброза печени по данным ряда ИФП со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% (отношение рисков (ОР) снижения ФВ ЛЖ <40% в группе высокого и низкого риска FIB-4: ОР 1,32 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,53 до 3,28, p=0,079; MELD-XI: ОР 1,62 при 95% ДИ от 1,19 до 2,20; p=0,004; p=0,004; BARD: медиана ФВ ЛЖ 42,5% против 56% в группах высокого и низкого риска выраженного фиброза соответственно; p=0,019) и тенденция к более частому выявлению значимых нарушений ритма сердца (ЗНРС) (ОР наличия ЗНРС в группах высокого и низкого риска выраженного фиброза соответственно: APRI: ОР 2,4 при 95% ДИ от 0,28 до 20,85; p=0,65; FIB-4: ОР 1,92 при 95% ДИ от 0,75 до 4,90; p=0,218; BARD: ОР 1,09 при 95% ДИ от 0,97 до 1,22; p=0,174).

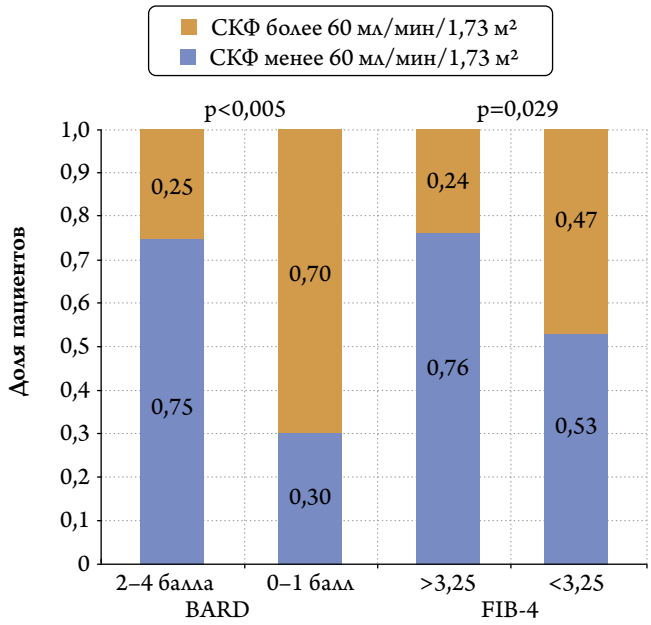
APRI

На основании значений индекса APRI >1 высокая вероятность выраженного фиброза была диагностирована лишь у 5 (3,9%) больных, в то время как в «серую зону» вошли 25 (19,5%) пациентов. У остальных 98 (76,6%) больных значения индекса APRI не превышали 0,5, что позволило отнести их к группе низкого риска фиброза печени.

Характерно, что по мере возрастания индекса APRI прослеживалось снижение ФВ ЛЖ (медианы: 57%; 45%; 42%), хотя различия были недостоверны из-за малого количества больных в подгруппах.

Возрастание индекса APRI коррелировало не только со степенью нарушений внутрисердечной гемодинамики, но и с другими отклонениями, в том числе гемического гомеостаза, в частности со снижением уровня гемоглобина до 127 [126;157] г/л в группе высокого риска по сравнению с 136 [120; 147] г/л в группе низкого риска и «серой зоны» (p>0,05). Статистически значимых взаимосвязей индекса APRI с нарушением функции почек по степени снижения СКФ при поступлении (p>0,05) отмечено не было.

Рисунок 1. Доли пациентов со снижением СКФ (CKD-EPI) менее 60 мл/мин/1,73м² у пациентов с высоким и низким риском фиброза печени по данным индексов BARD и FIB-4



BARD

Вероятность выраженного фиброза, определяемая по повышению индекса BARD ≥2 баллов, была диагностирована у 118 (92,2%) пациентов, что значительно больше, чем при оценке индекса APRI. Доля больных с низким риском фиброза печени по BARD составила лишь 7,8%. Большое количество пациентов с высокой вероятностью выраженного фиброза по шкале BARD сопряжено со значительной долей больных, страдающих СД 2 типа и имеющих ИМТ более 28 кг/м², что соответствует 2 баллам по данной шкале и переводит пациентов в группу высокого риска фиброза печени. Вследствие этого вполне ожидаемо оказалось, что пациенты высокого риска наличия выраженного фиброза

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n920

Таблица 4. Показатели FIB-4 у пациентов с ХСН II-IV ФК

Значения FIB-4	Количество больных, n (%)	Интерпретация результатов
<1,45	32 (25)	Низкая вероятность выраженного фиброза
1,45-3,25	77 (57,2)	«Серая зона»
>3,25	21 (17,8)	Высокая вероятность выраженного фиброза

Рисунок 2. Показатели фракции выброса левого желудочка у больных ХСН с высоким и низким риском выраженного фиброза печени

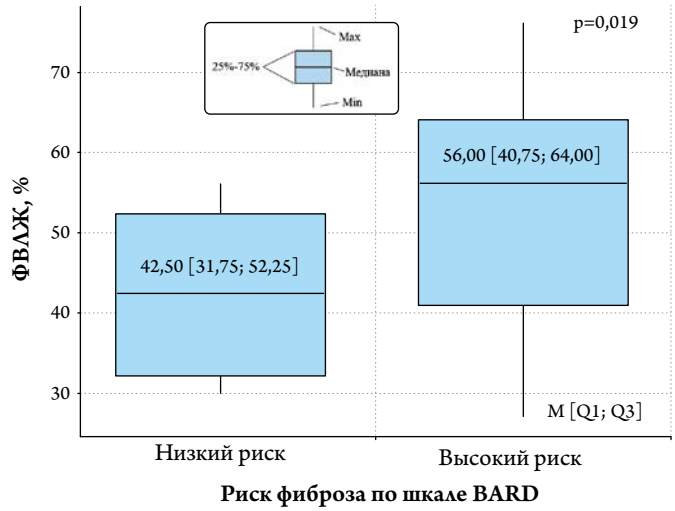
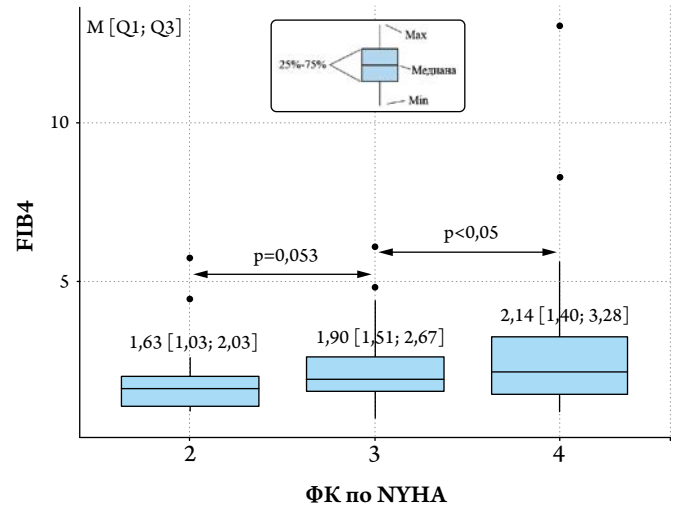


Рисунок 3. Показатели индекса FIB-4 у пациентов ХСН II-IV ФК NYHA



(со значением от 2 до 4 баллов) чаще страдали СД 2 типа (p=0,018).

Кроме того, обнаружена связь между высокими баллами по шкале BARD со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ по CKD-EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 1,20 при 95% ДИ от 1,02 до 1,42, p=0,005) (рис. 1).

Более выраженное нарушение функции почек у пациентов с высоким риском фиброза печени может быть обусловлено клиническими особенностями данной подгруппы, в частности большей распространенностью среди них пациентов, страдающих СД 2 типа с развитием диабетической нефропатии.

Обращает на себя внимание, что показатели ФВ ЛЖ в группе высокой вероятности фиброза печени по BARD были выше, чем в группе низкого риска фиброза печени (p=0,019) (рис. 2), что может быть связано с нарушением релаксационных свойств миокарда с развитием СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), типичной для пациентов с СД [23].

FIB-4

Значения FIB-4>3,25, соответствующие высокой вероятности наличия выраженного фиброза, были выявлены у 21 (17,8%) больного (табл. 4).

Как представлено в таблице 4, индекс FIB-4, как и APRI, имеет так называемую «серую зону» – значения показателя, при которых невозможно достоверно обсуждать вероятность наличия или отсутствия выраженного фиброза печени. В то время как при использовании FIB-4 у пациентов с вирусными заболеваниями печени и ВИЧ-инфекцией, для которых первоначально был разработан данный индекс, в «серую зону» попадает в среднем $^1/_3$ всех обследованных больных [25], в нашем исследовании в «серую зону» вошли более 55% больных, что, вероятно, обусловлено особенностями патогенеза кардиально-печеночного синдрома, в частности, большим вкладом гемодинамических причин.

У больных ХСН с увеличением ФК NYHA отмечено нарастание индекса фиброза FIB-4 (p<0,05) (рис. 3). Кроме того, среди больных с высоким риском фиброза чаще, чем без него, встречались пациенты с III–IV ФК NYHA (ОР 2,78 при 95% ДИ от 0,75 до 10,27; p=0,192), у которых также была отмечена тенденция к увеличению риска значимых нарушений ритма сердца (FIB-4: ОР 1,92 при 95% ДИ от 0,75 до 4,90; p=0,218). Различий между группами по ФВ ЛЖ не наблюдалось.

Пациенты со значениями FIB-4 >3,25 характеризовались также более выраженными признаками полиорганных нарушений в виде снижения уровня гемоглобина (127 [120;143] г/л и 137 [120;148] г/л, p=0,249).

У больных с высоким риском выраженного фиброза печени наряду с сердечно-печеночным синдромом чаще встречалось снижение СКФ по CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 1,25 при 95% ДИ от 0,50 до 3,16; p=0,029) (рис. 1).

Следует еще раз отметить, что в нашем исследовании у большинства (75, 58,6%) пациентов показатели FIB-4 находились в так называемой «серой зоне», что говорит

Таблица 5. Оценка влияния получаемой больными ХСН терапии на показатели ИФП

Индекс фиброза печени	В целом в группе, n=128	В подгуппе пациентов, получавших статины, n= 44	p-value	В подгруппе пациентов, получавших амиодарон, n=16	p-value
APRI	0,35 [0,28; 0,47]	0,35 [0,28;0,50]	>0,05	0,33 [0,26; 0,47]	>0,05
FIB-4	1,88 [1,46; 2,75]	1,84 [1,49;2,63]	>0,05	1,38 [1,01; 1,63]	>0,05
MELD-XI	10,69 [7,88; 13,52]	10,71 [8,27; 14,16]	>0,05	12,4 [8,02; 15,35]	>0,05

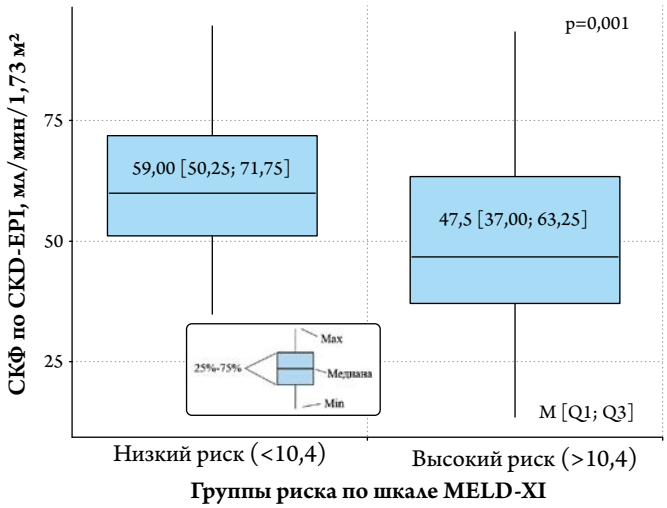
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИФП – индексы фиброза печени,
APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index, FIB-4 – Fibrosis-4, MELD-XI – Model For End-Stage Liver Disease.

о необходимости проведения у них дополнительных исследований и не позволяет считать сам индекс достоверным инструментом оценки риска развития фиброза печени у пациентов с ХСН. Полученные нами результаты отличаются от данных Sato Y. с соавт., показавшими в группе из 1058 больных ХСН наличие статистически значимых корреляций FIB-4 не только с выраженностью клинико-лабораторных изменений (тяжесть ХСН, уровень мозгового натрийуретического пептида и СКФ), но и с другими маркерами фиброза печени (коллаген IV типа, пептид проколлагена III типа, гиалуроновая кислота) [26]. Высокое значение FIB-4 ассоциировалось как с повышенным риском смертности от всех причин, так и с повышенным риском возникновения новых случаев ХСН [27].

MELD-XI

Индекс MELD-XI является весьма простым для расчета, но в то же время потенциально важным, так как в его формуле используются показатели креатинина и общего билирубина сыворотки, что позволяет говорить о нарушении функции как печени, так и почек, что важно с позиций трактовки ХСН как синдрома с полиорганными проявлениями. Индекс MELD-XI является модификацией шкалы MELD, исключающей международное нормализованное отношение, что позволяет использовать его у пациентов, принимающих антикоагулянты (в том числе по поводу неклапанной фибрилляции предсердий), без потери его прогностической ценности. В ранее проведенных исследованиях отмечено наличие отрицательной обратной связи между величиной данного индекса и выживаемостью как среди пациентов с циррозом печени, так и у больных с ОДСН [25–27]. При этом, если для пациентов с циррозом печени вирусной этиологии повышение данного показателя выше 11 считается признаком декомпенсации и предиктором неблагоприятного прогноза, то для пациентов с ХСН значение данного индекса уже >10,4 ассоциируется с повышением N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), систолической артериальной гипотензией, низкой ФВ ЛЖ, а также повышенным риском летального исхода в течение 6 месяцев [26, 27].

Рисунок 4. Показатели СКФ у пациентов ХСН II-IV ФК групп низкого и высокого риска (<10,4 баллов и >10,4 баллов, соответственно) по шкале MELD-XI

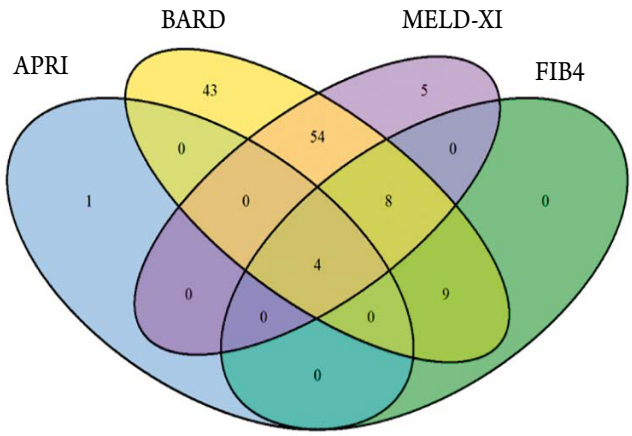


В нашем исследовании значения индекса MELD-XI >10,4, соответствующие высокому риску наличия выраженного фиброза и неблагоприятного прогноза, выявлены у 71 (55,5%), <10,4 – у 57 (44,5%) больных. Была отмечена тенденция к увеличению значения индекса MELD-XI с возрастанием ФК (p=0,195). Также отмечена связь между нарастанием индекса MELD-XI и тяжестью ХСН: при MELD-XI >10,4 выявлено снижение ФВ ЛЖ до 44% [37; 61] против 61% [51; 66] в группе пациентов с низким риском фиброза (p=0,001). Среди пациентов со значениями индекса MELD-XI >10,4 преобладали пациенты с клиническими проявлениями более тяжелой ХСН: чаще встречались больные с III–IV ФК NYHA (p=0,023), с ФВ ЛЖ <40% (p=0,004) и более высокой частотой серьезных нарушений ритма (ОР 1,34 при 95% ДИ от 0,94 до 1,90; p=0,101).

В связи с тем, что в формуле рассчета индекса MELD-XI используются показатели общего билирубина и креатинина, закономерным было выявление значимых различий между группами показателей MELD-XI более и менее 10,4 баллов с величиной СКФ (p<0,001) и частотой ее снижения менее 60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) (рис. 4).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n920

Рисунок 5. Диаграмма Венна, отражающая число пациентов с положительным набором шкал



Наряду со снижением СКФ у больных ХСН со значением MELD-XI >10,4 отмечено повышение уровня азота мочевины до 9,1 [6,95; 11,45] против 6,9 [5,10; 8,62] ммоль/л (p=0,012), свидетельствующее в пользу взаимосвязей печеночной и почечной дисфункции [28].

Таким образом, индекс MELD-XI представляет собой интегральный показатель, применение которого необходимо для адекватной оценки общего состояния больного ХСН с полиорганными нарушениями. Именно индекс MELD-XI имеет наибольший опыт практического использования в кардиологической практике, где показал свою состоятельность, подтвержденную результатами нашего исследования. Так по данным нескольких зарубежных исследований, данный индекс у больных с ОДСН статистически значимо коррелировал с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, внутрибольничной летальностью и являлся предиктором смерти от любых причин [29, 30], на основании чего индекс MELD-XI был предложен авторами в качестве шкалы стратификации риска у пациентов с СН [26, 30, 31].

При сравнительном анализе показателей каждого из ИФП в подгруппах пациентов, получающих препараты, обладающие гепатотоксическим действием (статины и амиодарон), и не получающих подобную терапию, статистически значимых различий получено не было (табл. 5). Отмечались лишь тенденции к увеличению индексов FIB-4 у пациентов, получавших статины, и MELD-XI среди пациентов, принимавших амиодарон, не достигшие уровня статистически значимых (p>0,05).

Расчет значения всех ИФП у каждого пациента, включенного в исследование, основанный на постулате о необходимости комплексной оценки полиорганной дисфункции ХСН, показал, что всего 4 пациента имели высокую вероятность фиброза печени по результатам всех 4 шкал (рис. 5). Все эти больные страдали СД 2 типа, имели признаки ХСН III–IV ФК NYHA со снижением ФВ ЛЖ <40%, в биохимическом анализе крови у всех отмечались изменения, характерные для сердечно-печеночного синдрома – повышение одного или нескольких параметров: АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина; у троих имелись значимые нарушения ритма сердца.

Заключение

В нашем исследовании выявлены ассоциации традиционных маркеров неблагоприятного прогноза больных ХСН с показателями ИФП APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI. В частности, отмечено нарастание вероятности фиброза печени по данным индексов FIB-4 и MELD-XI при увеличении ФК ХСН. Напротив, большие значения индекса фиброза печени BARD отмечались у пациентов с сохраненной инотропной функцией ЛЖ, что обусловлено большей распространенностью ожирения и СД в этой группе. Для всех исследуемых ИФП выявлена связь с большей частотой выявления при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру значимых нарушений ритма сердца, а также внесердечными полиорганными нарушениями.

Для всех ИФП отмечена связь с изменением гематологических параметров, а именно, со снижением уровня тромбоцитов и гемоглобина. Механизмы выявленных отклонений, в частности, роль печеночной дисфункции в патогенезе анемии у пациентов с ХСН, требуют дальнейшего изучения.

У больных с высоким риском выраженного фиброза по данным шкал BARD, FIB-4, MELD-XI чаще регистрировались более низкие значения СКФ, что еще раз подчеркивает значимость межорганных взаимодействий, обусловленных как общими нейрогуморальными регуляторными факторами, так и генерализованными нарушениями микроциркуляции у пациентов с ХСН.

Все вышеизложенное позволяет рассматривать ИФП в качестве нового и перспективного, но малоизученного инструмента для объективизации тяжести заболевания и оценки прогноза у пациентов с декомпенсацией ХСН, требующего дальнейшего исследования и определения наиболее подходящих для этого формул.

Ограничения исследования

Большинство включенных пациентов были женского пола. Расчет ИФП проведен в начале активной диуретической терапии парентеральными препаратами без оценки плотности печени в динамике. ИФП в настоящее время официально не валидированы для оценки плотности печени при ХСН. Не исключено, что для более точных

и достоверных результатов необходимо определить другие пороговые значения, отличные от таковых при печеночных заболеваниях. Отсутствовала возможность сравнить показатели ИФП с результатами инструментальных исследований (эластометрии). Малое количество больных в подгруппах оказывает влияние на уровень значимости. Хотя большинство выявленных тенденций в целом согласуются с данными других, более крупных исследований, необходимо проведение более масштабных исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.11.19

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. 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 (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
3. Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic Syndrome. Current Heart Failure Reports. 2015;12(1):68–78. DOI: 10.1007/s11897-014-0238-0
4. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Solovyeva A.E. Cardio-hepatic Syndrome in Heart Failure: Prevalence, Pathogenesis and Prognostic Significance. Kardiologiia. 2016;56(12):63–71. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология. 2016;56(12):63-71]
5. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology. 2017;66(5):1047–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
6. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(21):2281–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036
7. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. International Journal of Cardiology. 2018;271:132–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
8. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogenicity to a single unified therapy of patients. Russian Medical Journal. Medical Review. 2018;2(1–1):35–40. [Rusian: Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов. Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. 2018;2(1-1):35-40]
9. Vyalov S.S. Liver route. Outpatient appointments. 2017;3(2(8)):17–24. [Russian: Вялов С.С. Печеночный маршрут. Амбулаторный прием. 2017;3(2(8)):17–24]
10. Pavlov Ch.S. Elastometry or liver biopsy: how to make a correct choice? Russian Medical News. 2008;13(1):31–7. [Russian: Павлов Ч.С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? Российские медицинские вести. 2008;13(1):31-7]
11. Morozov S.V., Kucheriavyi Yu.A., Stukova N.Yu., Krasniakova E.A. Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment. Evidence-based gastroenterology. 2013;2(2):31–7. [Russian: Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. Доказательная гастроэнтерология. 2013;2(2):31-7]
12. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? Gut. 2010;59(7):861–6. DOI: 10.1136/gut.2010.214650
13. Soloveva A.E., Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Bayarsaikhan M., Garmash I.V., Fudim M. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. Kardiologiia. 2018;17(S10):20–32. [Russian: Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Баярсайхан М., Гармаш И.В., Фудим М. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. Кардиология. 2018;58(S10):20-32]. DOI: 10.18087/cardio.2488
14. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. European Journal of Heart Failure. 2009;11(2):170–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn031
15. Saito Y, Kato M, Nagashima K, Monno K, Aizawa Y, Okumura Y et al. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. Circulation Journal. 2018;82(7):1822–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1344
16. Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Terebilina N.N., Baronetz V.Yu., Kobalava Zh.D. et al. Diagnosis of liver fibrosis in patients with heart failure. Clinical Pharmacology and Therapy. 2017;26(3):7–12. [Russian: Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Фиброз печени: методы диагностики и возможности оценки при сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(3):7-12]
17. Vinnitskaya E.V., Keiyan V.A., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Yu., Polukhina A.V. Estimation of efficiency of transit fibroelastrometry in non-alcoholic fatty liver disease in patients with obesity. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;4(152):18–22. [Russian: Винницкая Е.В., Кейян В.А., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., Полухина А.В. Оценка эффективности транзиентной фиброэластометрии при неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;4(152):18–22]
18. Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctolo-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n920

gy. 2016;26(3):52–63. [Russian: Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(3):52-63]
19. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2016;65(3):570–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023
20. Vyshkovskiy G.L. Register of medicines of Russia radar Doctor: Cardiology and angiology. 18-th ed. – M.: VEDANTA;2014. –720 p. [Russian: Вышковский Г.Л. (ред). Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор: Кардиология и ангиология. 18-й вып. - М.: ВЕДАНТА, 2014. – 720с]. ISBN ISSN 168003124
21. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346
22. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008;57(10):1441–7. DOI: 10.1136/gut.2007.146019
23. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;43(6):1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178
24. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ et al. MELD-XI: A rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. Liver Transplantation. 2007;13(1):30–7. DOI: 10.1002/lt.20906
25. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007;46(1):32–6. DOI: 10.1002/hep.21669
26. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. Open Heart. 2017;4(1):e000598. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000598
27. So-Armah KA, Lim JK, Lo Re V, Tate JP, Chang C-CH, Butt AA et al. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients. Hepatology. 2017;66(4):1286–95. DOI: 10.1002/hep.29285
28. Villevalde S.V., Kobalava Zh.D., Solovyeva A.E., Moiseev V.S. The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure. Therapeutic Archive. 2016;88(6):40–4. [Russian: Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д., Соловьев А.Е., Моисеев В.С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(6):40-4]. DOI: 10.17116/terarkh201688640-44
29. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012;31(6):601–10. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.027
30. Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Tamaki S, Iwasaki Y, Kawasaki M et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of endstage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(11):A844. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8
31. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E et al. Hepatic Dysfunction in Ambulatory Patients with Heart Failure: Application of the MELD scoring system for outcome prediction. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(22):2253–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.056

Черникова Н. А., Камынина Л. Л., Аметов А. С.
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования

Цель	Изучить количественно двустороннюю взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии и развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины (ПСМ), при проведении синхронного профессионального глюкокардиомониторирования.
Материал и методы	В исследование включен 421 пациент с СД 2 типа, принимающий ПСМ, которым в течение 5 дней в ретроспективном режиме выполнено синхронное глюкокардиомониторирование с помощью системы непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) iPro2 (Medtronic, США) и Холтер-мониторирование. Оценены гликемические конечные точки (НМГ-параметры вариабельности гликемии, интегральные показатели) и кардиологические конечные точки (желудочковые нарушения ритма (ЖНР), депрессия сегмента ST (dST), скорректированный интервал QT (QTc)).
Результаты	Установлены четкие коррелятивные связи между развитием депрессии сегмента ST и увеличением показателя TIR-HYPO и длительностью QTc. Наиболее сильная связь отмечена между развитием ЖНР и увеличением показателя TIR-HYPO. Корреляционные связи средней силы выявлены между ЖНР и снижением TIR-NORMO, увеличением вариабельности гликемии (повышение SD и количества перепадов гликемии >4 ммоль/л/ч) и интегральных показателей (средний НГМ-уровень гликемии и HbA1c). Удлинение интервала QTc ассоциировано с повышением TIR-HYPO, снижением максимальной гликемии и развитием dST.
Заключение	Глюкокардиомониторирование подтвердило тесную взаимосвязь между качеством гликемического контроля и сердечно-сосудистыми нарушениями и должно быть рекомендовано для более широкого использования в реальной клинической практике с целью определения кардиометаболического статуса пациента и персонализации сахароснижающей терапии.

Ключевые слова	Сахарный диабет 2 типа; вариабельность гликемии; непрерывное мониторирование гликемии; глюкокардиомониторирование; гипогликемия; гипергликемия; препараты сульфонилмочевины; желудочковые нарушения ритма; депрессия ST
Для цитирования	Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The cardiometabolic assessment of the glycemic variability in patients with diabetes mellitus: the role of the glucocardiomonitoring. Kardiologiia. 2020;60(5):100–106. [Russian: Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования. Кардиология. 2020;60(5):100–106.]
Автор для переписки	Черникова Наталья Альбертовна. E-mail: nachendoc@yandex.ru

Введение

С позиции кардиодиабетологии, направленной на изучение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа и дисгликемии при сердечно-сосудистых заболеваниях, актуальной является точная количественная оценка кардиометаболического статуса. Персонифицированная регистрация данного статуса позволяет провести своевременную коррекцию метаболически взаимозависимых схем сахароснижающей и многокомпонентной сердечно-сосудистой терапии и минимизировать метаболические осложнения у кардиометаболического пациента. Следует отметить общность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [1]. Механистическое рассмотрение кардиодиабетологии определяет две полярные точки приложения: если первично и наиболее мощно проявилось нарушение гликемии, диагностируется СД 2 типа и все происходящее в последующем рассматривается в контексте сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа. И наоборот, СД 2 типа, развившийся у первично кардиологического пациента, рассматривают в контексте одного из компонентов метаболического синдрома [2]. Персонифицированный клинический портрет пациента находится внутри этого интервала, однако необходимо учитывать индивидуализированные сердечно-сосудистые эффекты сахароснижающих препаратов [3]. Прежде всего – при приеме препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), являющихся и в настоящее время наиболее используе-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n902

мыми препаратами во всех странах мира [4]. Между тем, ПСМ традиционно ассоциируются с повышением вариабельности гликемии [5].

Пациенты с СД 2 типа имеют длительный анамнез дисгликемии, и для них необходимо количественно определить как интегральные показатели, так и показатели вариабельности гликемии. К интегральным показателям относятся лабораторный уровень гликированного гемоглобина HbA1c, расчетный уровень гликированного гемоглобина eA1c, средний уровень гликемии, индекс мониторирования гликемии GMI [6]. Вариабельность гликемии у пациентов с СД 2 типа является количественным показателем, характеризующим разброс показателей гликемии относительно ее среднего значения. В настоящее время предложено более 100 показателей вариабельности гликемии [7]. При этом высокая вариабельность гликемии несколько десятилетий характеризуется показателем MAGE ≥4 ммоль/л (MAGE, Mean Amplitude of Glycaemic Excursion (MAGE), среднее перепадов гликемии, превышающих по величине 1 стандартное отклонение SD) [8]. В настоящее время в качестве наиболее используемых показателей вариабельности гликемии утвердилось применение коэффициента вариации CV [9] и времени нахождения в диапазоне нормо-, гипо- и гипергликемии (система TIR (Time in Region)) [10].

Высокая вариабельность гликемии, гипергликемия и гипогликемия могут рассматриваться как триггер развития различных сердечно-сосудистых эпизодов. Наиболее точная ассоциация вариабельности гликемии и сердечно-сосудистых событий выявляется при проведении синхронного глюкокардиомониторирования [11]. Представляет значительный интерес экстенсивная оценка кардиометаболического статуса пациента с СД 2 типа с помощью глюкокардиомониторирования и выявление статистически значимых кардиодиабетологических ассоциаций.

Цель: изучить количественную взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии и развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа, принимающих ПСМ, при проведении синхронного профессионального глюкокардиомониторирования в зависимости от выраженности вариабельности гликемии, развития гипо- и гипергликемий.

Материал и методы

В исследование включен 421 пациент с СД 2 типа, находившихся в эндокринологическом стационаре Федерального бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница гражданской авиации», которым после подписания информированного согласия было проведено синхронное глюкокардиомониторирование в режиме профессионального мониторирования. Характеристика группы пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-метаболическая характеристика пациентов

Параметр	Значение*
Возраст, лет	64,3±8,7
Длительность сахарного диабета, лет	9,7±5,7
Масса тела, кг	89,6±16,9
Индекс массы тела, кг/м^2	32,2±5,5
Гликированный гемоглобин HbA1c, %	8,5±1,6
Индекс атерогенности, Ед	3,4±1,4
С-реактивный белок, мг/л	2,5±1,2
Нарушения желудочкового ритма в анамнезе, %	4,5±2,5
Стенокардия I–II ФК в анамнезе, %	14,2±5,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	131,7±12,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79,2±8,0
Число сердечных сокращений, уд/мин	73,6±10,4

* Здесь и далее данные представлены в формате «среднее±стандартное отклонение».

Для оценки вариабельности гликемии и интегральных показателей гликемии было выполнено непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) в течение 5 дней с помощью системы НМГ iPro^2 (MMT-7745, Medtronic, США) в ретроспективном режиме, исключающем знание пациентом уровня гликемии в период проведения исследования. Синхронно с НГМ также выполнено и Холтер-мониторирование (ХМ) с использованием EVENT-рекордера DR200/E (NorthEast Monitoring, США).

Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте 30–85 лет, принимающие ПСМ, длительность установления диагноза СД 2 типа у которых превышала 1 год. Функциональная независимость у пожилых пациентов, позволяющая осуществить проведение глюкокардиомониторирования с минимальным числом ошибок Критерии исключения: отсутствие ПСМ в схеме сахароснижающей терапии, эндокринные заболевания (диффузныйй токсический зоб, гиперепаратиреоз, синдром/болезнь Иценко-Кушинга, гиперпролактинемия), кардиальная патология (нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром в течение 12 месяцев перед проведением НГМ, стенокардия напряжения 3–4 функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий), инфекционные, онкологические заболевания, проведение химиотерапии, беременность, лактация, функциональная зависимость.

Проведение исследования соответствует положениям Хельсинской декларации, утверждено Этическим комитетом РМАНПО. У всех пациентов получено информированное согласие.

Таблица 2. Кардиодиабетологические корреляции (коэффициент корреляции Пирсона) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины

Параметры	Эпизоды ЖНР, частота регистрации	Длительность QTc, мс	Депрессия интервала ST, частота регистрации
Длительность QTc, мс	0,180	-	0,303
Депрессия ST	0,107	0,303	–
TIR-HYPER, %	1,000	0,047	–0,028
TIR-NORMO, %	–0,446	–0,138	–0,067
TIR-HYPO, %	0,089	0,346	0,358
SD, ммоль/л	0,394	0,229	0,088
Перепады гликемии >4 ммоль/л/ч	0,694	0,150	0,095
Средняя гликемия, ммоль/л	0,287	0,008	–0,100
Максимальная гликемия, ммоль/л	0,042	–0,313	–0,239
Минимальная гликемия, ммоль/л	0,454	0,132	0,004
CV, %	0,238	0,235	0,132
HbA1c, %	0,309	0,127	–0,031

TIR-HYPER, TIR-NORMO, TIR-HYPO – процент времени нахождения в диапазоне гипер-, нормо- и гипогликемии; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Выборка пациентов для выполнения глюкокардиомониторирования осуществлялась в соответствии с контрольным списком, сгенерированным программой Statistica. Первичные конечные точки оценены при завершении НГМ. Гликемические конечные точки включали: 1) параметры вариабельности гликемии: время нахождения в диапазоне гипергликемии (TIR-HYPER), нормогликемии (TIR-NORMO) и гипогликемии (TIR-HYPO), минимальная гликемия (MinGl), максимальная гликемия (MaxGl), перепады гликемии более 4,0 ммоль/л (ПГ>4), стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (CV) и 2) интегральные показатели: средний уровень гликемии по данным НГМ (AvGl) и лабораторный уровень HbA1c перед проведением НГМ (HbA1c). Кардиологические первичные конечные точки: развитие желудочковых нарушений ритма (ЖНР), депрессии сегмента ST (горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST на 1 мм и более в течение не менее 1 минуты), скорректированный интервал QT (QTc) >440 мс. К ЖНР относились частая желудочковая экстрасистолия и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Методы статистического анализа, использованные при анализе данных исследования, относились к параметрическим (нормальное распределение Стьюдента), а статистика являлась двусторонней. Для оценки силы связей рассчитан коэффициент Пирсона σ. Обработка массива данных осуществлена с помощью программы Statistica19.0 for Windows. В качестве статистически достоверного использован уровень значимости $p<0,05$.

Результаты

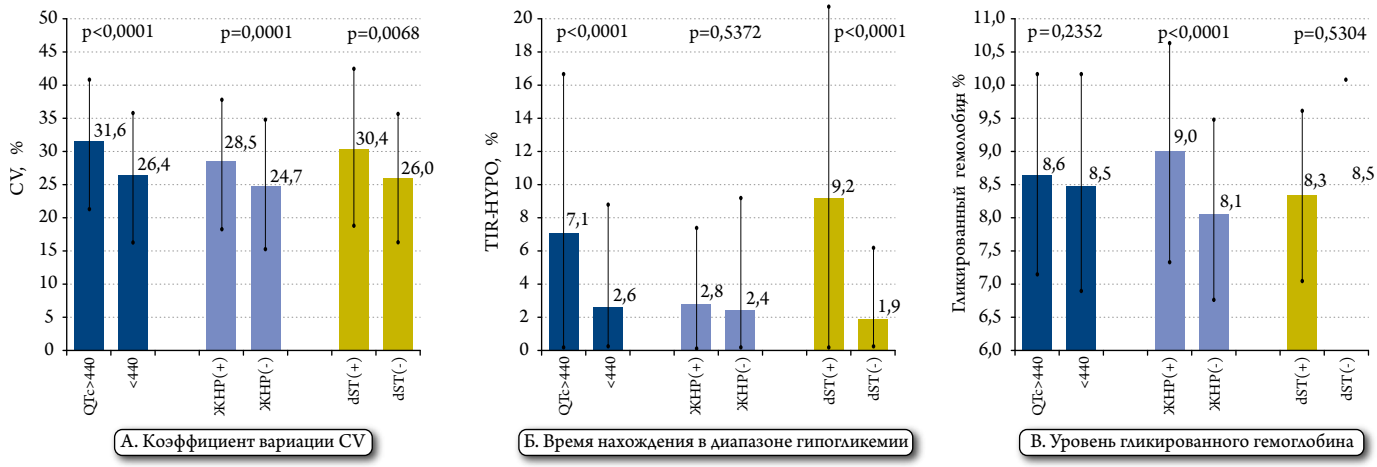
Проанализированы результаты глюкокардиомониторирования у 421 пациента с СД 2 типа, выполненного в течение 5 дней. Не было пациентов, исключенных из исследования в связи с непродолжительной регистрацией показателей углеводного обмена и кардиальных параметров. В ходе исследования отклонений от протокола не отмечено. В период проведения НГМ не проводилась коррекция схемы текущей сахароснижающей, гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапии.

У пациентов с СД 2 типа, принимающих ПСМ, с длительностью заболевания более 1 года определены взаимосвязи между параметрами углеводного обмена, зарегистрированными по данным НГМ, и кардиальными показателями – развитием ЖНР, депрессии сегмента ST и длительностью QTc. Результаты представлены в таблице 2. При оценке развития депрессии сегмента ST наибольшее значение коэффициента корреляции Пирсона выявлено при увеличении показателя TIR-HYPO, а также увеличении длительности интервала QTc. Установлена наиболее тесная связь развития ЖНР с увеличением показателя TIR-HYPO. Корреляционная связь средней (0,3–0,7) силы отмечена между ЖНР и снижением TIR-NORMO, увеличением вариабельности гликемии (повышение SD и количества перепадов гликемии, превышающих 4 ммоль/л/ч) и интегральными показателями (средний НГМ-уровень гликемии и HbA1c). Удлинение длительности интервала QTc ассоциировалось с повышением НГМ-показателя TIR-HYPO, снижением уровня максимальной гликемии, зарегистрированной при проведении НГМ, и развитием депрессии ST.

Проанализировано влияние кардиальной дисфункции на качество гликемического контроля и, наоборот, влияние качества гликемического контроля на сердечно-сосудистые параметры у пациентов с СД 2 типа с длительным анамнезом заболевания, принимающих ПСМ. Проведена стратификация гликемических параметров в зависимости от развития ЖНР, депрессии сегмента ST, а также QTc

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n902

Рисунок 1. Параметры гликемического контроля в зависимости от длины интервала QTc, развития желудочковых нарушений ритма и депрессии сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины



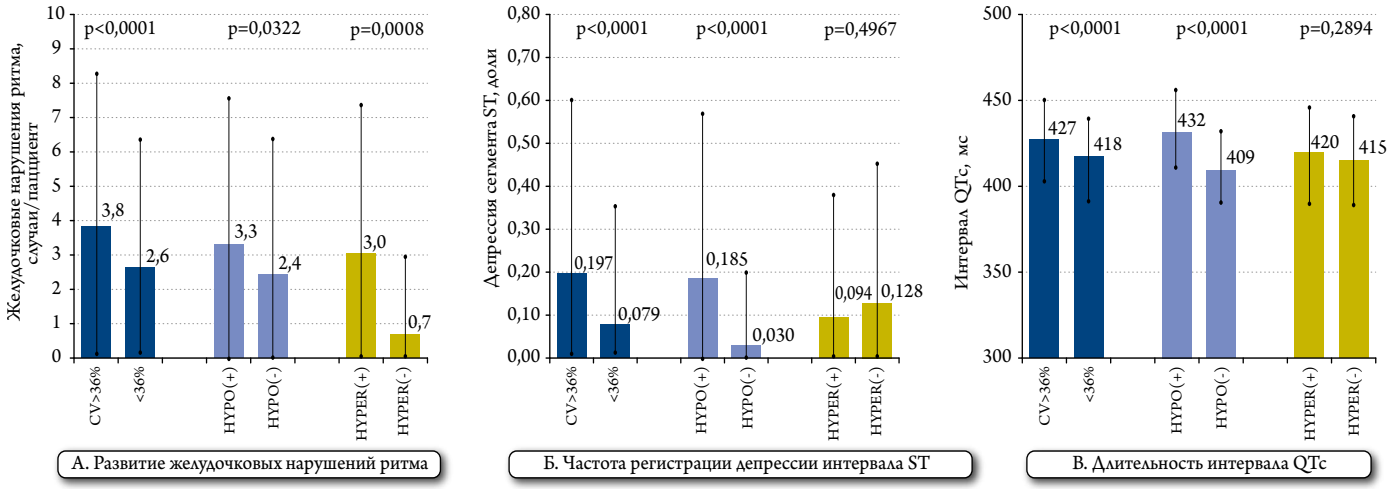
>440 мс. Результаты представлены на рисунке 1. Стратификация кардиальных параметров от вариабельности гликемии, развития гипо- и гипергликемических показателей представлена на рисунке 2.

Обсуждение

В представленном исследовании подтверждена взаимосвязь нарушений углеводного обмена и дисфункции миокарда у пациентов с СД 2 типа. Так, оценка коэффициента Пирсона (табл. 2) выявила наличие связей между показателями гликемического контроля и кардиальной дисфункции. Важно, что анализ полученных данных следует рассматривать как максимально достижимый по достоверности, учитывая многоточечный массив параметров при проведении многодневного глюкокардиомониторирования. В диабетологии на протяжении последнего десятилетия активно используется НМГ [12], однако, как правило, без сочетания с глюкокардиомониторированием, демонстрируя только детализированное описание вариабельности гликемии и точный расчет интегральных гликемических показателей. Несомненно, совершенствование оценки НГМ является мощным инструментом управления СД 2 типа [13], тем не менее, его сочетание с синхронным ХМ-ЭКГ позволяет изучить этиологический аспект динамики вариабельности гликемии, выявить кардиологические факторы, влияющие на повышение вариабельности гликемии, а также оценить влияние эффекта снижения вариабельности гликемии на минимизацию сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа [11].

Следует отметить, что клинический портрет пациентов, включенных в исследование, является наиболее распространенным – длительность СД 2 типа более 1 года с момента установления диагноза, прием экономически-необременительных пероральных ПСМ. Именно на эту популяционную группу направлено внимание исследователей всего мира. Так, исследование, проведенное в больнице Сеульского национального университета, подтвер-

Рисунок 2. Параметры кардиальной дисфункции в зависимости от качества гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих препараты сульфонилмочевины



дило развитие ПСМ-опосредованных гипогликемий в течение 6 месяцев наблюдения даже у пациентов с целевыми интегральными показателями гликемии. При этом в группе пациентов с СД 2 типа, сообщивших о развитии гипогликемии, статистически значимо более высокой была частота развития и коморбидных макрососудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, застойной хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, заболевания периферических артерий, острого нарушения мозгового кровообращения (48,5% против 37,7%, p=0,0036) [14].

Клинические аспекты использования глюкокардиомониторирования подтвердили, что ухудшение гликемического контроля в сочетании с повышением вариабельности гликемии обусловливает повышение вариабельности сердечного ритма [15].

Основными событиями в СД 2 типа скомпрометированном миокарде является его ишемия и/или нарушение сердечного ритма. Так, статистически значимое повышение вариабельности гликемии отмечено при удлинении интервала QTc ≥440 мс, зарегистрированной депрессии сегмента ST и ЖНР – независимо от градации времени нахождения в гипер- и гипогликемическом диапазонах (рис. 1А). Между тем, в проведенном ранее исследовании при сопоставлении паттернов ЖНР и гликемического профиля в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа отмечена ассоциация развития ЖНР с повышением показателя вариабельности гликемии MAGE, который при развитии ЖНР высоких градаций был в 2,2 раза выше в сравнении с отмечаемым у пациентов с не зарегистрированными ЖНР [16].

Прослежена ассоциация удлинения интервала QTc ≥440 мс и депрессии сегмента ST с нахождением в гипогликемическом диапазоне, которое было соответственно в 2,7 и 4,8 раз выше в сравнении с избежавшими развития гипогликемий (p<0,0001) (рис. 1Б). Статистически значимая ассоциация HbA1c отмечена с ЖНР, при развитии которых уровень HbA1c был выше (межгрупповое различие +0,9%, p<0,001) (рис. 1В). Таким образом, результаты исследования показывают, что удлинение интервала QTc и депрессия сегмента ST ассоциированы преимущественно с высокой вариабельностью гликемии и развитием гипогликемии, даже при целевых интегральных показателях гликемии. При этом ЖНР отмечаются как при развитии гипогликемии и ассоциированы с удлинением интервала QTc, так и в условиях высокой гипергликемии, что согласуется с исследованием А. Ф. Гариповой с соавт. [17], включившем 34 пациентов с СД 2 типа и стенокардией II–III ФК.

Подтверждено, что высокая вариабельность гликемии (CV >36%), время нахождения в диапазоне гипогликемии (TIR-HYPO), время нахождения в диапазоне высокой гипергликемии (TIR-HYPER) являются проаритмогенными факторами, способствующими развитию ЖНР (рис. 2А). При этом удлинение интервала QTc и развитие депрессии сегмента ST ассоциировано с высокой вариабельностью гликемии и нахождением в интервале гипогликемии. Между тем, наиболее сильным проаритмогенным фактором является развитие гипогликемий (рис. 2Б, В).

У пациентов с СД 2 типа эпизоды развития гипогликемии в сочетании с высокой вариабельностью гликемии повышают риск развития аритмий, а также усиливают ишемию миокарда и проявление макрососудистых осложнений – острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения [18]. Гипогликемия оказывает большее влияние на прогрессирование атеросклероза в сравнении с невысокой гипергликемией или вариабельностью гликемии вследствие эффектов, сохраняющихся и после выхода из гипогликемического состояния – снижения биодоступности оксида азота, развития окислительного стресса, активации тромбоцитов, синтеза проатерогенных и провоспалительных цитокинов [19].

Таким образом, отмечается общность факторов развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом кардиометаболический риск ассоциирован с висцеральным ожирением, шлейфом которого является синхронное повышение сердечно-сосудистого риска и риска развития нарушений углеводного обмена, вследствие чего кардиометаболический риск длительное время рассматривался в рамках метаболического синдрома [20].

Оценка показателей вариабельности гликемии, количественно описывающих развитие гипогликемических эпизодов, является особенно актуальным при выборе схемы сахароснижающей терапии, так как прием ПСМ также вносит дополнительный вклад в кардиальный аритмогенез и развитие ишемии миокарда у пациентов с СД 2 типа вследствие развития ПСМ-ассоциированных гипогликемий. Механизм действия ПСМ опосредован блокирующим влиянием на АТФ-зависимые калиевые каналы, рецептор SUR и Kir6.x, которые имеются не только в β-клетках поджелудочной железы, но и в миокарде [21]. Безусловно, процесс ишемического прекондиционирования изменяется на фоне приема ПСМ, однако в настоящее время продолжается дискуссия о про- и антиаритмогенных свойствах ПСМ [22].

При СД 2 типа отмечается пролонгирование интервала QTc вследствие снижения активности D-зависимой протеинкиназы в вольтаж-зависимых калиевых каналах. Гипогликемия также ассоциирована с гипокалиемией, что вносит дополнительный вклад в нарушение процесса реполяризации. Между тем, окислительный стресс

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n902

в митохондриях миокарда влияет на действие Ca^{2+}/кальмодулиновой киназы II, концентрация которой возрастает в ткани предсердий у пациентов с СД 2 типа, отметивших эпизоды гипогликемии [23]. Расположение АТФ-зависимых калиевых каналов в синоатриальной зоне при приеме их блокаторов характеризуется развитием проаритмогенных эффектов [24]. Снижение ишемического прекондиционирования и проаритмогенный эффект при закрытии АТФ-зависимых калиевых каналов является возраст-ассоциированным [25].

Проаритмогенными факторами, связанными с нарушениями углеводного обмена, является изменение фосфоинозитолового механизма, дисфункция йонных потоков, АТФ-зависимых калиевых каналов, потенциала действия, экспрессии рецепторов и переносчиков глюкозы в сарколемме кардиомиоцитов [26]. Установлено, что повышение концентрации конечных продуктов гликирования усиливает фиброз кардиомиоцитов желудочков. Кроме того, синтез провоспалительных и профибротических цитокинов, вызывающих ремоделирование миокарда, осуществляется в эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани [27].

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований подтверждают, что сердечно-сосудистые осложнения отмечаются при высокой гипергликемии или чрезвычайно жестком гликемическом контроле [28]

Ограничением представленного исследования является критерий включения «прием ПСМ», отражающий наиболее часто используемую схему сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, ассоциированную с развитием дисфункции миокарда [29]. Представляет интерес выполнение внутриклассовой стратификации параметров глюкокардиомониторирования для различных ПСМ. Предстоит оценка результатов глюкокардиомониторирования у пациентов с тяжелой предшествующей сердечно-сосудистой патологией, не включенных в представленное исследование. Ограничением также стало проведение глюкокардиомониторирования у пациентов, обратившихся в эндокринологический стационар, однако исходные параметры исследуемой выборки соответствуют усредненным характеристикам, представленным в Регистре сахарного диабета Российской Федерации, и соответствовали общепопуляционным [30].

Выводы

При проведении синхронного глюкокардиомониторирования у пациентов с длительным анамнезом СД 2 типа, принимающих ПСМ, подтверждено и детализировано наличие взаимосвязи между качеством гликемического контроля и развитием сердечно-сосудистых нарушений.

Нарушение качества гликемического контроля ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых нарушений: развитие гипогликемии – с удлинением интервала QTc, депрессией сегмента ST, ЖНР, а развитие высокой гипергликемии – с ЖНР.

Развитие сердечно-сосудистых нарушений отмечается, прежде всего, при ухудшении качества гликемического контроля: высокая вариабельность гликемии обусловливает удлинение интервала QTc, депрессию сегмента ST, ЖНР, при этом высокая гипергликемия ассоциирована с развитием ЖНР, а нахождение в гипогликемическом диапазоне ассоциируется с удлинением интервала QTc, депрессией сегмента ST, ЖНР.

Заключение

Пациенты с длительным анамнезом СД 2 типа, принимающие ПСМ, являются наиболее уязвимыми с точки зрения присоединения сердечно-сосудистых осложнений. Проведение синхронного глюкокардиомониторирования позволяет провести точную количественную оценку кардиометаболического статуса пациентов с СД 2 типа и персонифицировать тактические цели, направленные на снижение вариабельности гликемии в сочетании с устранением гипо- и гипергликемических состояний и соответственно – минимизировать развитие сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 типа. Необходима широкая трансляция глюкокардиомониторирования в реальную клиническую практику.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hackam DG, Tan MKK, Honos GN, Leiter LA, Langer A, Goodman SG. How does the prognosis of diabetes compare with that of established vascular disease? Insights from the Canadian Vascular Protection (VP) Registry. American Heart Journal. 2004;148(6):1028–33. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.034
2. Mancini GBJ, Cheng AY, Connelly K, Fitchett D, Goldenberg R, Goodman SG et al. Diabetes for Cardiologists: Practical Issues in Diagnosis and Management. Canadian Journal of Cardiology. 2017;33(3):366–77. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.07.512
3. Mancini GBJ, Cheng AY, Connelly K, Fitchett D, Goldenberg R, Goodman S et al. CardioDiabetes: Core Competencies for Cardiovascular Clinicians in a Rapidly Evolving Era of Type 2 Diabetes Management. Canadian Journal of Cardiology. 2018;34(10):1350–61. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.010
4. Genere N, Montori VM. Review: Newer second-line drugs for diabetes are not more cost-effective than sulfonylureas. Annals of Internal Medicine. 2018;168(2):JC8. DOI: 10.7326/ACPJC-2018-168-2-008
5. Babenko A.Yu., Krasilnikova E.I., Likhonosov N.P., Likhonosova A.P., Grineva E.N. Different antihyperglycaemic drug effects on

glycaemic variability in Type 2 diabetic patients. Diabetes mellitus. 2014;17(4):72–80. [Russian: Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П., Лихоносова А.П., Гринева Е.Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2014;17(4):72-80]. DOI: 10.14341/DM2014472-80
6. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2018;41(11):2275–80. DOI: 10.2337/dc18-1581
7. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. Journal of Diabetes Science and Technology. 2019;13(4):627–35. DOI: 10.1177/1932296819826111
8. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. Diabetes & Metabolism. 2018;44(4):313–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.008
9. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631–40. DOI: 10.2337/dc17-1600
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593–603. DOI: 10.2337/dci19-0028
11. Ametov A.S., Parnes E.Ya., Tchernikova N.A., Ermakova E.A. Cardiovascular risks in diabetes. Endocrinology: news, opinions, training. 2013;2(3):17–26. [Russian: Аметов А.С., Парнес Е.Я., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете. Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. 2013;2(3):17-26]
12. Ametov A.S., Kamynina L.L., Nadzhamudinova P.K. Clinical aspects of continuous monitoring of glycemia in diabetology. Russian Medical Journal. 2013;21(28):1401–4. [Russian: Аметов А.С., Камынина Л.Л., Нажмудинова П.К. Клинические аспекты применения непрерывного мониторирования гликемии в диабетологии. Русский Медицинский Журнал. 2013;21(28):1401-4]
13. Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability - the role for the type 2 diabetes mellitus management. Medical Council. 2019;4:38–43. [Russian: Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии: роль в управлении сахарным диабетом 2 типа. Медицинский совет. 2019;4:38-43]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-4-38-43
14. Kim YS, Cho BL, Kim WS, Kim SH, Jung IH, Sin WY et al. Frequency and Severity of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Treated with a Sulfonylurea-Based Regimen at University-Affiliated Hospitals in Korea: The Naturalistic Evaluation of Hypoglycemic Events in Diabetic Subjects Study. Korean Journal of Family Medicine. 2019;40(4):212–9. DOI: 10.4082/kjfm.18.0051
15. Nganou-Gnindjio CN, Mba CM, Azabji-Kenfack M, Dehayem MY, Mfeukeu-Kuate L, Mbanya J-C et al. Poor glycemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study. BMC Research Notes. 2018;11(1):599. DOI: 10.1186/s13104-018-3692-z
16. Pochinka I.G., Strongin L.G., Struchkova Yu.V. Variability of Glycemia and Ventricular Rhythm Disturbances in Patients with Chronic Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiia. 2013;53(9):47–51. [Russian: Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2013;53(9):47-51]
17. Garipova A.F., Sayfutdinov R.G., Vagapova G.R. Ventricular arrhythmias associated with long QT interval as a predictor of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Kazan medical journal. 2016;97(6):854–60. [Russian: Гарипова А.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Вагапова Г.Р. Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные с удлиненным интервалом QT, как предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Казанский медицинский журнал. 2016:97(6):854-60]. DOI: 10.17750/KMJ2016-854
18. Klimontov V.V. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. Kardiologiia. 2018;58(10):80–7. [Russian: Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. Кардиология. 2018;58(10):80-7]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10152
19. Magri CJ, Mintoff D, Camilleri L, Xuereb RG, Galea J, Fava S. Relationship of Hyperglycaemia, Hypoglycaemia, and Glucose Variability to Atherosclerotic Disease in Type 2 Diabetes. Journal of Diabetes Research. 2018;2018:7464320. DOI: 10.1155/2018/7464320
20. Chen Y-Y, Fang W-H, Wang C-C, Kao T-W, Chang Y-W, Yang H-F et al. Characterization of Cardiometabolic Risks in Different Combination of Anthropometric Parameters and Percentage Body Fat. Scientific Reports. 2019;9(1):14104. DOI: 10.1038/s41598-019-50606-1
21. Younk LM, Lamos EM, Davis SN. Cardiovascular effects of anti-diabetes drugs. Expert Opinion on Drug Safety. 2016;15(9):1239–57. DOI: 10.1080/14740338.2016.1195368
22. Leonard CE, Hennessy S, Han X, Siscovick DS, Flory JH, Deo R. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2017;28(8):561–86. DOI: 10.1016/j.tem.2017.04.003
23. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. Frontiers in Physiology. 2018;9:1669. DOI: 10.3389/fphys.2018.01669
24. Aziz Q, Li Y, Tinker A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. Channels. 2018;12(1):356–66. DOI: 10.1080/19336950.2018.1532255
25. Yang H-Q, Subbotina E, Ramasamy R, Coetzee WA. Cardiovascular KATP channels and advanced aging. Pathobiology of Aging & Age-related Diseases. 2016;6(1):32517. DOI: 10.3402/pba.v6.32517
26. Aleksandrov A.A., Yadrikhinskaya M.N., Kukharenko S.S. Atrial fibrillation: a new facet of diabetes mellitus in the XXI century. Diabetes mellitus. 2011;1:53–60. [Russian: Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. Сахарный диабет. 2011;1:53-60]
27. Homan EA, Reyes MV, Hickey KT, Morrow JP. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. Frontiers in Physiology. 2019;9:1847. DOI: 10.3389/fphys.2018.01847
28. Davis IC, Ahmadizadeh I, Randell J, Younk L, Davis SN. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2017;12(1):21–33. DOI: 10.1080/17446651.2017.1275960
29. Leonard CE, Brensinger CM, Aquilante CL, Bilker WB, Boudreau DM, Deo R et al. Comparative Safety of Sulfonylureas and the Risk of Sudden Cardiac Arrest and Ventricular Arrhythmia. Diabetes Care. 2018;41(4):713–22. DOI: 10.2337/dc17-0294
30. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes mellitus. 2018;21(3):144–59. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-59]. DOI: 10.14341/DM9686

Гельцер Б. И.[1], Шахгельдян К. И.[1, 2], Назаров Д. А.[3],
Ветрова О. О.[1], Котельников В. Н.[1], Карпов Р. С.[4]

[1] ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Владивосток, Россия

[2] ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», «Институт информационных технологий», Владивосток, Россия

[3] ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления» ДВО РАН, Владивосток, Россия

[4] ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

Методы машинного обучения в оценке рисков поражения органов-мишеней при «маскированной» артериальной гипертензии

Цель	Разработка моделей прогнозирования рисков поражения органов-мишеней (ПОМ) при различных фенотипах «маскированной» артериальной гипертензии (МАГ) на основе методов машинного обучения (МО).
Материал и методы	Проведен когортный ретроспективный анализ 284 историй болезни пациентов (261 мужчина, 23 женщины), медиана возраста 38 лет. В 1-ю группу вошли 125 больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени с низким и умеренным риском, во 2-ю – 159 лиц с нормальным уровнем «офисного» артериального давления (АД), подвергавшихся хроническому воздействию профессиональных стрессоров. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий, определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы CKD-EPI. Фенотипирование МАГ осуществляли путем кластеризации данных СМАД, а прогнозирование рисков ПОМ – с помощью анализа отношения шансов (ОШ) и методов МО: случайный лес (СЛ) и искусственные нейронные сети (ИНС). Обработку данных выполняли на языке R в среде RStudio.
Результаты	По данным СМАД и кластерного анализа у 121 (76,1%) обследованного лица 2-й группы была диагностирована МАГ и верифицированы ее фенотипы: систолодиастолический – СДМАГ (43,8%), изолированный систолический – ИСМАГ (35,5%) и изолированный диастолический – ИДМАГ (20,7%). По сравнению с устойчивой АГ у лиц с различными фенотипами МАГ выявлены как превышение, так и снижение отдельных показателей СМАД. Так, у лиц с ИДМАГ средние уровни систолического и диастолического АД в течение суток были достоверно ниже, чем при АГ, а при СДМАГ – значительно выше. Анализ ОШ демонстрировал, что вероятность ПОМ различной локализации ассоциировалась с определенными фенотипами МАГ. При этом ИСМАГ характеризовалась максимальным риском гломерулярной гиперфильтрации, ИДМАГ – снижением СКФ и сосудистым ремоделированием, СДМАГ – гипертрофией миокарда левого желудочка. Разработанные модели прогнозирования рисков ПОМ на основе методов СЛ и ИНС показали высокую точность, которая обеспечивалась многоступенчатыми процедурами отбора предикторов и перекрестной проверки.
Заключение	Современные технологии МО позволяют совершенствовать риск-стратификацию больных с различными клиническими вариантами АГ.

Ключевые слова	«Маскированная» артериальная гипертензия; поражение органов-мишеней; прогнозирование; методы машинного обучения
Для цитирования	Geltser B. I., Shakhgeldyan K.I., Nazarov D. A., Vetrova O. O., Kotelnikov V. N., Karpov R. S. Machine Learning Methods in Assessing the Risks of Target Organ Damage in Masked Hypertension. Kardiologiia. 2020;60(5):107–114. [Russian: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Назаров Д. А., Ветрова О. О., Котельников В. Н., Карпов Р. С. Методы машинного обучения в оценке рисков поражения органов-мишеней при «маскированной» артериальной гипертензии. Кардиология. 2020;60(5):107–114.]

Автор для переписки	Котельников Владимир Николаевич. E-mail: 671235@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из самых актуальных проблем современного здравоохранения из-за возрастающей распространенности и тяжелого экономического бремени для государства и общества. Именно поэтому внимание экспертного сообщества фокусируется на вопросах ранней диагностики и снижения риска

ассоциированных с ней сердечно-сосудистых осложнений (ССО). «Маскированная» АГ (МАГ) относится к клиническому варианту эссенциальной АГ, при котором среднесуточное амбулаторное артериальное давление (АД) составляет ≥130/80 мм рт. ст. и/или среднедневное АД ≥135/85 мм рт. ст. и/или средненочное АД ≥120/70 мм рт. ст. при нормальном уровне клинического АД [1, 2]. В ряде работ используют различные синонимы МАГ, уточняющие характеристику этого состояния: «скрытая» АГ, «изолированная домашняя гипертензия», «инверсионная гипертензия белого халата» и др. [3]. Распространенность МАГ в различных исследованиях существенно варьирует, но чаще всего диапазон разброса составляет 10–30%, что зависит от гендерных, возрастных, антропометрических характеристик обследуемых лиц, их расовой принадлежности, социально-экономического статуса и других факторов [2–4]. В последние годы значительно возросло количество исследований, посвященных различным аспектам МАГ, в том числе оценке рисков поражения органов-мишеней (ПОМ) [5]. Показано, что у пациентов с МАГ индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) достоверно выше, чем у лиц с нормальным АД, а скорость распространения пульсовой волны и уровень центрального АД соответствуют норме [6, 7]. В других работах у пациентов с МАГ зафиксированы увеличение толщины интимы–медии (ТИМ) и повышение жесткости артерий в сочетании с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) [7, 8]. У больных МАГ изучались также индивидуальные особенности суточного профиля АД, показатели которого сопоставлялись с признаками ПОМ различной локализации [9, 10]. Отмечено, в частности, что ночной фенотип МАГ чаще ассоциируется с более высоким, чем утренний или дневной фенотипы, риском ПОМ и возрастающей вероятностью развития ССО. Установлено, что у пациентов с изолированной систолической МАГ (ИСМАГ) и систолодиастолической МАГ (СДМАГ) ТИМ достоверно больше, чем при изолированной диастолической МАГ (ИДМАГ) [7]. Фенотип МАГ на рабочем месте ассоциируется с видом профессиональной деятельности, интенсивностью воздействия тех или иных стрессоров, психофизиологическим статусом отдельных индивидуумов [2]. Показано, что в этих случаях выраженность стрессорных факторов прямо коррелирует с уровнем диастолического АД (ДАД) и ИММЛЖ. Вместе с тем в научной литературе недостаточно данных о взаимосвязи отдельных фенотипов МАГ с ПОМ различной локализации и прогнозирования рисков их развития с учетом особенностей суточного профиля АД. В ряде работ показано, что использование для этих целей методов машинного обучения повышает точность расчетов и их прогностическую ценность. Так, с помощью мультиномиальной регрессии описаны взаимосвязи МАГ, АГ «белого халата» и устойчивой АГ с ГЛЖ, атеросклерозом сонных артерий (СА) и микроальбуминурией [5, 8]. Вместе с тем постоянное совершенствование технологий искусственного интеллекта позволяет повысить качество анализа клинических данных и точность прогнозирования ССО.

Цель – исследования разработка моделей прогнозирования рисков ПОМ при различных фенотипах МАГ на основе методов машинного обучения.

Материал и методы

Когортное ретроспективное исследование проведено по результатам анализа 284 историй болезни пациентов (261 мужчина, 23 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет (медиана 38 лет при 95% доверительном интервале – ДИ от 36 до 39 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ в 2015–2018 гг. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В 1-ю группу вошли 125 больных с ранее диагностированной АГ 1–2-й степени с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, во 2-ю группу – 159 лиц с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, подвергавшихся хроническому воздействию профессиональных стрессоров и проходивших плановое ежегодное медицинское обследование. У лиц 2-й группы в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД, а также клинико-функциональные и лабораторные признаки эндокринной и цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца, острых инфекционно-воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения.

При поступлении в стационар всем обследованным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на регистраторе BPLab V.05.02.00 (Россия) с его измерениями в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг начинали в 9–10 ч утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (САД) и ДАД за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД, индекс площади САД и ДАД, среднесуточное пульсовое АД (ПАД), степень ночного снижения, величину утреннего подъема (ВУП) и его скорость. За нормативные значения принимали общепринятые показатели у здоровых лиц [3]. Ультразвуковое ис-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n883

следование сердца и СА проводили на аппарате Vivid-9. Определяли конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину ЗСЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, ТИМ в области бифуркации общей СА. Признаком ремоделирования артериального русла считали ТИМ >0,9 мм. ИОТ ТЗСЛЖ рассчитывали по формуле:

$$(2 \times ТЗСЛЖ)/КДР\ ЛЖ.$$

Для исключения влияния гендерного фактора на расчет рисков ремоделирования ЛЖ показатель ИММЛЖ нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом: 115 г/м^2 – для мужчин, 95 г/м^2 – для женщин с вычислением относительного ИММЛЖ (ОИММЛЖ). По соотношению показателей ОИММЛЖ и ИОТ ТЗСЛЖ выделяли лиц с нормальной геометрией сердца, концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с использованием формулы CKD-EPI. Выделяли лиц с гломерулярной гиперфильтрацией (СКФ >120 мл/мин/1,73 м^2) и гипофильтрацией (СКФ<80 мл/мин/1,73 м^2).

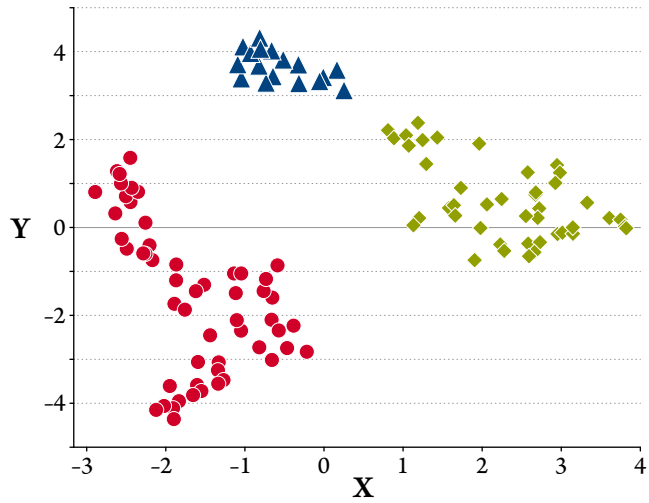
Обработку и анализ данных выполняли в несколько этапов. На первом этапе по результатам СМАД из группы пациентов с нормальным и высоким нормальным офисным АД были выделены лица с нормальным АД (n=38) и МАГ (n=121). Для верификации гемодинамических фенотипов МАГ использовали 4 критериальных фактора СМАД (средние значения САД и ДАД за день и ночь), которые после предварительной процедуры снижения размерности методом Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) [11] подвергались геометрической кластеризации методом Density-based spatial clustering of applications with noise (DBSCAN) [12]. Для оценки качества кластеризации использовали индекс Дэвиса–Болдина, значение которого меньше 1 свидетельствует о приемлемости ее результатов [11]. С помощью теста Манна–Уитни анализировали различия показателей СМАД и признаков ПОМ в группах сравнения. На следующем этапе исследования с помощью теста Фишера и отношения шансов (ОШ) оценивали риск ПОМ при различных фенотипах МАГ и устойчивой АГ. Для оценки линейных ассоциаций показателей СМАД и ПОМ использовали корреляционный анализ по Пирсону. Наличие нелинейных взаимосвязей определяли методами машинного обучения (случайный лес – СЛ, искусственные нейронные сети – ИНС), с помощью которых были разработаны прогностические модели. Для построения ИНС использовали многослойную архитектуру (1–6 скрытых слоев с 7–25 нейронами в каждом). Модели разрабатывали на обучающей выборке, которая составляла ¾ от всех данных, и верифицировали на тестовой выборке (¼ часть данных). Для оценки точности моделей использовали 2 метрики: среднюю относительную ошибку аппроксимации (СООА), при уровне которой более 15% модели исключались из дальнейшего анализа, и множественный коэффициент детерминации (R^2). Последний показатель характеризует информативность предикторов, а его стремление к 1 указывает на возрастающую точность моделей. Анализ данных осуществляли на языке R в среде RStudio v. 1.0.153. Для построения ИНС использовали библиотеку neuralnet [13, 14].

Результаты

По результатам СМАД среди обследованных с нормальным уровнем офисного АД были выделены 38 (23,9%) лиц с «истинной» нормотензией и 121 (76,1%) – с МАГ. Верификацию ее гемодинамических фенотипов осуществляли с использованием комбинации современных методов обработки биомедицинских данных (UMAP и DBSCAN), что позволило с высокой точностью (индекс Дэвиса–Болдина 0,72) выделить 3 кластера МАГ: СДМАГ – 53 (43,8%) обследованных лиц, ИСМАГ – 43 (35,5%) и ИДМАГ – 25 (20,7%) (рис. 1).

Большинство показателей СМАД в отдельных кластерах МАГ достоверно отличались от контроля, за исключением ночного САД при ИДМАГ, значение которого соответствовало уровню у лиц с нормальным АД (табл. 1). По сравнению с больными устойчивой АГ

Рисунок 1. Геометрическая кластеризация в признаковом пространстве показателей САД и ДАД за день и ночь у лиц с МАГ



По осям X и У графика: комплексные нелинейные преобразования комбинации современных методов обработки биомедицинских данных в относительных единицах; 1 – систолодиастолическая МАГ; 2 – изолированная систолическая МАГ; 3 – изолированная диастолическая МАГ. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; МАГ – «маскированная» артериальная гипертензия.

Таблица 1. Показатели СМАД у лиц с нормальным АД, МАГ и АГ

Показатель	Нормальное АД (n=38)	АГ (n=125)	МАГ (n=121)		
			СДМАГ (n=53)	ИСМАГ (n=43)	ИДМАГ (n=25)
САД день, мм рт. ст.	124 (от 120 до 127)	138 (от 136 до 141)	143,5 (от 139 до 147) p_0<0,0001 p_1=0,051	139 (от 136 до 141) p_0<0,0001 p_1=0,83	119 (от 117 до 122) p_0<0,01 p_1<0,0001
САД ночь, мм рт. ст.	106,5 (от 104 до 109)	120 (от 119 до 123)	126 (от 122 до 129) p_0<0,0001 p_1=0,025	119 (от 117 до 121) p0<0,0001 p_1=0,23	106 (от 104 до 109) p_0=0,86 p_1<0,0001
ДАД день, мм рт. ст.	75 (от 71 до 77)	89 (от 87 до 91)	90 (от 89 до 92) p_0<0,0001 p_1=0,15	79 (от 78 до 81) p_0<0,001 p_1<0,0001	83 (от 80 до 86) p_0<0,0001 p_1<0,001
ДАД ночь, мм рт. ст.	63 (от 59 до 65)	76 (от 75 до 78)	79 (от 77 до 82) p_0<0,0001 p_1=0,016	66 (от 63 до 68) p_0<0,01 p_1<0,0001	70 (от 68 до 74) p_0<0,0001 p_1<0,01

Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. p_0 – для различий показателей между группами МАГ и нормального АД, p_1 – для различий показателей между группами МАГ и АГ. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; МАГ – «маскированная» артериальная гипертензия; СДМАГ – систолодиастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИСМАГ – изолированная систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИДМАГ – изолированная диастолическая «маскированная» артериальная гипертензия.

Таблица 2. Признаки поражения органов-мишеней у лиц с нормальным АД, МАГ и АГ

Показатель	Нормальное АД (n=38)	МАГ (n=159)	СДМАГ (n=53)	ИСМАГ (n=43)	ИДМАГ (n=25)	АГ (n=125)
ОИММЛЖ, усл. ед.	0,77 (от 0,73 до 0,81)	0,8 (от 0,77 до 0,81) p_0=0,035 p_1<0,0001	0,81 (от 0,79 до 0,83) p_0=0,0044 p_1=0,005	0,78 (от 0,73 до 0,8) p_0=0,54 p_1<0,00001	0,79 (от 0,73 до 0,89) p_0=0,19 p_1=0,03	0,88 (от 0,83 до 0,91) p_0<0,0001
ИОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,36 (от 0,35 до 0,363)	0,377 (от 0,36 до 0,38) p_0=0,008 p_1=0,0044	0,38 (от 0,36 до 0,39) p_0=0,009 p_1=0,09	0,375 (от 0,36 до 0,39) p_0=0,045 p_1=0,014	0,367 (от 0,35 до 0,38) p_0=0,18 p_1=0,034	0,384 (от 0,383 до 0,39) p_0<0,0001
СКФ, мл мин/1,73 м^2	94,6 (от 89 до 100,1)	96,9 (от 92,25 до 102,5) p_0=0,43 p_1=0,004	96,93 (от 86,77 до 104,8) p_0=0,54 p_1=0,027	109,4 (от 97,5 до 111,5) p_0=0,02 p_1<0,0001	87,9 (от 74,3 до 94,3) p_0=0,0496 p_1=0,18	88,8 (от 84,4 до 95,1) p_0=0,25
ТИМ, мм	0,78 (от 0,74 до 0,83)	0,82 (от 0,79 до 0,86) p_0=0,14 p_1=0,005	0,84 (от 0,8 до 0,88) p_0=0,06 p_1=0,1	0,775 (от 0,72 до 0,83) p_0=0,82 p_1=0,0005	0,9 (от 0,8 до 1) p_0=0,03 p_1=0,78	0,9 (от 0,86 до 0,92) p_0=0,0004

Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. p_0 – для различий показателей между группами МАГ и нормальным АД, p_1 – для различий показателей между группами МАГ и АГ. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; МАГ – «маскированная» артериальная гипертензия; СДМАГ – систолодиастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИСМАГ – изолированная систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИДМАГ – изолированная диастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы–медии.

у обследованных с различными фенотипами МАГ фиксировалось как превышение, так и снижение отдельных показателей СМАД. Так, у лиц с ИДМАГ средние значения САД и ДАД в течение суток были достоверно ниже, чем при АГ, а при СДМАГ (за исключением дневных САД и ДАД) – значительно выше. У лиц с ИСМАГ значения САД соответствовали уровню у больных АГ, а показатели ДАД были ниже их. Полученные результаты свидетельствуют, что фенотип СДМАГ по отношению к другим группам обследованных лиц отличается более высокими показателями ночной гипербарической нагрузки.

На втором этапе исследования проводили сравнительную оценку признаков ПОМ у лиц с нормальным АД, больных АГ, в целом по группе МАГ и при ее отдельных фенотипах (табл. 2).

Было установлено, что до проведения процедур кластеризации группа МАГ достоверно отличается от группы с АГ по уровню всех признаков ПОМ, а от лиц с нормальным АД – только по показателю ИОТ ЗСЛЖ. Полученные результаты позволили предположить, что пациенты с МАГ по этим признакам сопоставимы с обследованными лицами с нормальным АД в большей степени, чем больные с устойчивой АГ. Вместе с тем со-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n883

Таблица 3. Отношения шансов поражения органов-мишеней у больных АГ и МАГ

Показатель	СДМАГ	ИСМАГ	ИДМАГ	АГ
ОИММЛЖ >1,0 усл. ед.	1,8 (от 0,33 до 9,7)	1,8 (от 0,31 до 10,4)	1,1 (от 0,1 до 13)	3,6* (от 1 до 25,2)
ИОТ ЗСЛЖ >0,42 усл. ед.	5,5 (от 0,93 до 144)	4,2 (от 0,6 до 115,6)	4,4 (от 0,3 до 145)	7,7** (от 1,5 до 188,3)
СКФ, мл/мин/1,73 м²				
<80	3,2 (от 0,8 до 24,5)	1,5 (от 0,3 до 12,7)	6,7* (от 1,3 до 57,2)	5,1* (от 1,4 до 35,8)
>120	0,4 (от 0 до 2,7)	1,5 (от 0,4 до 8,3)	0	0,16 (от 0 до 1,1)
ТИМ >0,9 мм	5,9 (от 1 до 152,2) *	3,2 (от 0,44 до 88)	8,3 (от 1 до 251,4)*	7,1 (от 1,4 до 176)*

* – p<0,05; ** – p<0,01. Данные представлены в виде отношения шансов и его 95% доверительного интервала. СДМАГ – систолодиастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИСМАГ – изолированная систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИДМАГ – изолированная диастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; СДМАГ – систолодиастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; АГ – артериальная гипертензия; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы–медии.

поставление признаков ПОМ с учетом отдельных фенотипов МАГ позволило детализировать эти соотношения. Так, фенотип СДМАГ значительно отличался от лиц с нормальным АД по показателям ОИММЛЖ и ИОТ ЗСЛЖ, а по СКФ и ТИМ соответствовал уровню лиц с нормальным АД. При СДМАГ по сравнению с устойчивой АГ СКФ достоверно возрастала, показатели ремоделирования ЛЖ были ниже, а ТИМ существенно не изменялась. При ИСМАГ выше, чем у лиц с нормальным АД, были только показатели ИОТ ЗСЛЖ и СКФ, а уровень ОИММЛЖ и ТИМ соответствовал показателям лиц с нормальным АД. По сравнению с АГ у обследованных лиц с ИСМАГ установлено достоверное возрастание СКФ, в то время как остальные показатели были значительно ниже. У лиц с ИДМАГ показатель ТИМ превышал уровень контроля, а СКФ была ниже его. При данном фенотипе значения СКФ и ТИМ не отличались от таковых при стабильной АГ, а показатели ОИММЛЖ и ИОТ ЗСЛЖ были достоверно ниже. Таким образом, анализ количественных значений признаков ПОМ в отдельных группах МАГ показал, что с лицами с нормальным АД в наибольшей степени сопоставимы лица с фенотипом ИСМАГ, а с больными со стабильной АГ – лица с фенотипами ИДМАГ и СДМАГ.

На следующем этапе исследования анализировали вероятность ПОМ при различных фенотипах МАГ (табл. 3).

Было установлено, что больные АГ имеют значительно больший риск ПОМ, чем лица с нормальным АД. Так, по отношению к ним при АГ шансы развития эксцентрической гипертрофии ЛЖ возрастают в 3,6 раза, концентрического ремоделирования ЛЖ – в 7,7 раза, ремоделирования артериального русла – в 7,1 раза, снижения СКФ – в 5,1 раза. Среди пациентов с МАГ наибольшие шансы ПОМ установлены при фенотипах ИДМАГ и СДМАГ. Так, для пациентов с ИДМАГ максимальный риск ассоциируется с развитием дисфункции почек со снижением СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м² (ОШ 6,7; p<0,05) и атеросклеротическим поражением артериального русла (ОШ 8,3; p<0,05). При СДМАГ по сравнению с ИДМАГ вероятность ремоделирования сердечно-сосудистой системы возрастает, а риск дисфункции почек снижается. У лиц с ИСМАГ увеличивается риск ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне более низких шансов развития дисфункции почек. Вместе с тем необходимо отметить, что при ИСМАГ по сравнению с другими фенотипами регистрируется максимальный риск гломерулярной гиперфильтрации.

Результаты корреляционного анализа показали, что при различных клинических формах АГ возраст больных был связан с ПОМ более тесно, чем показатели СМАД. Так, достоверные корреляции низкой интенсивности установлены только между ДАД, индекс площади ДАД, САД, индекс площади САД и ОИММЛЖ, а также пульсовое АД и СКФ (табл. 4). В остальных случаях достоверных корреляций обнаружено не было, что свидетельствовало о нелинейности большинства взаимосвязей. Таким образом, предварительный анализ показал, что базовым предиктором для расчета прогнозных значений ПОМ является возраст больных. Для поиска нелинейных ассоциаций параметров СМАД и ПОМ были использованы методы машинного обучения СЛ и ИНС, а отбор дополнительных предикторов для этих моделей осуществлялся по результатам анализа ОШ (см. табл. 3). Так, установленная нами при оценке ОШ наибольшая вероятность развития гломерулярной гипофильтрации при ИДМАГ и гиперфильтрации при ИСМАГ позволила предположить, что для прогнозирования уровня СКФ в качестве предиктора может выступать показатель среднесуточного ПАД, который в первом случае имел минимальные, а во втором – максимальные значения.

Эта гипотеза подтвердилась в процессе моделирования, когда была установлена возрастающая точность моделей при комбинации факторов возраста и ПАД

Таблица 4. Корреляции возраста и показателей СМАД с признаками ПОМ

Показатель	ОИММЛЖ	ИОТ ЗСЛЖ	СКФ	ТИМ
Возраст	0,41***	0,25***	–0,58***	0,5***
САД день	0,18**	0,07	0,2**	0
САД ночь	0,21***	0,12*	0,13*	0,09
ДАД день	0,31***	0,15*	–0,116	0,18**
ДАД ночь	0,33***	0,23***	–0,14*	0,23***
ПАД сутки	–0,09	–0,07	0,38***	–0,2**
ВУП САД	0,03	–0,08	0,1	–0,03
ВУП ДАД	0	–0,12	0,12	0

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001. Остальные показатели СМАД не указаны из-за корреляций, близких к нулю. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ПОМ – поражение органов-мишеней; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ВУП САД – величина утреннего повышения систолического артериального давления; ВУП ДАД – величина утреннего повышения диастолического артериального давления; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы–медии.

(табл. 5). При этом модель СЛ демонстрировала более высокую точность расчетов по сравнению с ИНС, что подтверждалось значениями СООА на тестовой выборке (7 и 11% соответственно) и степенью увеличения R^2 (с 0,49 до 0,76 – при СЛ и с 0,33 до 0,42 – при ИНС).

Максимальная ТИМ выявлена у лиц с ИДМАГ, а минимальная – у лиц с ИСМАГ, что позволило предположить взаимосвязь данного показателя с уровнем ДАД. Проверка этой гипотезы с помощью СЛ и ИНС показала наиболее высокую точность прогнозирования ТИМ при сочетании в одной модели предикторов, характеризующих возраст, ДАД день и ДАД ночь. Двукратное увеличение коэффициента R^2 при комбинации данных факторов подтверждало их предиктивную ценность. Анализ ОШ, ассоциированных с ОИММЛЖ, показал, что наибольшая вероятность ремоделирования ЛЖ имеется у больных с устойчивой АГ, для которой были характерными гипербарические девиации суточного профиля АД с одновременным повышением САД и ДАД. Именно поэтому в моделях прогнозирования ОИММЛЖ помимо возраста в качестве предикторов были использованы показатели САД и ДАД в разные периоды суток. Это позволило повысить коэффициент R^2 с 0,26 до 0,66 в модели СЛ и с 0,16 до 0,48 – в ИНС. При этом СООА данных моделей на тестовой выборке не превышала 9%. Тестирование потенциальных предикторов при моделировании ИОТ ЗСЛЖ показало, что наиболее информативными из них являются ДАД ночь, ВУП САД и ВУП ДАД, комбинация которых в моделях СЛ и ИНС приводила к увеличению коэффициента R^2 в 3,5 раза.

Таблица 5. Сравнительный анализ точности моделей прогнозирования поражения органов-мишеней по множественному коэффициенту детерминации R^2

Показатель	Предиктор	СЛ	ИНС
СКФ	Возраст	0,49	0,33
	ПАД	0,25	0,146
	Возраст + ПАД	0,76	0,42
ТИМ	Возраст	0,34	0,25
	ДАД день	0,21	0,1
	ДАД ночь	0,28	0,05
	Возраст + ДАД день	0,63	0,41
	Возраст + ДАД ночь	0,56	0,36
	Возраст + ДАД день+ ДАД ночь	0,65	0,5
ОИММЛЖ	Возраст	0,26	0,16
	САД день	0,28	0,29
	ДАД ночь	0,23	0,24
	Возраст + САД день	0,61	0,4
	Возраст + ДАД день	0,54	0,3
	Возраст + ДАД ночь	0,57	0,3
	Возраст + ДАД ночь + САД день	0,66	0,48
ИОТ ЗСЛЖ	Возраст	0,15	0,067
	ДАД ночь	0,18	0,057
	Возраст + ДАД ночь	0,41	0,104
	Возраст + ДАД ночь + ВУП САД + ВУП ДАД	0,53	0,21

СЛ – случайный лес; ИНС – искусственные нейронные сети; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы–медии; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; ПАД – пульсовое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ВУП САД – величина утреннего повышения систолического артериального давления; ВУП ДАД – величина утреннего повышения диастолического артериального давления.

Обсуждение

По современным представлениям, МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому ПОМ и увеличению риска развития ССО [5]. Возникновение последних у больных МАГ регистрируется в 2,5 раза чаще, чем у лиц с нормальным АД, и практически не отличается от их распространенности среди больных устойчивой АГ [6]. Частота трансформации МАГ в стабильную АГ в течение 5 лет составляет от 35 до 75% [3]. Эти данные являются убедительным аргументом в пользу активной идентификации больных МАГ, особенно среди контингента повышенного риска, к которым относят также лиц, подвергающихся хроническому воздействию профессиональных стрессоров. В нашем исследовании высокая распространенность МАГ среди обследованных (76,1%) демонстрировала роль неблагоприятных факторов профессиональной среды в развитии данной патологии. В ряде работ было показано, что особенностью стресс-индуцированной МАГ является про-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n883

лонгированная реакция систем регуляции АД на воздействия, которые сохраняются в течение длительного времени и иллюстрируются гипербарической нагрузкой на органы-мишени [8].

Одной из задач фенотипирования МАГ по результатам кластеризации показателей СМАД была оценка сходства и различий ее отдельных фенотипов с устойчивой АГ и обследованными с нормальным АД. Установленный нами более высокий уровень САД и ДАД при СДМАГ в период сна и их сопоставимые значения в период бодрствования у больных АГ указывали на условный характер разделения этих категорий обследованных лиц и возможность одинаковых рисков ПОМ. Вместе с тем результаты анализа ОШ демонстрировали дифференциацию фенотипов МАГ по вероятности ПОМ различной локализации. Так, ИДМАГ по сравнению с другими фенотипами оказалась более «агрессивной» в отношении ремоделирования сосудистого русла и дисфункции почек, а СДМАГ – в отношении ремоделирования миокарда ЛЖ. При этом ИСМАГ характеризовалась максимальным риском развития гломерулярной гиперфильтрации. В научной литературе представлены противоречивые данные об ассоциации гемодинамических фенотипов МАГ с выраженностью ПОМ. Показано, например, что увеличение ТИМ каротидных артерий при ИСМАГ было более заметным, чем при ИДМАГ [5]. В другой работе отмечено, что увеличение ТИМ в большей степени связано с изолированным повышением ДАД [7]. Вместе с тем результаты нашего исследования показали, что ОШ развития дисфункции почек и атеросклеротического поражения артериального русла у лиц с ИДМАГ выше, чем при устойчивой АГ. Эти данные подтверждают результаты исследования других авторов о возрастающей распространенности субклинического ПОМ при длительном анамнезе МАГ и ее более высокий уровень по сравнению с АГ [4, 10].

Методы машинного обучения относятся к основным технологиям искусственного интеллекта, роль которых в клинической медицине и здравоохранении постоянно возрастает [14]. За последнее десятилетие для прогнозирования развития и исходов ССО использовались различные технологии машинного обучения: метод опорных векторов, дерево решений, СЛ, адаптивный бустинг, наивный байесовский классификатор, ИНС и др. [15, 16]. Точность прогнозирования в этих случаях зависела от методов моделирования, набора исходных данных, качества предикторов и гипотез. В настоящей работе выбор СЛ и ИНС для прогнозирования ПОМ базировался на результатах ранее проведенных исследований, в которых была показана приемлемая точность этих методов в различных областях клинической кардиологии [12]. Высокое качество отбора предикторов, участвующих в построении моделей, в нашем исследовании обеспечивалось многоступенчатой процедурой выделения базового (возраст больных) и дополнительных (показатели СМАД) предикторов, а также результатами анализа ОШ. Так, максимальные значения ОШ гломерулярной гипер- и гипофильтрации при ИСМАГ и ИДМАГ ассоциировались с уровнем ПАД, использование которого в качестве предиктора позволило значительно повысить точность моделирования. Аналогичные подходы были использованы в моделях прогнозирования ПОМ другой локализации. Высокая точность разработанных моделей СЛ и ИНС гарантировалась процедурой кросс-валидации на тестовой выборке, в результате которой были отобраны только их варианты с СООА <15%.

Таким образом, применение современных технологий машинного обучения позволяет оптимизировать стратификацию риска у больных с различными клиническими вариантами АГ и разрабатывать на этой основе программы ее персонализированной профилактики и терапии.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 18-29-03131 и 19-29-01077.

Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Статья поступила 25.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Vetrova O.O., Karpov R.S. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–8. [Russian: Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92-8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98
2. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked Hypertension: A Review. Hypertension Research. 2007;30(6):479–88. DOI: 10.1291/hypres.30.479
3. Booth JN, Muntner P, Diaz KM, Viera AJ, Bello NA, Schwartz JE et al. Evaluation of Criteria to Detect Masked Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2016;18(11):1086–94. DOI: 10.1111/jch.12830
4. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. Journal of Human Hypertension. 2014;28(9):521–8. DOI: 10.1038/jhh.2014.9
5. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.007
6. Hänninen M-RA, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesäniemi YA, Kähönen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the gen-

eral population: the Finn-Home study. Journal of Hypertension. 2013;31(6):1136–43. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc
7. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Stellos K, Tsouma I et al. Association of Isolated Systolic, Isolated Diastolic, and Systolic-Diastolic Masked Hypertension With Carotid Artery Intima-Media Thickness. The Journal of Clinical Hypertension. 2015;17(1):22–6. DOI: 10.1111/jch.12430
8. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C et al. Association of Masked Hypertension and Left Ventricular Remodeling With the Hypertensive Response to Exercise. American Journal of Hypertension. 2011;24(8):898–903. DOI: 10.1038/ajh.2011.75
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. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskii S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A. Yu., Ryabova T.R. et al. Blood pressure variability as a factor in the-best cardioprotective efficacy of renal denervation. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2018;33(2):9–15. [Russian: Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2018;33(2):9-15]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15
11. McInnes L, Healy J, Saul N, Großberger L. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. Journal of Open Source Software. 2018;3(29):861. DOI: 10.21105/joss.00861
12. Campello RJGB, Moulavi D, Sander J. Density-Based Clustering Based on Hierarchical Density Estimates. In: Advances in Knowledge Discovery and Data Mining. Series Title: Lecture Notes in Computer Science. Pei J, Tseng VS, Cao L, Motoda H, Xu G, editors -Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. - P. 160-172. DOI: 10.1007/978-3-642-37456-2_14
13. Günther F, Fritsch S. neuralnet: Training of Neural Networks. The R Journal. 2010;2(1):30–8. DOI: 10.32614/RJ-2010-006
14. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(21):2657–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.571
15. Motwani M, Dey D, Berman DS, Germano G, Achenbach S, Al-Mallah MH et al. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. European Heart Journal. 2016;38(7):500–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw188
16. Guidi G, Pettenati MC, Melillo P, Iadanza E. A Machine Learning System to Improve Heart Failure Patient Assistance. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics. 2014;18(6):1750–6. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2337752

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n883

Зафираки В. К.[1], Скалецкий К. В.[2], Намитоков А. М.[2],
Шульженко Л. В.[1,2], Космачева Е. Д.[1,2], Першуков И. В.[3,4]

[1] ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

[2] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

[3] Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

[4] ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия

Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

Цель Выявить независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и построить математическую модель для предсказания прогноза.

Материалы и методы Дизайн: проспективное когортное исследование. В исследование были включены 254 больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ после выполнения ЧКВ (у 119 ЧКВ – по поводу острого коронарного синдрома, у 135 – плановое ЧКВ). Длительность наблюдения – до 36 мес. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт либо повторную незапланированную реваскуляризацию миокарда. Для выявления предикторов комбинированной конечной точки и построения математической модели применяли регрессию Кокса с пошаговым включением переменных.

Результаты Выявлены следующие независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: количество стенозов основных ветвей коронарных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации, возраст, дистанция, пройденная в тесте шестиминутной ходьбы, фенотип ХОБЛ с частыми обострениями (ЧОБ), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ). Построенная на основе регрессии Кокса математическая модель для предсказания серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеет чувствительность 75% и специфичность 81%.

Заключение Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ в отдаленный период после проведения ЧКВ зависит не только от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, но и от таких характеристик самой ХОБЛ, как фенотип с ЧОБ, а также ФОЕ, характеризующей легочную гиперинфляцию. Для оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после выполнения ЧКВ у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ может применяться предложенная математическая модель на основе регрессии Кокса.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца; чрескожные коронарные вмешательства; хроническая обструктивная болезнь легких; серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; независимые предикторы; математическая модель

Для цитирования Zafiraki V.K., Skaletsky K.V., Namitokov A.M., Shulzhenko L.V., Kosmacheva E.D., Pershukov I.V. Prediction of long-term adverse cardiovascular events after percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiia. 2020;60(5):115–122. [Russian: Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Шульженко Л.В., Космачева Е.Д., Першуков И.В. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2020;60(5):115–122]

Автор для переписки Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Изучение влияния коморбидных заболеваний на отдаленный прогноз при острых и хронических коронарных синдромах на сегодняшний день представляет собой одно из самых востребованных направлений клинической медицины, которое имеет непосредственный выход в клиническую практику.

Такие частые сочетания коморбидных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД), ИБС и хроническая болезнь почек (ХБП), ИБС и артериальная гипертензия (АГ) к настоящему времени достаточно изучены, в том числе в прогностическом аспекте. Поэтому перечисленные заболевания включены в математические модели для расчета сердечно-сосудистых рисков, а вопросы ведения коронарных больных с коморбидной патологией выделены в специальные разделы Европейских рекомендаций по острым и хроническим коронарным синдромам [1, 2]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается распространенным заболеванием, роль которого достаточно редко учитывают в проспективных исследованиях по изучению сердечно-сосудистого прогноза из-за методических особенностей, свойственных большинству таких исследований: для верификации диагноза ХОБЛ спирография почти не используется, поэтому случаи субклинической ХОБЛ обычно остаются не диагностированными.

В связи с этим нерешенной задачей остается измерение вклада ХОБЛ в долгосрочный прогноз у пациентов с ИБС, в том числе после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). К настоящему времени существуют две прогностические модели для оценки сердечно-сосудистого риска, которые учитывают ХОБЛ (без дополнительных уточнений) в качестве переменной-предиктора: шкала SYNTAXSCOREII, учитывающая только общую смертность и создававшаяся для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (КА), и шкала ACSrisk, созданная для прогнозирования риска смерти после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) в течение ближайших двух лет [3, 4].

Распространенность ХОБЛ в общей популяции практически не уступает в этом отношении ни СД, ни ХБП, а частая коморбидность ХОБЛ и ИБС свидетельствует о наличии общих звеньев патогенеза [5–7]. Однако на сегодняшний день существует гораздо меньше публикаций, в которых изучалось бы влияние ХОБЛ на прогноз при острых и хронических формах ИБС, чем для СД и ХБП. Тем более это верно по отношению к больным ИБС в условиях применения современных технологий эндоваскулярного лечения коронарного атеросклероза с клиническими проявлениями. В современную эпоху ЧКВ занимает ведущее место как метод реваскуляризации миокарда (РМ), а частота выполнения ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ) в развитых странах соотносится в диапазоне от 2:1 до 6:1. Есть основания полагать, что такая тенденция к увеличению относительной доли ЧКВ в лечении ИБС будет в дальнейшем нарастать. Одной из основных задач при проведении ЧКВ является обеспечение хороших долгосрочных результатов, поскольку долгое время главным недостатком эндоваскулярного лечения оставалась высокая частота рецидивирования стенокардии напряжения за счет развития рестеноза стента. В настоящее время в связи с появлением стентов с лекарственным покрытием нового поколения эта проблема была в существенной мере решена. Тем не менее, устранение локального стеноза КА путем имплантации коронарного стента не решает всех проблем, предопределяющих принадлежность больных ИБС к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, поэтому актуальной задачей представляется поиск предикторов, ассоциированных с ухудшением отдаленного сердечно-сосудистого прогноза после успешно выполненного ЧКВ.

Цель исследования: выявить независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ и построить математическую модель для оценки вероятности наступления этих событий.

Материалы и методы

На основании приведенных ниже критериев включения и исключения проводили отбор пациентов с острыми и хроническими формами ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Включение пациентов проводили в 2012–2014 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» (ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1»).

Критерии включения: подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; возраст ≥40 лет; наличие любого из следующих диагнозов: «острый ИМ», «нестабильная стенокардия», либо «стабильная стенокардия напряжения», подтвержденная результатами нагрузочного тестирования; ЧКВ с имплантацией коронарных стентов во время текущей госпитализации; анамнез длительного курения (≥10 пачка-лет) и статус активного курильщика на момент включения, либо прекращение курения не более чем за 1 год до момента включения в исследование; диагноз ХОБЛ, установленный в соответствии с критериями GOLD 2011 г. [8].

Критерии исключения: РМ в анамнезе; клапанные пороки сердца при наличии показаний к хирургической коррекции; фракция выброса левого желудочка <35% к моменту окончания 1 недели после выполненной РМ; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м^2, рассчитанная по формуле CKD-EPI; резистентная артериальная

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1020

гипертензия; патология нижних конечностей, не позволяющая выполнить нагрузочный тест; болезни легких, кроме ХОБЛ; диффузные заболевания соединительной ткани; онкологические заболевания; осложнения при проведении ЧКВ (диссекция, перфорация или разрыв КА, а также феномен «no-reflow»).

Для выявления бронхиальной обструкции всем пациентам выполняли спирографию в соответствии с рекомендациями американского торакального общества (2005) с помощью спирографа «SpirovitSP-1» фирмы «Schiller» (Швейцария). При стабильной стенокардии напряжения спирографию выполняли до операции ЧКВ, после ОКС на 7–9-е сутки от момента госпитализации. При наличии бронхиальной обструкции проводили бронходилатационную пробу с 400 мг сальбутамола, доставляемого через дозированный аэрозольный ингалятор. Диагноз ХОБЛ устанавливали согласно спирографическим критериям GOLD (2011), в соответствии с которыми соотношение объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) через 15–30 мин. после ингаляции сальбутамола должно быть менее 0,70. Степень тяжести ХОБЛ определяли по значениям $ОФВ_1$ в процентах от должных. По результатам спирографии с бронходилатационным тестом ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии была диагностирована у 261 пациента, из которых у 7 в дальнейшем произошли осложнения плановых ЧКВ из числа описанных в критериях исключения. Всем больным с диагностированной ХОБЛ при помощи бодиплетизмографии с применением бодикамер V6200 Autobox (SensorMedics, США), либо MasterScreenBody (ErichJaeger, Германия) проводили определение статических легочных объемов и емкостей (общей емкости легких (ОЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ) и др.). Количество обострений ХОБЛ за год, предшествующий включению в исследование, оценивали согласно определению обострения, изложенному в редакции GOLD 2011 г. [8]. Принадлежность к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями (ЧОБ) констатировали в тех случаях, когда количество обострений за год было не менее двух.

Коронароангиографию (КАГ) выполняли на ангиографической установке AXIOM (Siemens, Германия), в соответствии со стандартной методикой M. Judkins и M. Sones. Проводили посегментный анализ атеросклеротических поражений. Подсчитывали общее количество стенозов КА, гемодинамически значимых стенозов (не менее 50% диаметра сосуда), стенозов основных ветвей КА и гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Расчет количества баллов по шкале SYNTAX проводили с помощью онлайн-калькулятора (http://www.syntaxscore.com).

Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппаратах «Siemens» (Германия) и «Sonos-7500» (Нидерланды) в М-режиме, В-режиме и допплеровском режиме. Фракцию выброса левого желудочка измеряли по методу Simpson.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измеряли при помощи ультразвукового аппарата «Sonos-7500» компании Philips (Нидерланды) и пневмоманжеты с манометром. Перед выпиской из стационара проводили тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) по общепринятой методике [9].

Все лабораторные исследования в рамках настоящей работы, кроме определения С-реактивного белка (СРБ), выполнялись в рутинном порядке при поступлении больных в ГБУЗ «НИИ–ККБ№ 1» с ОКС или для проведения планового ЧКВ и включали ряд показателей, среди которых измерение концентрации глюкозы, креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокой плотности, трансаминаз, билирубина, тропонина I. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI при помощи онлайн-калькулятора (http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr). Определение концентрации СРБ в плазме крови проводили вне обострения ХОБЛ (у пациентов после ОКС – через 1 месяц после выписки из клиники, при хронической ИБС – до проведения ЧКВ) методом высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Медикаментозная терапия, включающая статины и антиагреганты, по показаниям – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), а также β-адреноблокаторы была назначена всем участникам исследования. Медикаментозная терапия ХОБЛ назначалась пульмонологом в соответствии с рекомендациями, изложенными в GOLD.

Наблюдение за пациентами включало телефонные контакты в среднем 1 раз в три месяца со стандартными вопросами, призванными предварительно оценить наступление запланированных для регистрации клинических исходов, статус курения и комплаентность в отношении принимаемых лекарственных препаратов, а также повторные визиты в клинику через 1 месяц (для больных после ОКС), 1 год (для всех) и в конце исследования. На внеплановые визиты пациентов приглашали при наступлении регистрируемого клинического исхода для его клинико-инструментального подтверждения. Учитывали частоту наступления и время до наступления комбинированной конечной точки, включающей следующие клинические исходы: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, плановая РМ (ЧКВ и/или КШ).

Статистический анализ был выполнен при помощи пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика при нормальном распределении значений переменных представлена в виде среднего ариф-

метического M и стандартного отклонения SD, при ином виде распределения– в виде медианы Me и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для выявления предикторов наступления комбинированной конечной точки и построения прогностической модели применяли регрессию Кокса с пошаговым включением переменных при уровне значимости 0,1.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице 1. Из включенных в исследование 254 человек у 119 (47%) ЧКВ было выполнено по поводу ОКС и у 135 (53%) – при хронической ИБС. Среднее количество стентов составляло соответственно 1,14 и 1,4. Стенты с лекарственным покрытием были имплантированы у 26% пациентов. В полученной выборке основную массу составляли пациенты с невысоким числом баллов по шкале SYNTAX, что может объясняться предпочтительным выполнением КШ при тяжелом поражении коронарного русла, и что делало невозможным включение таких пациентов в данное исследование.

Показатели функции внешнего дыхания всех больных приведены в таблице 2. Как и в общей популяции, в данной выборке преобладали больные с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, поскольку включали всех последовательно выявленных больных ХОБЛ, удовлетворявших критериям включения. По-видимому, в связи с этим относительная доля больных с анамнезом ЧОБ ХОБЛ была невелика – 21%.

СРБ в крови у больных из верхнего квартиля по этому показателю был выше 3 мг/л, то есть более четверти пациентов имели уровень СРБ выше той отрезной точки, которая теперь рассматривается как дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска [10].

Через 12 мес. после выписки из клиники статины принимали 64,6% пациентов, двойную антитромбоцитарную терапию (после имплантации стента с лекарственным покрытием) – 91,7%, иАПФ или АРА II – 70,1%, β-адреноблокаторы – 52%, препараты для терапии ХОБЛ – 53,5%.

Максимальная длительность наблюдения составляла 36 мес., медиана – 20 мес. В ряде случаев у одного и того же больного за время наблюдения было зарегистрировано более одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, поэтому относительная частота комбинированной конечной точки не равна сумме относительных частот ее слагаемых. При сравнении частоты отдельных событий между пациентами после плановых ЧКВ и теми, кому ЧКВ было выполнено по поводу ОКС, не было обнаружено статистически значимых различий ни по одному из событий (табл. 3). Среди слагаемых комбинированной конечной точки самым частым сердечно-сосудистым событием оказалась повторная незапланиро-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на момент включения

Показатель		n=254
Возраст, лет (M±SD)		59,4±7,7
Мужчины, n (%)		242 (95,3%)
АГ, n (%)		186 (73,2%)
Анамнез ИМ, n (%)		99 (40,0%)
СД, n (%)		46 (18,1%)
Частые обострения ХОБЛ, n (%)		54 (21,3%)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)		47 (18,5%)
ОХС, ммоль/л (M±SD)		5,2±1,5
ХС ЛПНП, ммоль/л (M±SD)		3,44±1,14
ХС ЛПВП, ммоль/л (M±SD)		1,07±0,25
СРБ, мг/л		2,33 [1,58; 3,36]
ФВ ЛЖ, %	**>50%, n (%)**	168 (66,1%)
	36–50%, n (%)	86 (33,9%)
Дистанция ТШХ, (Me [Q1; Q3])		362 [303; 416]
ЛПИ (Me [Q1; Q3])		0,93 [0,87; 1,01]
Баллы SYNTAX, (Me [Q1; Q3])		12 [9; 16]
Коронарные стенозы, всего, (Me [Q1; Q3])		5 [4; 6]
Гемодинамически значимые стенозы, всего, (Me [Q1; Q3])		3 [2; 3]
Стенозы основных ветвей КА, (Me [Q1; Q3])		4 [3; 4]
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА, (Me [Q1; Q3])		2 [1; 3]

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КА – коронарные ар терии.

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания

Показатель, % от должного (Me [Q1; Q3])		n=254
ОЕЛ		103 [99; 108]
ЖЕЛ		94 [82; 103]
ООЛ		123 [101; 158]
Евд		95 [81; 103]
ФОЕ		114 [101; 131]
$ОФВ_1$		72 [49; 87]
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	I	110 (43,3)
	II	79 (31,1)
	III	47 (18,5)
	IV	18 (7,1)

ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; Евд – емкость вдоха; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1020

Таблица 3. Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ у больных острыми и хроническими формами ИБС в сочетании с ХОБЛ

Сердечно-сосудистые исходы, n (%)	ОКС и ХОБЛ, n (%), n=119	ХИБС и ХОБЛ, n (%), n=135	p	Всего , n=254
Сердечно-сосудистая смерть	5 (4,2)	8 (5,9)	0,74	13 (5,1)
ИМ	10 (8,4)	10 (7,4)	0,95	20 (7,9)
Инсульт	5 (4,2)	3 (2,2)	0,59	8 (3,2)
КШ	6 (5,0)	9 (6,7)	0,78	15 (5,9)
Повторное ЧКВ	18 (15,1)	24 (17,8)	0,69	42 (16,5)
Повторная РМ (ЧКВ или КШ)	23 (19,3)	31 (23,0)	0,58	54 (21,3)
Комбинированная конечная точка	40 (33,6)	45 (33,3)	0,93	85 (33,5)

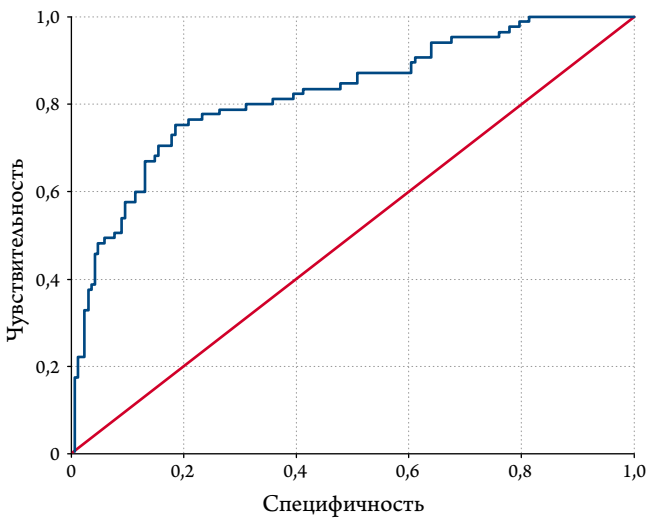
ОКС – острый коронарный синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; РМ – реваскуляризация миокарда.

Таблица 4. Переменные-предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ

Предиктор	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	Exp (B)	Границы 95% ДИ для Exp (B)	
						Нижняя	Верхняя
X1. Возраст	0,045	0,017	6,770	0,009	1,047	1,011	1,083
X2. Стенозы	0,487	0,133	13,344	<0,001	1,628	1,253	2,114
X3. СКФ	–0,028	0,008	11,862	0,001	0,972	0,957	0,988
X4. ТШХ	–0,004	0,001	8,781	0,003	0,996	0,993	0,999
X5. ЛПИ	–3,106	0,870	12,763	<0,001	0,045	0,008	0,246
X6. ФОЕ	0,012	0,006	3,851	0,050	1,012	1,000	1,025
X7. ЧОБ	0,631	0,241	6,838	0,009	1,880	1,171	3,018

B – коэффициент уравнения регрессии; Станд. ошибка – стандартная ошибка;
Exp (B) – экспонента B; ДИ – доверительный интервал; ЧОБ – ХОБЛ с частыми обострениями.

Рисунок 1. ROC-кривая для значений функции риска



ванная РМ, не связанная с ОКС (у 21,3% больных за время наблюдения).

С помощью алгоритма пошагового включения переменных из числа переменных-кандидатов (среди них – возраст, количество коронарных стенозов, количество стенозов основных ветвей КА, число баллов по шкале SYNTAX, СД, СКФ, ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ, $ОФВ_1$, дистанция ТШХ, СРБ, анамнез ЧОБ ХОБЛ и др.) программой SPSS20.0 отобраны 7 переменных, вошедших в регрессионную модель Кокса при уровне значимости <0,1 (табл. 4).

Значение χ^2 для всей модели составило 82,6, число степеней свободы 7; p<0,0001. Наибольший вклад внесла переменная «стенозы основных ветвей КА» (Wald=13,3 при p<0,001), наименьший – ФОЕ (Wald=3,9 при p=0,05). Вклад переменных в модель отражен в таблице 4. В основе регрессионной модели Кокса лежит уравнение, связывающее независимые переменные-предикторы и зависимую переменную – функцию риска. Формула, связывающая семь выявленных переменных-предикторов и значение функции риска, выглядит следующим образом:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0{,}045 \times \text{Возраст} + 0{,}487 \times \text{Стенозы} - 0{,}028 \times \text{СКФ} - 0{,}004 \times \text{ТШХ} - 3{,}11 \times \text{ЛПИ} + 0{,}012 \times \text{ФОЕ} + 0{,}631 \times \text{ЧОБ}).$$

ROC-кривая для полученной модели представлена на рисунке 1. При превышении порогового значения функции риска, равного 0,501, можно прогнозировать неблагоприятный исход (чувствительность 82,4%, специфичность 60,0%) при уровне значимости p<0,001 (табл. 5). Однако при данном пороговом значении имеет место высокая

Таблица 5. Операционные характеристики полученной регрессионной модели на основе оценки функции риска

Показатель	AUC±SE (95%-й ДИ)	p	Пороговое значение функции риска	Чувствительность (Sen) и специфичность (Spec)	
				Sen (%)	Spec (%)
Функция риска	0,823 ± 0,029 (0,767–0,880)	<0,001	0,501; 0,787	82,4; 75,3	60; 81,4

AUC – площадь под кривой; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

чувствительность при умеренной специфичности. Это увеличивает вероятность ошибки, связанной с завышением риска при прогнозировании неблагоприятных событий. Если повысить отрезную точку до значения функции риска 0,787, то специфичность модели возрастет до 81,4% при сохранении хорошей чувствительности – 75,3%, что представляется оптимальным при прогнозирования неблагоприятных исходов. При этом суждение о развитии неблагоприятного сердечно-сосудистого события в сроки до 3 лет после выполнения ЧКВ будет обоснованным при значениях функции риска $h_i(t) \geq 0{,}787$.

На основании построенной математической модели была создана и получила свидетельство о государственной регистрации компьютерная программа [11], позволяющая оценивать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ. Программа позволяет, введя значения исходных параметров, которыми служат вышеописанные предикторы неблагоприятного прогноза, отнести пациента к одной из двух категорий: с высокой вероятностью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ и с низкой вероятностью.

Обсуждение

Существуют многочисленные математические модели, многие из которых реализованы в виде клинических шкал для оценки прогноза у коронарных больных, куда в качестве предикторов входят в разных комбинациях возраст, креатинин/СКФ, ЛПИ, дистанция ТШХ, различные характеристики поражения коронарного русла, а также сама ХОБЛ – но лишь как бинарная переменная [3, 4, 12–14].

Среди идентифицированных нами факторов риска наиболее весомый вклад в прогностическую модель внесла переменная «стенозы основных ветвей КА». В качестве интерпретации этого факта можно предложить следующие соображения. Среди неблагоприятных отдаленных исходов в нашем исследовании наибольшую частоту имели случаи повторной незапланированной РМ, которая, если только она не связана с развитием ОКС, проводится лишь в случае отчетливого клинического ухудшения течения хронической ИБС, в основе которого обычно лежит развитие гемодинамически значимых стенозов в основных КА. Дать начало такому стенозу, создающему клинически значимое препятствие кровотоку, может даже сравнительно небольшая бляшка, размеры которой с течением времени могут увеличиться [15, 16]. Расположенные в ветвях второго порядка стенозы, даже в том случае, если они гемодинамически значимые, редко становятся основанием для проведения РМ. С другой стороны, разрыв небольшой бляшки, локализующейся в одной из основных КА, будет иметь весьма серьезные последствия в виде ИМ или нестабильной стенокардии, то есть приведет к одному из регистрировавшихся в нашем исследовании исходов, а тромбоз какой-либо из ветвей второго порядка с существенно меньшей вероятностью приведет к клинически значимому событию [17, 18]. В то же время сумма баллов по шкале SYNTAX при многомерном анализе оказалась не столь значимой для прогноза переменной. Во-первых, обе переменные (суммарное количество коронарных стенозов и количество баллов SYNTAX) сильно коррелировали между собой, что значительно снижает вероятность одновременного их включения в многомерную регрессионную модель. Во-вторых, шкала SYNTAX создавалась преимущественно для принятия решения о способе выполнения РМ [19] и не учитывает гемодинамически незначимые стенозы, которые тем не менее могут играть прогностическую роль. В-третьих, имеющие наиболее неблагоприятный прогноз больные с высоким числом баллов SYNTAX имели небольшие шансы попасть в наше исследование, поскольку у них в подавляющем большинстве случаев выполняли КШ. Таким образом, если шкала SYNTAX способствует выбору наилучшей стратегии РМ, то суммарное количество стенозов основных ветвей КА у больных с сопутствующей ХОБЛ при использовании многомерного статистического анализа после учета влияния других переменных оказывается более тесно связанным с вероятностью наступления отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Другая переменная-предиктор, связанная с наличием атеросклероза – ЛПИ. ЛПИ при его значениях менее 0,90 рассматривается как надежный маркер атеросклероза периферических артерий и связан с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также больших коронарных событий [20]. Поскольку в нашем исследовании все включенные в него больные страдали ИБС, снижение ЛПИ фактически означало наличие у них мультифокального атеросклероза, который в крупном исследовании PEGASUS-TIMI54 был связан с двукратным увеличением

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1020

риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21].

Дистанция, пройденная в ТШХ, является предиктором неблагоприятных исходов при хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии и ХОБЛ [22–24]. Опубликованы работы, в которых дистанция ТШХ была предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС [25, 26]. Дистанция ТШХ испытывает влияние многих факторов: возраста, полноты РМ, тяжести периферического атеросклероза, ожирения, сердечной недостаточности, анемии и другой коморбидной патологии, сохраняя, тем не менее, свой независимый прогностический вклад. Значительное снижение дистанции ТШХ не только отражает низкие функциональные способности пациента, но и проявляет себя как неблагоприятный прогностический фактор для сердечно-сосудистых событий.

Снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 – известный фактор риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [27, 28]. ХБП связана с повышенными уровнями маркеров воспаления и активаторов кальцификации, что приводит к повреждению эндотелия и сосудистой стенки и может лежать в основе прогрессирования атеросклероза даже после учета традиционных факторов риска [29]. Поражение почек чаще всего является результатом таких заболеваний, как АГ, системный атеросклероз, СД, однако недавно появились также данные, указывающие на связь между ХОБЛ и поражением почек [30]. В роли факторов, вызывающих повреждение почек при ХОБЛ, рассматриваются гипоксемия, гиперкапния, системное воспаление, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Важной находкой представляется обнаруженное влияние на сердечно-сосудистый прогноз таких переменных-предикторов, которые традиционно рассматриваются в контексте прогнозирования пульмонологических осложнений, а не сердечно-сосудистых событий – ХОБЛ с частыми обострениями, а также ФОЕ – показатель, характеризующий легочную гиперинфляцию. Можно полагать, что реализация неблагоприятного прогностического потенциала обострений ХОБЛ, тем более при наличии фенотипа ХОБЛ с ЧОБ, особенно характерна для больных с множественными бляшками в КА. У таких больных потенциально опасными могут оказаться даже небольшие по размеру бляшки, не представляющие интереса для интервенционных кардиологов и кардиохирургов, так как каждое обострение ХОБЛ создает дополнительные риски дестабилизации таких бляшек [31–34]. Все механизмы повреждения и изъязвления атеросклеротической бляшки оказываются задействованными во время обострения ХОБЛ – состояния, приводящего, в числе прочих изменений, к протромботическим сдвигам в системе гемостаза [35, 36].

Заключение

Установлены следующие независимые предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ: количество стенозов основных ветвей КА, ЛПИ, СКФ, возраст, дистанция ТШХ, фенотип ХОБЛ с ЧОБ, ФОЕ. Для оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после выполнения ЧКВ у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ целесообразно применять предложенную математическую модель на основе регрессии Кокса, обладающую хорошими операционными характеристиками (чувствительность 75%, специфичность 81%).

Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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
3. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. The Lancet. 2013;381(9867):639–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7
4. Pocock SJ, Huo Y, Van de Werf F, Newsome S, Chin CT, Vega AM et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2019;8(8):727–37. DOI: 10.1177/2048872617719638
5. Rycroft C, Heyes, Lanza, Karin. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012;7:457–94. DOI: 10.2147/COPD.S32330
6. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2015;29(2):147–57. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y
7. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(17):2166–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Sum-

mary. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;187(4):347–65. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP
9. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. BMC Pulmonary Medicine. 2010;10(1):31. DOI: 10.1186/1471-2466-10-31
10. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Akkerhuis KM, Kardys I, de Boer SPM et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). The American Journal of Cardiology. 2014;114(10):1497–503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013
11. Zafiraki V.K., Pelipenko E.Yu. Program for predicting adverse cardiovascular events in the long-term period after percutaneous coronary interventions in patients with ischemic heart disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease. Reg. number 2018613279. 2018. [Russian: Зафираки В.К., Пелипенко Е.Ю. Программа для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких. Регистрационный номер: 2018613279. Номер заявки: 2018610773. 2018. Доступно на: https://patentinform.ru/programs/reg-2018613279.html]
12. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 1999;16(1):9–13. DOI: 10.1016/S1010-7940(99)00134-7
13. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV et al. Contemporary Mortality Risk Prediction for Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(18):1923–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.005
14. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
15. Sloop G, Weidman JJ, St. Cyr JA. Atherothrombosis is a Thrombotic, not Inflammatory Disease. Cureus. 2017;9(12):e1909. DOI: 10.7759/cureus.1909
16. Sloop GD, Weidman JJ, Shecterle LM, St. Cyr JA. The Interplay of Aging, Aortic Stiffness and Blood Viscosity in Atherogenesis: Sloop GD et al. Hemorheologic hemodynamic atherogenesis. Journal of Cardiology and Therapy. 2015;2(4):350–4. DOI: 10.17554/j.issn.2309-6861.2015.02.77
17. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(22):2467–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.069
18. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(8):C13–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
19. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. The Lancet. 2013;381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
20. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
21. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PhG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
22. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2001;88(9):987–93. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01975-0
23. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. Respiratory Medicine. 2010;104(11):1588–607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003
24. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. European Respiratory Journal. 2004;23(1):28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603
25. Beatty AL, Schiller NB, Whooley MA. Six-Minute Walk Test as a Prognostic Tool in Stable Coronary Heart Disease: Data from the Heart and Soul Study. Archives of Internal Medicine. 2012;172(14):1096–102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198
26. Hassan AKM, Dimitry SR, Agban GW. Can Exercise Capacity Assessed by the 6 Minute Walk Test Predict the Development of Major Adverse Cardiac Events in Patients with STEMI after Fibrinolysis? PLoS ONE. 2014;9(6):e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035
27. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study. The American Journal of Cardiology. 2007;99(3):393–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.042
28. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. The Lancet. 2012;380(9854):1649–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0
29. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. Circulation. 2007;116(1):85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
30. Fedeli U, De Giorgi A, Gennaro N, Ferroni E, Gallerani M, Mikhailidis DP et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017;12:443–50. DOI: 10.2147/COPD.S119390
31. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029
32. Reilev M, Pottegård A, Lykkegaard J, Søndergaard J, Ingebrigtsen TS, Hallas J. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. Respirology. 2019;24(12):1183–90. DOI: 10.1111/resp.13620
33. Jurczak I, Jurczak K. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for coronary heart disease. Polski Merkuriusz Lekarski. 2015;38(223):39–41. PMID: 25763587
34. Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Exacerbations. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(8):626–34. DOI: 10.1513/pats.200706-071TH
35. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? Thorax. 2014;69(7):609–15. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996
36. Undas A, Jankowski M, Kaczmarek P, Sladek K, Brummel-Ziedins K. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: Dependence on plasma factor composition. Thrombosis Research. 2011;128(4):e24–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.05.004

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1020

Hicaz Zencirkiran Agus[1], Banu Sahin Yildiz[2], Serkan Kahraman[1], Kubra Kalkan[3], Nazire Baskurt Aladag[2], MustafaYildiz [1]

[1] Istanbul Sağlık Bilimleri Univercity Mehmet Akif Ersoy Cardiology and Cardiovascular Surgery Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

[2] Kartal Lutfi Kirdar Training and Research Hospital,Internal Medicine, Turkey

[3] Trakya Univercity, Rheumatology Department, Turkey

Increased Arterial Stiffness Measured By Carotid Femoral (Aortic) Pulse Wave Velocity In Patients with Inactive Behçet's Disease

Introduction	Behçet's disease (BD) is a chronic, multisystemic disease characterised by vascular involvement. Acute and chronic inflammatory processes associated with BD may cause endothelial dysfunction, which can then lead to a subsequent increase of arterial stiffness and altered pressure wave reflections. The aim of this study was to evaluate the pulse wave velocity (PWV) measurements in patients with inactive BD and control subjects.
Methods	We studied 50 patients with inactive BD and 49 healthy control subjects without known cardiovascular disease. Carotid-femoral PWV was determined in all subjects by the same expert research clinician using Complior device (Colson, Paris, France).
Results	Mean disease duration was 3.23±2.31 years. Patients with BD (mean age 36.04±9.94 years) had significantly higher PWV levels compared to controls (9.57±1.88 vs. 8.47±1.13 m/s; p=0,003). PWV was found to be positively correlated with age, systolic, diastolic, mean blood pressure, waist, and waist/hip ratio.
Conclusion	In our study we demonstrated that patients with BD exhibit significantly increased arterial stiffness assessed by increased carotid-femoral PWV compared to healthy control subjects.

Keywords	Behçet's disease, arterial compliance, pulse wave velocity, arterial stiffness
For Citation	Hicaz Zencirkiran Agus, Banu Sahin Yildiz, Serkan Kahraman, Kubra Kalkan, Nazire Baskurt Aladag, MustafaYildiz. Increased Arterial Stiffness Measured By Carotid-Femoral (Aortic) Pulse Wave Velocity In Patients with Inactive Behçet's Disease. Kardiologiia. 2020;60(5):123–127. [Russian: Hicaz Zencirkiran Agus, Banu Sahin Yildiz, Serkan Kahraman, Kubra Kalkan, Nazire Baskurt Aladag, MustafaYildiz. Повышение артериальной жесткости у пациентов с субклинической формой болезни Бехчета на основании оценки каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны. Кардиология. 2020;60(5):123–127]

Corresponding author	Hicaz Zencirkiran Agus. E-mail: hicazincir@yahoo.com

Introduction

Behçet's disease (BD) is a systemic disease characterized by recurrent oral aphthae followed by genital ulcers, arthritis, variable skin and ocular lesions, gastrointestinal and central nervous system involvement and also vascular disease [1, 2]. Vascular involvement or disease, a term used to indicate the involvement of small to large vessels (predominantly of veins), is observed in ranging from 7 to 29% of patients [3]. Acute and chronic inflammatory processes associated with BD may cause endothelial dysfunction, which can then lead to a subsequent increase of arterial stiffness, vascular damage and altered pressure wave reflections [4, 5]. The histopathology results from studies indicate that there is fibrous thickening in all layers of the vessel wall, with focal aneurysmal dilatation and thick thrombus formation over the aneurysms. Vessel wall membrane is infiltrated by lymphocytes, monocytes, and neuthrophils [6].

Reduced arterial elasticity and increased arterial stiffness occur as results of endothelial injury and dysfunction due to the effects of ageing, hypertension, and other cardiovascular risk factors. Acute and chronic inflammation have been associated with endothelial dysfunction, altered pressure wave reflection and decreased arterial compliance that may lead to increased central blood pressures (BP) even in the absence of increased peripheral BP. Arterial stiffness is a reliable predictor of subsequent cardiovascular mortality and vascular damage which can be assessed by noninvasive pulse wave velocity (PWV) measurements [7]. PWV estimates central systolic-diastolic pressure and determines the influence of pulse wave reflection on the central pressure waveform. The pressure wave contour in any artery is the summation of the forward transmission of the cardiac pressure impulse and a backward reflection generated by the peripheral vascular system at the interface between the large arteries and resistance ves-

sels [8]. Carotid-femoral (aortic) PWV is a technique according to which large artery elasticity is measured from analysis of the peripheral arterial waveform [7], in patients with chronic inflammatory conditions such as vasculitis. The main propose of the present study is to evaluate the arterial compliance by PWV in patients with BD.

Patients and Methods

This study included 50 patients with BD (40 male) diagnosed according to the International Study Group for BD [9] and 49 healthy subjects (31 male).

All of the patients were inactive during the investigation. If a patient has no signs of ulcer, erythema nodosum, active neurologic involvement, and gastrointestinal involvement; the patient was accepted as inactive. Exclusion criteria were a previous myocardial infarction, peripheral arterial disease, carotid artery disease, congestive heart failure, renal failure (plasma creatinine >1.5 mg/dL), arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, valvular heart disease, atrial fibrillation, presence of anemia (hematocrit <35%), obesity with body-mass index >35 kg/m^2 and waist-hip ratio ≥1, use of estrogen, progesterone, antihypertensives, antidiabetics, hormone replacement therapy, and lipid lowering drugs. Fifteen patients were using azathioprine, 23 patients were being treated with colchicine, 10 patients were taking corticosteroid, and 2 patients were on interferon therapy. The study was approved by the Local Ethical Committee and all patients gave informed consent.

Pulse wave velocity measurement

Systolic, diastolic, mean BP and pulse pressure were measured at the office, in compliance with European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) guidelines [10].

Mean BP = [systolic BP + 2×diastolic BP]/3

Carotid-femoral PWV was determined in all subjects by the same expert research clinician using Complior device (Colson, Paris, France). Briefly, common carotid artery and femoral artery pressure wave forms were recorded noninvasively using a TY-306 Fukuda pressure sensitive transducer (Fukuda, Tokyo, Japan). When the operator observed a pulse waveform of sufficient quality, the digital register was stopped and then the delay time between the two pressure upstrokes was calculated. It was repeated at least in five different cardiac cycles and the mean value was used for the final distance analysis. The distance traveled by the pulse wave was measured over the body surface as the distance between the two recording sites (D), while the pulse transit time (t) was automatically determined by Complior (Colson) which calculated PWV as:

$$PWV\ (m/s) = distance\ (m)/transit\ time\ (ms).$$

Table 1. Demographic, clinical and hemodynamic characteristics of patients with Behcet's disease and control group

Parameters	Behcet's disease, n=50	Control group, n=49	p
Age, years	35 (18-61)	36 (18-59)	0.391
Female, n (%)	10 (20)	18 (36.7)	0.40
Duration, years	3.23±2.31		
Weight, kg	75.5 (49-93)	75.0 (49-95)	0.833
Height, cm	172 (150-190)	170 (153-184)	0.126
BMI, kg/m^2	24.6 (17.9–36.3)	25.3 (18.7–34.2)	0.588
Waist, cm	85 (64-103)	88 (57-110)	0.249
Hip, cm	97 (80-113)	100 (80-111)	0.081
Waist/hip	0.87 (0.72–1.01)	0.89 (0.66–0.99)	0.298
SBP, mmHg	120 (90-150)	115 (90-135)	0.844
DBP, mmHg	80 (60-100)	70 (60-85)	0.158
MBP. mmHg	93 (73-116)	83.3 (70–101.6)	0.565
Pulse pressure, mmHg	40 (20-70)	40 (20-65)	0.165
Heart rate, bpm	72 (54-108)	72 (60-96)	0.896
Transit time, s	69 (41-112)	71 (57–93.9)	0.090
PWV, m/s	9.09 (5.63–14.55)	8.52 (5.57–11.7)	0.003

BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; MBP – mean blood pressure; PWV – pulse wave velocity; SBP – systolic blood pressure.

The validation and reproducibility of this automatic method have been previously described, with an intra-observer repeatability coefficient of 0.935 [7].

Statistical analysis

Statistics were obtained using the ready-to-use programme of SPSS version 8.0. Data was expressed as n (%) for categorical variables. Pearson chi-square was performed for categorical variable. After fitness to normal distribution analyzed with the Kolmogorov-Smirnov test data were expressed as "median (minimum-maximum)" for abnormal distribution. Pearson's correlation test was performed for correlations between the two parameters. $p<0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

This study consisted of 50 patients with BD and 49 healthy age- and sex-matched subjects. There were no differences in the age, sex ratio, height, weight, other measures known to affect PWV, including BP, heart rate and total cholesterol levels between patients with BD and controls. Mean duration of the disease was 3.23±2.31 years.

The carotid-femoral (aortic) PWV was increased significantly in patients with BD as compared with control group (Table 1). Transit time was non significantly lower in Behçet's patients.

As patients were on anti-inflammatory therapy and were inactive; there were no connection between PWV and clin-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n869

ical manifestations. Correlation analysis was not performed between PWV and these parameters.

Correlation analysis was performed to evaluate the correlation between PWV and clinical variables separately in the control group and in patients with BD. Age, diastolic BP, mean BP, waist, waist/hip ratio and heart rate were found to be correlated with PWV in patients with Behcet's disease group as shown in Table 2, while PWV was not correlated with the duration of the disease. However, PWV was not correlated with any of these variables in control group (Table 2).

Discussion

In our study we aimed to evaluate arterial compliance in patients with BD. Arterial compliance assessed by transit time is decreased in patients with BD compared to healthy controls. However PWV is increased compared to controls. Furthermore, significant correlations between PWV and age, waist, waist/hip, BP were found. In spite of being inactive and using anti-inflammatory drugs patients in our study had higher PWV compared with controls.

Histopathologically BD is mainly characterized by vasculitis, with prominent neutrophil and monocyte infiltration in the perivascular regions with or without fibrin deposition in the vessel wall. Endothelial dysfunction, the initial lesion in atheromatosis, intermittent inflammation, autoimmune mechanisms and drugs are thought to account for the accelerated atherosclerosis in patients with BD [11].

Arterial stiffness can be easily measured in clinical practice by several non-invasive methods. Reference values are available for carotid to femoral pulse wave method, which is currently proposed as the gold standard method to measure arteriosclerosis [12]. Arterial compliance, the inverse of stiffness, describes the ability of the artery to expand and recoil with cardiac systole and diastole [13]. PWV is inversely correlated with arterial elasticity and relative arterial compliance [7].

A number of studies have investigated the effects of the different factors such as age, sex, weight, height, BP, heart rate, and inflammatory markers on PWV [7, 14, 15]. In fact, the most important factor contributing to increased aortic PWV is age, as in our study, because of a decrease in arterial elasticity caused by decrease in elastin fiber, and increase in collagenous material [7]. In addition to the age, PWV also depends on BP level that becomes increased at high BP and decreased at low BP; however, different correlations can be seen [14, 15].

According to the systematic review and meta-analysis that compares the arterial stiffness parameter in subjects diagnosed with BD and normal subjects the PWV, an ideal indicator of arterial stiffness, was increased in patients with BD compared to controls [16]. Arterial stiffness was found to be equally increased in BD when compared to patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus according to the study of Kocabay et al. [17]. Most of the previous studies [3, 18, 19] found an increased PWV in patients with BD, but the results of a study by Kurum et al. [20] didn't find the similar outcome. The discrepancy in the results of that study could be due to smaller sample size and shorter disease duration. Caldas et al. reported that BD patients with systemic involvement had significantly higher PWV levels than those with only mucocutaneous involvement and carotid intima media thickness (cIMT) was similar between BD and controls [18].

Anti-inflammatory agents reduce severity of inflammation in BD. Anti-inflammatory effect of drugs may decrease arterial compliance [21]. Despite using anti-inflammatory agents, patients in our study have higher PWV than

Table 2. Correlation between PWV and clinical variables in patients with Behcet's disease and control group

Parameters	Behcet's disease (n=50)		Control group (n=49)	
	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
Age	0.645	<0.001	0.228	0.115
Weight (kg)	0.071	0.625	0.192	0.185
Height	–0.152	0.291	0.045	0.750
BMI (kg/m2)	0.179	0.214	0.217	0.135
Waist (cm)	0.393	0.005	0.135	0.355
Hip (cm)	0.179	0.213	–0.025	0.864
Waist/hip	0.347	0.013	0.221	0.126
SBP (mmHg)	0.279	0.050	0.118	0.421
DBP (mmHg)	0.376	0.007	0.139	0.339
MBP (mmHg)	0.360	0.010	0.127	0.386
Pulse pressure (mmHg)	–0.042	0.774	0.040	0.783
Heart rate (bpm)	0.315	0.025	–0.174	0.231
Duration (year)	–0.140	0.333	–	–

BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; MBP – mean blood pressure; PWV pulse wave velocity; SBP – systolic blood pressure.

control group. Since these patients were already taking these medications, they were not considered to discontinue the medication.

In addition to PWV other non-invasive modalities have been evaluated. Brachial artery flow-mediated dilatation (FMD), which characterizes endothelial function, is also impaired in BD according to a meta-analysis of Merashli et al. [22]. Study of 30 patients showed that PWV measurement might be more useful than cIMT in determination of vascular damage in BD, especially in early stages of disease [23]. Celik et al. measured the arterial stiffness by calculating the augmentation index (AIx), which was positively correlated with the PWV [24]. In another study it was found that cIMT and coronary artery calcium scores were statistically higher and the ankle-brachial pressure index was lower in BD patients than in the control group [25]. Young-Boum Lee et al. hypothesized that the power of pressure wave analysis would be improved if pulse wave pass lengths were not used and they evaluated the power of aorta-to-arm (carotid – femoral to carotid – radial) pulse wave transition time ratio (PWTTR) in the prediction of patients with cardiovascular disease. PWTTR showed a better prediction of the presence of coronary artery disease and stroke than PWV [26]. A trial performed on healthy people demonstrated that age, systolic BP and BMI were the main determinants of arterial stiffness and compliance, whereas age and systolic or diastolic BP had the strongest association with aortic stiffness and compliance [27]. Another non-invasive method, namely FMD, was less sensitive than PWV for detection of vascular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis [28].

Conclusion

In conclusion, the present study demonstrated that patients with BD exhibit significantly decreased arterial compliance assessed by carotid-femoral (aortic) PWV, compared to healthy control subjects. However, PWV was found to be positively correlated with age, systolic, diastolic, mean BP, waist, and waist/hip ratio. Longitudinal studies in a large population taking into consideration different imaging modalities are warranted in order to determine the prognostic implications of decreased compliance parameters in the setting of BD.

Study limitations

The primary limitation of the study is that follow-up data were not available at the time of present analysis to compare results of this study with clinical end-points like cardiovascular mortality, morbidity and clinical atherosclerosis. Lack of concurrent evaluation of cIMT and FMD is also a limitation of our study. We didn't include patients with active BD. Therefore large sample size including active patients and long-term studies will be necessary to determine clinical consequences of arterial stiffness in BD.

Abbreviations

BD: Behçet's disease, cIMT: carotis intima media thickness, FMD: flow-mediated dilatation, PWV: pulse wave velocity.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 02/10/19

REFERENCES

1. Esatoglu SN, Hatemi G, Leccese P, Olivieri I. Highlights of the 17th International Conference on Behçet's syndrome. Clinical and Experimental Rheumatology. 2016;34(6 Suppl 102):3–9. PMID: 27791959
2. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkarl A, Kimyon G, Yazc A et al. Behçet Disease with Vascular Involvement: Effects of Different Therapeutic Regimens on the Incidence of New Relapses. Medicine. 2015;94(6):e494. DOI: 10.1097/MD.0000000000000494
3. Chang J-E, Lee Y-H, Lee J. Multiple cardiovascular complications in a patient with Behcet's disease. The Korean Journal of Internal Medicine. 2008;23(2):100–2. DOI: 10.3904/kjim.2008.23.2.100
4. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A et al. Suppression of Inflammation in Primary Systemic Vasculitis Restores Vascular Endothelial Function: Lessons for Atherosclerotic Disease? Circulation. 2000;102(13):1470–2. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1470
5. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DRW et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: A model of vascular inflammation. Arthritis & Rheumatism. 2004;50(2):581–8. DOI: 10.1002/art.20002
6. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease. Rheumatic Diseases Clinics of North America. 1990;16(2):423–31. PMID: 2189158
7. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement: Validation and Clinical Application Studies. Hypertension. 1995;26(3):485–90. DOI: 10.1161/01.HYP.26.3.485
8. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures with Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? Mayo Clinic Proceedings. 2010;85(5):460–72. DOI: 10.4065/mcp.2009.0336
9. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335(8697):1078–80. PMID: 1970380
10. Williams B, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Giornale Italiano di Cardiologia. 2018;19(11 Suppl 1):3S-73S. DOI: 10.1714/3026.30245
11. Protogerou AD, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, Tzioufas AG. Non-invasive vascular biomarkers in patients with Behçet's disease: review of the data and future perspectives. Clinical and Experimental Rheumatology. 2017;35 Suppl 108(6):100–7. PMID: 29148423
12. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n869

Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. PLOS ONE. 2015;10(7):e0132307. DOI: 10.1371/journal.pone.0132307
13. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial Stiffness: A New Cardiovascular Risk Factor? American Journal of Epidemiology. 1994;140(8):669–82. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117315
14. Čypienė A, Dadonienė J, Miltinienė D, Rinkūnienė E, Rugienė R, Stropuvienė S et al. The fact not to ignore: Mean blood pressure is the main predictor of increased arterial stiffness in patients with systemic rheumatic diseases. Advances in Medical Sciences. 2017;62(2):223–9. DOI: 10.1016/j.advms.2017.01.005
15. Kheder-Elfekih R, Yannoutsos A, Blacher J, London GM, Safar ME. Hypertension and chronic kidney disease: respective contribution of mean and pulse pressure and arterial stiffness. Journal of Hypertension. 2015;33(10):2010–5. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000711
16. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Increased Arterial Stiffness in Behçet's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. Korean Circulation Journal. 2017;47(4):477–82. DOI: 10.4070/kcj.2017.0004
17. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease. Journal of Cardiology. 2012;59(1):72–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.09.004
18. Caldas CAM, Borba EF, Bortolotto LA, Medeiros DM, Bonfa E, Gonçalves CR. Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behçet's disease and its association with the lipid profile: Arterial stiffness in Behçet's disease. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013;27(4):454–9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04458.x
19. Yilmaz S, Celik G, Esmen S. Assessment of arterial stiffness in patients with inactive and active Behçet's disease. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2014;43(1):63–9. DOI: 10.3109/03009742.2013.809787
20. Kürüm T, Yıldız M, Soy M, Özbay G, Alimgil L, Tüzün B. Arterial distensibility as determined by carotid-femoral pulse wave velocity in patients with Behçet's disease. Clinical Rheumatology. 2005;24(2):134–8. DOI: 10.1007/s10067-004-0990-8
21. Yildiz M, Masatlýoglu S, Seymen P, Aytac E, Sahin B, Seymen HO. The carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in familial Mediterranean fever. Canadian Journal of Cardiology. 2006;22(13):1127–31. DOI: 10.1016/S0828-282X(06)70949-7
22. Merashli M, Ster IC, Ames PRJ. Subclinical atherosclerosis in Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016;45(4):502–10. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.018
23. Yıldırım A, Karakas MS, Kilinc AY, Altekin RE, Yalçınkaya AS. Evaluation of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with Behçet's disease without cardiovascular involvement. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2016;44(7):575–81. DOI: 10.5543/tkda.2016.06944
24. Celik G, Yilmaz S, Ergulu Esmen S. Non-dipping blood pressure patterns and arterial stiffness parameters in patients with Behcet's disease. Hypertension Research. 2015;38(12):856–61. DOI: 10.1038/hr.2015.86
25. Uyar B, Solak A, Genç B, Akyıldız M, Şahin N, Uyar İS et al. Evaluation of Arterial Stiffness in Patients with Behçet's Disease by Using Noninvasive Radiological Methods such as Intima-Media Thickness of the Carotid, Ankle-Brachial Pressure Index, Coronary Artery Calcium Scoring, and Their Relation to Serum Fetuin-A Levels: A Case-Control Study. Annals of Dermatology. 2015;27(6):702–8. DOI: 10.5021/ad.2015.27.6.702
26. Lee Y-B, Jeong S-W, Rhee M-Y, Leem C-H. Aorta-to-arm pulse wave transit time ratio: Better prediction of coronary artery disease and stroke than pulse wave velocity. International Journal of Cardiology. 2016;204:1–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.174
27. Vriz O, Magne J, Driussi C, Brosolo G, Ferrara F, Palatini P et al. Comparison of arterial stiffness/compliance in the ascending aorta and common carotid artery in healthy subjects and its impact on left ventricular structure and function. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2017;33(4):521–31. DOI: 10.1007/s10554-016-1032-8
28. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of two in vivo tests of vascular function. Arthritis & Rheumatism. 2003;48(1):72–80. DOI: 10.1002/art.10735

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. Ерусланова К. А.
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Гипертонический криз у лиц пожилого возраста

Гипертонический криз – это внезапное повышение артериального давления (АД) до индивидуально высокого уровня, сопровождающееся клиническими симптомами, поражением органов-мишеней и требующее немедленного его снижения. С 2018 г. в Европе и с 2020 г. в России неосложненный гипертонический криз рекомендовано рассматривать в рамках злокачественной (неконтролируемой) артериальной гипертонии. Клиническая картина повышения АД у пожилых пациентов характеризуется неспецифическими симптомами, даже при развитии поражения органов-мишеней. Ведение этой группы пациентов требует от врача знания коморбидности пациента и списка принимаемых им препаратов на постоянной основе, чтобы минимизировать развитие побочных эффектов назначаемых препаратов и их нежелательное взаимодействие с плановой терапией.

Ключевые слова Артериальная гипертония; гипертонический криз; злокачественная гипертония; пожилые пациенты; каптоприл

Для цитирования Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Eruslanova K. A. Hypertensive Crisis in the Elderly Patients. Kardiologiia. 2020;60(5):128–135. [Russian: Ткачева О. Н., Котовская Ю. В. Ерусланова К. А. Гипертонический криз у лиц пожилого возраста. Кардиология. 2020;60(5):128–135.]

Автор для переписки Ерусланова Ксения Алексеевна. E-mail: kae.07@mail.ru

Артериальная гипертония (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 2008 г., около 40% жителей земного шара имеют повышенное артериальное давление (АД), а из 17 млн смертей от сердечно-сосудистых заболеваний 9,4 млн – следствие осложнений АГ [1]. Одной из наиболее частых причин развития гипертонического криза является неконтролируемая (злокачественная) АГ [2].

До 2018 г. Европейское общество кардиологов (ESC) выделяло две формы гипертонического криза: неосложненный и осложненный [3]. В последних опубликованных рекомендациях, посвященных АГ, было предложено отказаться от термина «неосложненный гипертонический криз». Причиной для такого решения послужило отсутствие доказательных данных о том, что у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом начальная тактика более быстрого снижения АД улучшает прогноз и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с назначением или усилением базовой антигипертензивной терапии. Одним из основополагающих исследований, которое привело к изменению рекомендаций, стало ретроспективное обсервационное исследование, проведенное в городе Кливленде в США в 2008–2015 гг. Оно показало, что ведение пациентов с неосложненным кризом в условиях стационара и проведение агрессивной гипотензивной терапии не влияют на прогноз у пациентов (наблюдение проводилось в течение как минимум 6 мес) [4]. Обновленные в 2020 г. рекомендации по АГ Российского кардиологического общества (РКО) также рекомендуют избегать термина «неосложненный гипертонический криз» [5]. Неосложненный гипертонический криз теперь рекомендовано рассматривать в рамках злокачественной, или неконтролируемой, АГ, в связи чем действующие клинические рекомендации ESC и РКО считают первоочередной задачей у этих пациентов подбор постоянной антигипертензивной терапии, которая обеспечит достижение и поддержание целевого уровня АД и тем самым улучшит прогноз у пациентов с АГ [3, 5, 6].

Патофизиология

Лишь у ограниченного числа пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи со злокачественной (неконтролируемой) АГ, причиной повышения АД были заболевания почек и стенозы почечных артерий, в меньшей части случаев – эндокринные заболевания [7, 8]. В большинстве случаев причинами повышения АД являются неэффективность рекомендованной плановой антигипертензивной терапии, низкая приверженность самих пациентов к терапии и не диагностированная ранее АГ [9].

Патогенез развития и поддержания неконтролируемой АГ – это комплексный процесс, в основе которого лежит повышение системного сосудистого сопротивления, которое является следствием дисфункции эндотелия, нейрогуморальной дисрегуляции и нарушения функции почек [10–13]. В настоящее время достоверно неизвестен механизм, приводящий к повышению АД, но хорошо описан каскадный процесс, который запускается с момента повышения АД и начинает трансформироваться в патологический круг, приводящий к поражению органов-мишеней и трансформирую-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1121

Рисунок 1. Патогенез развития и поддерживания высокого артериального давления при гипертоническом кризе

щий (переводящий) злокачественную гипертонию в гипертонический криз (рис. 1). Одна из важнейших ролей в этом процессе отводится активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС усугубляет вазоконстрикцию артерий, в том числе почечных, что ведет к увеличению сопротивления сосудистой стенки и усугублению поражения микроциркуляторного русла и органов-мишеней [14].

Данный механизм одинаков как для молодых, так и для пожилых пациентов. Однако у пожилых пациентов велика вероятность наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет с развитием микроангиопатии, аневризмы абдоминального отдела аорты, которые могут усугублять исходы резкого повышения АД. Таким образом, у пожилых пациентов выше риск развития осложнений гипертонической болезни [7].

Клиническая картина

У большинства пожилых пациентов с неконтролируемым АД полностью отсутствуют симптомы или жалобы неспецифичны. Так, итальянское исследование 2014 г. (общие число участников 1546 человек, средний возраст 69 лет) продемонстрировало, что у 55,6% пациентов, госпитализированных с гипертоническим кризом, жалобы были неспецифические (например, головокружение, тахикардия, головная боль). В то время как симптомы, характерные для поражения органов-мишеней, – боль в грудной клетке и неврологический дефицит – были обнаружены только у 28,3 и 16,1% пациентов соответственно [15].

Регистр STAT выявил, что у пожилых пациентов неосложненный гипертонический криз развивается чаще, чем осложненный [6]. Осложненный гипертонический криз по клинической картине может проявляться поражением таких органов-мишеней, как сердце (острый коронарный синдром и острая левожелудочковая недостаточность), сетчатка глаза (ретинопатия), головной мозг (энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу), почки (почечная недостаточность) и крупные артерии (диссекция аорты). Наиболее частое поражение органов-мишеней у пожилых пациентов – это острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, отек легких и гипертоническая энцефалопатия (24, 23 и 16% соответственно) [6].

Тактика ведения

Для определения тактики ведения в первую очередь необходимо провести дифференциальный диагноз между гипертоническим кризом и злокачественной гипертонией (по старой классификации – гипертоническим кризом без поражения органов-мишеней). Несмотря на то что истинный гипертонический криз встречается в разы реже, при любом обращении пациента с жалобами на резкое повышение АД необходимо исключение этого состояния. При подтверждении диагноза большинство экспертов сходятся во мнении, что АД следует снижать на 10–15% в первый час и настолько же в последующие 2–4 ч [16–18] для снижения риска развития гипоперфузии из-за очень быстрого или очень выраженного снижения АД. Однако такие состояния, как расслоение аневризмы аорты, требуют снижения АД до уровня 100–120/60–70 мм рт. ст. [19, 20]. При этом снижение АД при остром нарушении мозгового кровообращения ишемического генеза рекомендовано только в случае, если АД выше 220/120 мм рт. ст., или планируется проведение тромболитической терапии [21]. При геморрагическом инсульте систолическое АД (САД) может быть снижено менее 140 мм рт. ст. без вреда для пациента [22]. Исследование INTERACT2 продемонстрировало, что быстрое снижение АД у пациентов с внутричерепным кровотечением не влияет на прогноз по увеличению риска смерти и инвалидизации; более того, у пациентов, которым интенсивно нормализовали АД, функциональный статус на момент выписки из стационара был выше [23].

В зависимости от целевого уровня АД необходимо подбирать гипотензивные препараты, которые можно было бы легко титровать, и их действие было бы предсказуемо и обратимо. Выбор препаратов также должен быть основан на данных о наличии у пациента сочетанных заболеваний, доступности лекарственного средства и поражении органов-мишеней.

Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с гипертоническим кризом и злокачественной АГ

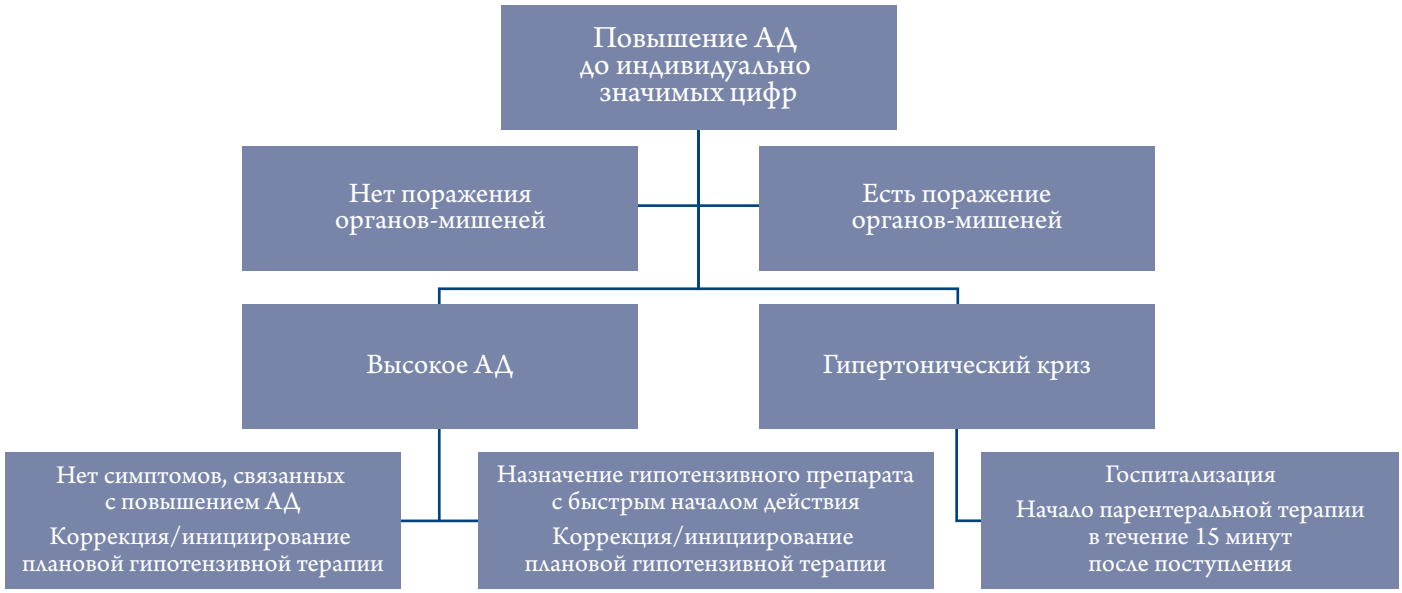


Таблица 1. Пероральные препараты для купирования резкого повышения АД при злокачественной гипертонии

Препарат	Группа	Дозировка, мг	Начало действия, мин	Период полувыведения, ч	Показания	Противопоказания
Каптоприл	Ингибитор АПФ	12,5–25	15–60	1,9	• Хроническая сердечная недостаточность • Перенесенный инфаркт миокарда • Пожилой возраст	Стеноз единственной почечной артерии, билатеральный стеноз почечных артерий, ХПН
Метопролол	Бета-адреноблокатор	25–100	30–45	3–4	• Тахикардия • Вегетативные проявления • Молодой возраст	Бронхоспазм, AV-блокада 2–3-й степени, СССУ, брадиаритмия
Пропранолол	Бета-адреноблокатор	10–40	15–30	3–6	• Тахикардия • Вегетативные проявления • Молодой возраст	Бронхоспазм, AV-блокада 2–3-й степени, СССУ, брадиаритмия

АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ХПН – хроническая почечная недостаточность; AV – атриовентрикулярная; СССУ – синдром слабости синусного узла.

Таблица 2. Парентеральные препараты для купирования гипертонического криза

Препарат	Группа	Дозировка	Начало действия	Период полувыведения	Показания	Побочные действия
Нитроглицерин	Активатор гуанилатциклазы через оксид азота	5–100 мкг/кг/мин	2–4 мин	1–2 мин	Острый коронарный синдром, отек легкого, перегрузка объемом	Головная боль, рефлекторная тахикардия, метгемоглобинемия
Нитропруссид натрия	Активатор гуанилатциклазы через оксид азота	0,25–10 мкг/кг/мин	Немедленно	1–2 мин	Гипертоническая энцефалопатия	Синдром обкрадывания, цианотоксичность, рвота
Эналаприлат	Ингибитор АПФ	1,25–5,0 мг болюсно	15 мин	4–6 ч	Острая левожелудочковая недостаточность	Гипотония, почечная недостаточность, ангионевротический отек
Метопролол	Бета-адреноблокатор	5 мг, не более 15 мг с интервалом 2 мин	5 мин	3–5 ч	Расслаивающая аневризма аорты, острый коронарный синдром	Бронхоспазм, брадиаритмия
Фуросемид	Петлевой диуретик	40–60 мг	5 мин	2 ч	Острая левожелудочковая недостаточность	Гипотония, гипокалиемия
Урапидил	Альфа-адреноблокатор	25–50 мг болюсно	3–4 мин	8–12 ч	–	Седативный эффект

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1121

При исключении диагноза «гипертонический криз» состояние расценивается как злокачественная, или неконтролируемая, гипертония, и согласно современным рекомендациям, первоочередной задачей является усиление или инициирование гипотензивной терапии. Однако если вопрос ведения пациентов с осложненным гипертоническим кризом не вызывает сомнения и двоякого толкования, то отказ от понятия неосложненного гипертонического криза сопряжен с рядом трудностей. Согласно регистру скорой медицинской помощи г. Москвы, в последние годы почти 23% всех вызовов приходилось на гипертонический криз, при этом только в 2% случаев требовалась госпитализация в связи с поражением органов-мишеней. Большая распространенность вызовов по поводу повышения АД объясняется тем, что внезапное его повышение сопровождается клинической картиной: головной болью, тошнотой, рвотой и головокружением. Данные симптомы могут значимо ухудшать качество жизни и работоспособность пациентов и могут потребовать назначения препаратов для быстрой нормализации АД с целью купирования симптомов.

Учитывая данные особенности, в 2020 г. «Общество специалистов по неотложной кардиологии» РФ опубликовало мнение совета экспертов по ведению пациентов с гипертоническим кризом без поражения органов-мишеней [24]. Эксперты склоняются к использованию предложенного в 2019 г. алгоритма A. J. Peixoto [25] (рис. 2), когда после исключения диагноза гипертонического криза необходимо в первую очередь подтвердить повышение АД (повторное измерение в течение 30 мин), и при сохранении высокого уровня и жалоб пациента рекомендовано использовать быстродействующие гипотензивные препараты для купирования симптомов и улучшения качества жизни. Однако стоит подчеркнуть, что назначение быстродействующих препаратов не отменяет коррекцию базовой гипотензивной терапии [24].

В целом ведение пожилых пациентов с гипертоническим кризом требует знаний как патофизиологических механизмов, приводящих к повышению АД, так и механизмов действия и побочных эффектов применяемых гипотензивных препаратов (табл. 1, 2).

Лекарственные препараты

Неосложненный гипертонический криз (неконтролируемая АГ без острого поражения органов-мишеней)

Согласно обновленным европейским и российским рекомендациям, повышение АД в рамках злокачественной АГ рекомендовано лечить амбулаторно с назначением пероральной терапии, а у пациентов

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1121

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ

П N 013055/01

На правах рекламы

1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления[1]

2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут[1]

3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении[2]

Информация для медицинских и фармацевтических работников

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

[1]Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плавунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.
[2]Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

акрихин
Люди заботятся о Людях

с высоким риском допустима госпитализация. В качестве препаратов выбора рекомендовано рассмотреть представителей следующих групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы; лечение рекомендовано начинать с низких доз в связи с возможным риском гипоперфузии органов из-за медикаментозной гипотонии. Выбор препаратов из этих групп обусловлен тем, что ключевая роль в поддержании повышенного АД отводится активации РААС. Таким образом, из рекомендованных в «Алгоритме ведения пациентов с гипертонической болезнью и гипертоническим кризом» оптимальными препаратами «скорой помощи» могут быть каптоприл и метопролол или пропранолол [26]. При этом ингибиторы АПФ более предпочтительны для лиц пожилого возраста.

Применение нифедипина (препарат из класса блокаторов кальциевых каналов) связано с увеличением риска развития выраженной гипотонии, синдрома обкрадывания и рефлекторной тахикардии; препарат не рекомендован для назначения пожилым пациентам (с 2015 г. препарат включен в список критериев Beers) [27–29].

В последние годы в России широкое распространение для купирования неосложненного гипертонического криза получил препарат моксонидин (ингибитор альфа$_2$-имидазолиновых рецепторов); по скорости развития эффекта он сопоставим с каптоприлом, но имеет большее время полувыведения (2–2,8 ч). В отличие от каптоприла препарат никогда не исследовался для назначения в экстренных ситуациях, и достоверных данных по его безопасности и эффективности нет. Согласно рекомендациям, моксонидин относится ко второму ряду антигипертензивных препаратов и рекомендован в случае неэффективности комбинированной терапии препаратами первого ряда [2, 5, 30].

Каптоприл – препарат из класса ингибиторов АПФ, был запатентован в 1976 г. По механизму действия является вазодилататором за счет снижения продукции ангиотензина II из ангиотензина I в ходе реакции, контролируемой АПФ. В клинической практике используется с 1980 г. Эффективность препарата доказана у больных с гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью, пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и при сахарном диабете с сохранной функцией почек. Препарат выпускается в дозировке 12,5 и 25 мг; биодоступность составляет 70–75%; являясь пролекарством, метаболизируется печенью; время полувыведения составляет 1,9 ч, выводится почками. К побочным эффектам препарата относятся сухой кашель, ангиоэдема (ангионевротический отек Квинке), гиперкалиемия [31–33].

Метопролол – препарат из класса бета-адреноблокаторов, относится к селективным, действующим только на бета$_1$-адренорецепторы. Препарат проходит сквозь гематоэнцефалический барьер. Биодоступность составляет 50% при первом приеме и 70% при повторном приеме, 12% препарата связывается с белками крови. Продемонстрировал эффективность при гипертонической болезни, стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности. К наиболее опасным побочным эффектам приема относят развитие брадиаритмии [34, 35].

Пропранолол – препарат из класса бета-адреноблокаторов, проходит сквозь гематоэнцефалический барьер. Биодоступность составляет 26%, до 90% препарата связывается с белками крови. Метаболизируется печенью и выводится почками, время полувыведения составляет 4–5 ч. Продемонстрировал эффективность при гипертонической болезни, стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности. К наиболее опасным побочным эффектам относят развитие брадиаритмии [36].

Из представленных препаратов наиболее безопасным для пожилых пациентов представляется каптоприл; более того, препарат неоднократно исследовался для оценки эффективности и безопасности при неосложненном гипертоническом кризе как в Российской Федерации, так и за рубежом [33, 37–40].

(Осложненный) гипертонический криз

Учитывая обновленные рекомендации по лечению больных с осложненным гипертоническим кризом, в условиях блока интенсивной терапии для купирования криза рекомендовано использовать препараты для парентерального введения. В российских рекомендациях по АГ с этой целью рекомендовано применять нитроглицерин, нитропруссид натрия, эналаприлат, метопролол, фуросемид и урапидил.

Нитроглицерин – высокоактивный вазодилататор, действующий через циклический гуанозинмонофосфат и оксид азота [41]. Гипотензивный эффект наступает вследствие уменьшения преднагрузки и сердечного выброса [42, 43]. Биодоступность менее 1%, начинает действовать в течение 2–4 мин от момента начала инфузии, время полувыведения 2–5 мин, время полувыведения метаболитов около 40 мин. Препарат метаболизируется печенью, эритроцитами и сосудистой стенкой. Нитроглицерин особенно эффективен при остром коронарном синдроме и отеке легких [44]. К наиболее часто встречаемым побочным реакциям относят рефлекторную тахикардию, головную боль, рвоту и развитие метгемоглобинемии [45].

Нитропруссид натрия – высокоактивный вазодилататор, действующий как на вены, так и на артерии. Од-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1121

ним из метаболитов препарата является цианид, в связи с чем Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) с 1991 г. отметило препарат как опасный в связи с развитием интоксикации цианистыми соединениями [46]. Еще в выполненном в 1987 г. исследовании было показано, что у пожилых пациентов особенно высок риск развития этого осложнения. Кроме того, было показано, что в этой возрастной группе выше риск развития тяжелой гипотонии [47]. Исследование ECLIPSE показало, что назначение нитропруссида натрия по сравнению с другими гипотензивными препаратами ассоциировано с высоким риском смерти [48]. Суммируя все изложенное, нитропруссид натрия можно рекомендовать только как альтернативу при отсутствии других препаратов.

Эналаприлат – инъекционный препарат из класса ингибиторов АПФ. Биодоступность препарата 60%, начинает действовать в течение 15 мин, время полувыведения 4–6 ч. Препарат рекомендован для использования при острой левожелудочковой недостаточности. Для него характерны те же побочные эффекты, что и для всей группы: гипотония, развитие ангиоэдемы или гиперкалиемия [49]. Относительным недостатком препарата можно назвать его плохую управляемость, в связи с чем у пациентов повышается риск развития гипотонии.

Метопролол подробно описан выше, существует форма для внутривенного введения. Является препаратом выбора у пациентов с расслаивающей аневризмой аорты или острым коронарным синдромом.

Фуросемид – петлевой диуретик, в неотложной помощи используется его форма для парентерального ведения. По механизму действия блокирует K/Na-каналы восходящей части петли Генле, увеличивая экскрецию калия, натрия и хлора с мочой [50]. Биодоступность препарата при внутривенном введении достигает 69%, от 91 до 99% связывается с белками крови, большей частью препарат выделяется с мочой. Препарат начинает действовать в течение 5 мин, время полувыведения 2 ч [51]. Учитывая быстрое время наступления эффекта и короткое время полувыведения, препарат также может вызвать выраженную гипотонию у пожилых пациентов, и его применение в этой возрастной группе рекомендовано ограничить случаями гипертонического криза, осложнившегося отеком легких.

Урапидил – альфа-адреноблокатор, существует в таблетированной и парентеральной формах. Для купирования гипертонического криза используется последний вариант. Биодоступность составляет 80%, препарат начинает действовать в течение первых 3–4 мин, время полувыведения достигает 8 ч [52]. В исследовании 2017 г. препарат по сравнению с нитроглицерином продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении пожилых пациентов (средний возраст 77,5 года) с гипертонической болезнью и острой сердечной недостаточностью [53].

Заключение

Ведение пожилых пациентов с высоким артериальным давлением без признаков поражения органов-мишеней является вызовом для медицинского персонала. Возрастные изменения, такие как синдром старческой астении, наличие сочетанной патологии и полипрагмазия, делают этих людей уязвимыми по развитию нежелательных реакций. В связи с этим при выборе гипотензивного препарата врач должен учитывать множество факторов: историю болезни пациента, лекарственный анамнез, особенности фармакодинамики выбранного гипотензивного средства, его возможные побочные реакции и взаимодействия с другими препаратами. Мы рекомендуем отдавать предпочтение препаратам с коротким временем полувыведения, дозу которых можно легко титровать.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 15.03.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis. World health day. 2013. [Document number : WHO/DCO/WHD/2013.2. Av. at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension.pdf]
2. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive Urgencies and Emergencies: Prevalence and Clinical Presentation. Hypertension. 1996;27(1):144–7. DOI: 10.1161/01.HYP.27.1.144
3. 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
4. Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. JAMA Internal Medicine. 2016;176(7):981–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1509
5. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. KR62. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. КР62. 2020. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687]
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2018;138(17):e484–594. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000596

7. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. Journal of Hypertension. 1994;12(11):1297–305. PMID: 7868878
8. Marik PE, Varon J. Hypertensive Crises: challenges and management. Chest. 2007;131(6):1949–62. DOI: 10.1378/chest.06-2490
9. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood PressureThe JNC 7 Report. JAMA. 2003;289(19):2560–72. DOI: 10.1001/jama.289.19.2560
10. Lionakis N, Mendrinos D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M. Hypertension in the elderly. World Journal of Cardiology. 2012;4(5):135–47. DOI: 10.4330/wjc.v4.i5.135
11. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. Current Hypertension Reports. 2010;12(6):448–55. DOI: 10.1007/s11906-010-0150-2
12. Varon J. Treatment of Acute Severe Hypertension: Current and Newer Agents. Drugs. 2008;68(3):283–97. DOI: 10.2165/00003495-200868030-00003
13. Singh M. Hypertensive crisis-pathophysiology, initial evaluation, and management. Journal of Indian College of Cardiology. 2011;1(1):36–9. [Av. at: https://ru.scribd.com/document/402492083/patofisiologi-krisis-hipertensi]
14. Cowley AW, Lohmeier TE. Changes in renal vascular sensitivity and arterial pressure associated with sodium intake during long-term intrarenal norepinephrine infusion in dogs. Hypertension. 1979;1(6):549–58. DOI: 10.1161/01.HYP.1.6.549
15. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P et al. Hospital Admissions for Hypertensive Crisis in the Emergency Departments: A Large Multicenter Italian Study. PLoS ONE. 2014;9(4):e93542. DOI: 10.1371/journal.pone.0093542
16. Elliott WJ. Clinical Features in the Management of Selected Hypertensive Emergencies. Progress in Cardiovascular Diseases. 2006;48(5):316–25. DOI: 10.1016/j.pcad.2006.02.004
17. Tulman DB, Stawicki SPA, Papadimos TJ, Murphy CV, Bergese SD. Advances in management of acute hypertension: a concise review. Discovery Medicine. 2012;13(72):375–83. PMID: 22642919
18. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, di Somma S, Perlini S, Semplicini A et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies: Journal of Cardiovascular Medicine. 2015;16(5):372–82. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000223
19. Li JZ, Eagle KA, Vaishnava P. Hypertensive and Acute Aortic Syndromes. Cardiology Clinics. 2013;31(4):493–501. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.07.011
20. Gupta P, Gupta H, Khoynezhad A. Hypertensive Emergency in Aortic Dissection and Thoracic Aortic Aneurysm – A Review of Management. Pharmaceuticals. 2009;2(3):66–76. DOI: 10.3390/ph2030066
21. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;10:CD000039. DOI: 10.1002/14651858.CD000039.pub3
22. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. Stroke. 2013;44(3):620–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000188
23. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. New England Journal of Medicine. 2013;368(25):2355–65. DOI: 10.1056/NEJMoa1214609
24. Tereshchenko S.N., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gaponova N.I., Gilyarevsky S.R., Duplyakov D.V. et al. Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: rationale for captopril use. Expert Council opinion. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):103–10. [Russian: Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гапонова Н.И., Гиляревский С.Р., Дупляков Д.В. и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):103-10]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3748
25. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. New England Journal of Medicine. 2019;381(19):1843–52. DOI: 10.1056/NEJMcp1901117
26. Nedogoda S.V., Kobalava Zh.D., Konradi A.O. Algorithm of treatment of patients with atrial hypertension and hypertensive crisis. Russian cardiology society. 2019. [Russian: Недогода С.В., Кобалава Ж.Д., Конради А.О. Алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом. Издание Российского кардиологического общества. 2019. Доступно на: https://scardio.ru/content/documents/algorythmy.pdf]
27. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(11):2227–46. DOI: 10.1111/jgs.13702
28. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA. 1996;276(16):1328–31. PMID: 8861992
29. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. Critical Care. 2003;7(5):374–84. DOI: 10.1186/cc2351
30. Weimann H-J, Rudolph M. Clinical Pharmacokinetics of Moxonidine. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1992;20(Suppl 4):S37–41. DOI: 10.1097/00005344-199220004-00008
31. Vallerand AH, Sanoski CA, Deglin JH. Davis's drug guide for nurses. Fourteenth ed. -Philadelphia: F. A. Davis Company;2015. - 1489 p. ISBN 978-0-8036-4085-6
32. Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI, Migdalof BH. Pharmacokinetics of Captopril in Healthy Subjects and in Patients with Cardiovascular Diseases: Clinical Pharmacokinetics. 1988;14(4):241–59. DOI: 10.2165/00003088-198814040-00002
33. Kazerani H, Hajimoradi B, Amini A, Naseri MH, Moharamzad Y. Clinical efficacy of sublingual captopril in the treatment of hypertensive urgency. Singapore Medical Journal. 2009;50(4):400–2. PMID: 19421685
34. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β-blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. Pharmacological Research. 2020;151:104587. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104587
35. Grassi G. Metoprolol in the treatment of cardiovascular disease: a critical reappraisal. Current Medical Research and Opinion. 2018;34(9):1635–43. DOI: 10.1080/03007995.2018.1479245
36. The American Society of Health-System Pharmacists. Propranolol hydrochloride. 2015. [Av. at: https://www.drugs.com/monograph/procainamide-hydrochloride.html]
37. Tschollar W, Belz GG. Sublingual captopril in hypertensive crisis. The Lancet. 1985;326(8445):34–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)90073-X
38. Pose Reino A, González-Juanatey JR, Fernández Velo JL, Amaro Cendón A, Bugallo Paz L, Gil de la Peña M. Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study. Anales De Medicina Interna. 1989;6(8):421–3. PMID: 2562344
39. Gokel Y, Satar S, Paydas S. A Comparison of the Effectiveness of Sublingual Losartan, Sublingual Captopril and Sublingual Nifedipine in Hypertensive Urgency. Turkish Journal of Medical Sciences. 1999;29:655–60. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/296543224_A_comparison_of_the_effectiveness_of_sublingual_Losartan_sublingual_captopril_and_sublingual_nifedipine_in_hypertensive_urgency]
40. Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, Baran I, Güllülü S, Cordan J. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hypertensive crisis. International Journal of Angiology. 2011;8(3):147–9. DOI: 10.1007/BF01616442
41. Divakaran S, Loscalzo J. The Role of Nitroglycerin and Other Nitrogen Oxides in Cardiovascular Therapeutics. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(19):2393–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1064

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1121

42. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. Current Opinion in Critical Care. 2011;17(6):569–80. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32834cd31d
43. Ranadive SM, Eugene AR, Dillon G, Nicholson WT, Joyner MJ. Comparison of the vasodilatory effects of sodium nitroprusside vs. nitroglycerin. Journal of Applied Physiology. 2017;123(2):402–6. DOI: 10.1152/japplphysiol.00167.2017
44. Varon J, Marik PE. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. Chest. 2000;118(1):214–27. DOI: 10.1378/chest.118.1.214
45. Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: focus on newer agents. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2012;21(8):1089–106. DOI: 10.1517/13543784.2012.693477
46. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. JAMA. 1991;265(7):847. PMID: 1899454
47. Wood M, Hyman S, Wood AJ. A clinical study of sensitivity to sodium nitroprusside during controlled hypotensive anesthesia in young and elderly patients. Anesthesia and Analgesia. 1987;66(2):132–6. PMID: 3028217
48. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD et al. The ECLIPSE Trials: Comparative Studies of Clevidipine to Nitroglycerin, Sodium Nitroprusside, and Nicardipine for Acute Hypertension Treatment in Cardiac Surgery Patients. Anesthesia & Analgesia. 2008;107(4):1110–21. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818240db
49. Pongpanich P, Pitakpaiboonkul P, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. International Urology and Nephrology. 2018;50(12):2261–78. DOI: 10.1007/s11255-018-1991-x
50. Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ. Pharmacology and therapeutics for dentistry. Elsevier Health Sciences;2017. - 864 p. ISBN 978-0-323-39307-2
51. Michael RK, Ralph EC, Arden WF, Barbara MK. Pharmacokinetics of orally administered furosemide. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1974;15(2):178–86. DOI: 10.1002/cpt1974152178
52. Alijotas-Reig J, Bove-Farre I, de Cabo-Frances F, Angles-Coll R. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. The American Journal of Emergency Medicine. 2001;19(2):130–3. DOI: 10.1053/ajem.2001.20008
53. Yang W, Zhou Y-J, Fu Y, Qin J, Qin S, Chen X-M et al. Efficacy and Safety of Intravenous Urapidil for Older Hypertensive Patients with Acute Heart Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Yonsei Medical Journal. 2017;58(1):105–13. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.1.105

Цой И. Р.[1], Колос И. П.[2]

[1] ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия

[2] ФГБУ «Федеральный медицинский центр Росимущества», Москва, Россия

Инверсия зубца Т в грудных отведениях: дифференциальный диагноз при сердечных и внесердечных заболеваниях

Инверсия зубца Т (ИЗТ) – распространенная находка на электрокардиограмме. Причины ИЗТ многочисленны, в ряде случаев ИЗТ может возникать при угрожающих жизни состояниях. Цель обзора литературы – представить современный анализ ИЗТ: (1) определение и распространенность, (2) причины возникновения и (3) дифференциальный диагноз при доброкачественной ИЗТ, обратимой ишемии миокарда передней стенки левого желудочка, кардиомиопатии такоцубо, субарахноидальном кровоизлиянии, тромбоэмболии легочной артерии, аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и «памяти сердца». В обзоре представлены практические электрокардиографические критерии, позволяющие вовремя заподозрить угрожающие жизни состояния для выбора своевременного метода лечения.

Ключевые слова Инверсия зубца Т; дифференциальный диагноз; признаки Велленса; тромбоэмболия легочной артерии; кардиомиопатия такоцубо; аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; субарахноидальное кровоизлияние; «память сердца»

Для цитирования Tsoy I. R., Kolos I. P. T-wave inversion in the precordial leads: cardiac and non-cardiac causes. Kardiologiia. 2020;60(5):136–145. [Russian: Цой И. Р., Колос И. П. Инверсия зубца Т в грудных отведениях: дифференциальный диагноз при сердечных и внесердечных заболеваниях. Кардиология. 2020;60(5):136–145]

Автор для переписки Колос Игорь Петрович. E-mail: docsn173@yandex.ru

Определение и распространенность инверсии зубца Т

Инверсия зубца Т (ИЗТ) в грудных отведениях – регистрация отрицательных Т ≥0,1 мВ в отведениях с V_1 по V_4; глубокие отрицательные зубцы Т – регистрация отрицательных зубцов Т в этих отведениях ≥0,2 мВ [1].

В грудных отведениях ИЗТ встречается у 0,5% взрослых людей среднего возраста, распространенность ИЗТ несколько выше у женщин, чем у мужчин (0,9% против 0,1%) [2]. ИЗТ в передних грудных отведениях значительно чаще встречается у детей и подростков и в литературе получила название «ювенильные Т» [3].

Причины возникновения ИЗТ

В 1966 году D. Jacobson и V. Schrire впервые описали дифференциальный диагноз при ИЗТ, список заболеваний включал атриовентрикулярную (АВ) блокаду, ишемическую болезнь сердца, брадикардию, гипертрофию миокарда правого желудочка (ПЖ), преходящую блокаду левой ножки пучка Гиса, метаболические нарушения, изменения зубца Т во время коронарографии и патологию центральной нервной системы [4]. В последующем список заболеваний с ИЗТ существенно расширился и теперь включает в себя обратимую ишемию передней стенки левого желудочка (ЛЖ) или признаки Велленса [5], острую патологию центральной нервной системы (в частности, субарахноидальное кровоизлияние (САК)) [6], кардиомиопатию такоцубо (КТ) [7], феохромоцитому [8, 9], отек легких [10], прием антиаритмических препаратов (например, флекаинида) [11], тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [12], «память сердца» (ПС) [13], идиопатическую доброкачественную ИЗТ (ДИЗТ) [14], прием некоторых наркотических препаратов (например, кокаина) [15], врожденные коронарно-желудочковые фистулы [16]. Выделяют первичные и вторичные изменения зубца Т, преходящие и постоянные. В таблице 1 представлен перечень причин ИЗТ, описанных в литературе на момент написания обзора, которые были разделены на сердечные и внесердечные.

Цель данного обзора литературы – проанализировать известные на сегодняшний день отличительные черты ИЗТ в грудных отведениях при ДИЗТ, обратимой ишемии передней стенки ЛЖ, ТЭЛА, КТ, САК, аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ) и ПС.

При подготовке обзора применялся системный подход: мы проводили поиск оригинальных статей, клинических случаев в базе данных PubMed за период с 1966 по 2019 гг. по ключевым словам: «T-wave inversion», «Wellens` signs», «pulmonary embolism», «takotsubo cardiomyopathy», «arrhythmogenic cardiomyopathy», «subarachnoid hemorrhage», «cardiac memory». В обзор включались только те статьи, в которых ИЗТ была верифицирована. Дополнительно проводился поиск статей из найденных в базе данных PubMed рукописей.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n668

Таблица 1. Классификация причин ИЗТ в грудных отведениях

Кардиологические причины	Внесердечные причины
АКПЖ/АКЛЖ	Алкоголизм
Аневризма ЛЖ	Ваготомия/ваготония
АВ блокада высоких градаций, выраженная брадикардия	Гастроэнтерит
Блокада ЛНПГ/ПНПГ	Гипервентиляция
Болезни накопления (например, амилоидоз)	Гипер-/гипопаратиреоз
Бругадоподобная ЭКГ (тип I)	Гипотермия
Гипертрофия миокарда ЛЖ/ПЖ	Гипотиреоз
ГКМП, апикальная гипертрофическая кардиомиопатия (синдром Ямагучи)	Двухсторонняя каротидная эндартерэктомия
Доброкачественная ИЗТ	Диабетический кетоацидоз
ИЗТ после введения контрастного вещества	Лекарственные препараты, наркотики: флекаинид, прокаинамид, хинидин, литий, бифосфонаты (ибандроновая кислота), β-адреноблокаторы, теофиллин, эметин, кокаин
Инфаркт миокарда (подострая и хроническая стадии)	Нейрогенная стрессовая кардиомиопатия
Кардиомиопатия такоцубо	Общая анестезия
Контузия сердца	Острая окклюзия каротидной артерии
Коронарно-желудочковая фистула	Острые заболевания органов брюшной полости (прободная язва, острый панкреатит и холецистит)
Метастазы в сердце (В-клеточная лимфома)	Отек легких
Миокардит/перикардит	Сдавление цервикального симпатического нерва (гематома)
НКЛЖ	Синдром Гийена-Барре
Острый коронарный синдром (признаки Велленса)	Спонтанная эмфизема средостения
«Память сердца» (синдром Чаттерджи)	ТЭЛА
Саркоидоз с поражением сердца	Феохромоцитома
Синдром удлиненного интервала QT	Хирургическое вмешательство на верхней челюсти
Ювенильные Т	Электролитные нарушения: гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомагнезиемия
Электроимпульсная терапия	Электросудорожная терапия
WPW	Эпилепсия

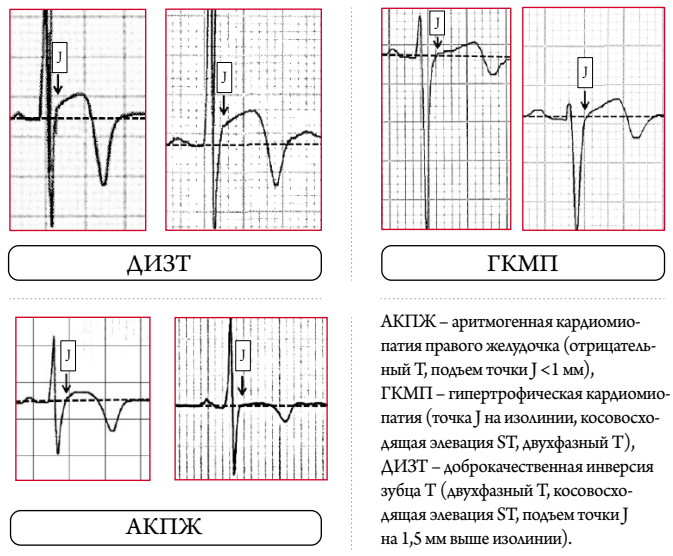
АКЛЖ – аритмогенная кардиомиопатия левого желудочка, АКПЖ – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ИЗТ – инверсия зубца Т, ЛЖ – левый желудочек, ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса, НКЛЖ – некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ПНПГ – правая ножка пучка Гиса, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, WPW – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта.

Доброкачественная инверсия зубца Т

Доброкачественная инверсия зубца Т – это регистрация на электрокардиограмме (ЭКГ) отрицательных зубцов Т, чаще всего в нижних и переднебоковых отведениях у здоровых лиц. ДИЗТ чаще встречается у спортсменов и у женщин, распространенность этого ЭКГ феномена колеблется от 1,1% до 6,5% в зависимости от пола и спортивного анамнеза [1, 17]. ИЗТ в V_1–V_2/V_3 также не редкость и у спортсменов с АКПЖ, реже при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [18]. ЭКГ проявления АКПЖ и ДИЗТ в ряде случаев похожи, поэтому проблема дифференциального диагноза представляется достаточно актуальной. A. Zaidi с соавт. обнаружили следующие ЭКГ критерии ДИЗТ, которые практически не встречались у пациентов с АКПЖ [19]: (1) двухфазный Т с начальной положительной фазой, переходящей в отрицательную, (2) косовосходящая элевация ST (точка J на 1,5–2 мм выше изолинии) с переходом в отрицательный Т и (3) ранняя реполяризация желудочков в нижних и боковых отведениях [20]. В 2016 г. C. Calore с соавт. сравнили ЭКГ 80 здоровых спортсменов с ДИЗТ, 95 пациентов с ГКМП (включая 26 спортсменов) и 58 пациентов с АКПЖ (включая 9 спортсменов). Авторы обнаружили, что при сочетании подъема точки J ≥1 мм с отрицательными Т в отведениях V_1–V_4 кардиомиопатия (АКПЖ и ГКМП) у спортсменов с ИЗТ может быть исключена с чувствительностью и специфичностью 100% и 55% соответственно [21].

Как правило, ДИЗТ отмечается в нижних и переднебоковых отведениях (II, III, aVF и V_3-V_6), при этом изменения ЭКГ стабильны с течением времени, что отличает ее от синдрома Велленса, продолжительность комплекса QRS и корригированного интервала QT (QTc)

Рисунок 1. Инверсия зубца Т при ДИЗТ, АКПЖ и ГКМП



АКПЖ – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (отрицательный Т, подъем точки J <1 мм), ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия (точка J на изолинии, косовосходящая элевация ST, двухфазный Т), ДИЗТ – доброкачественная инверсия зубца Т (двухфазный Т, косовосходящая элевация ST, подъем точки J на 1,5 мм выше изолинии).

Рисунок 2. Ранняя реполяризация и ДИЗТ у 31-летнего асимптомного пациента без органической патологии сердца

ЭКГ из личного архива авторов.

при ДИЗТ в пределах нормы и меньше, чем при АКПЖ и ГКМП.

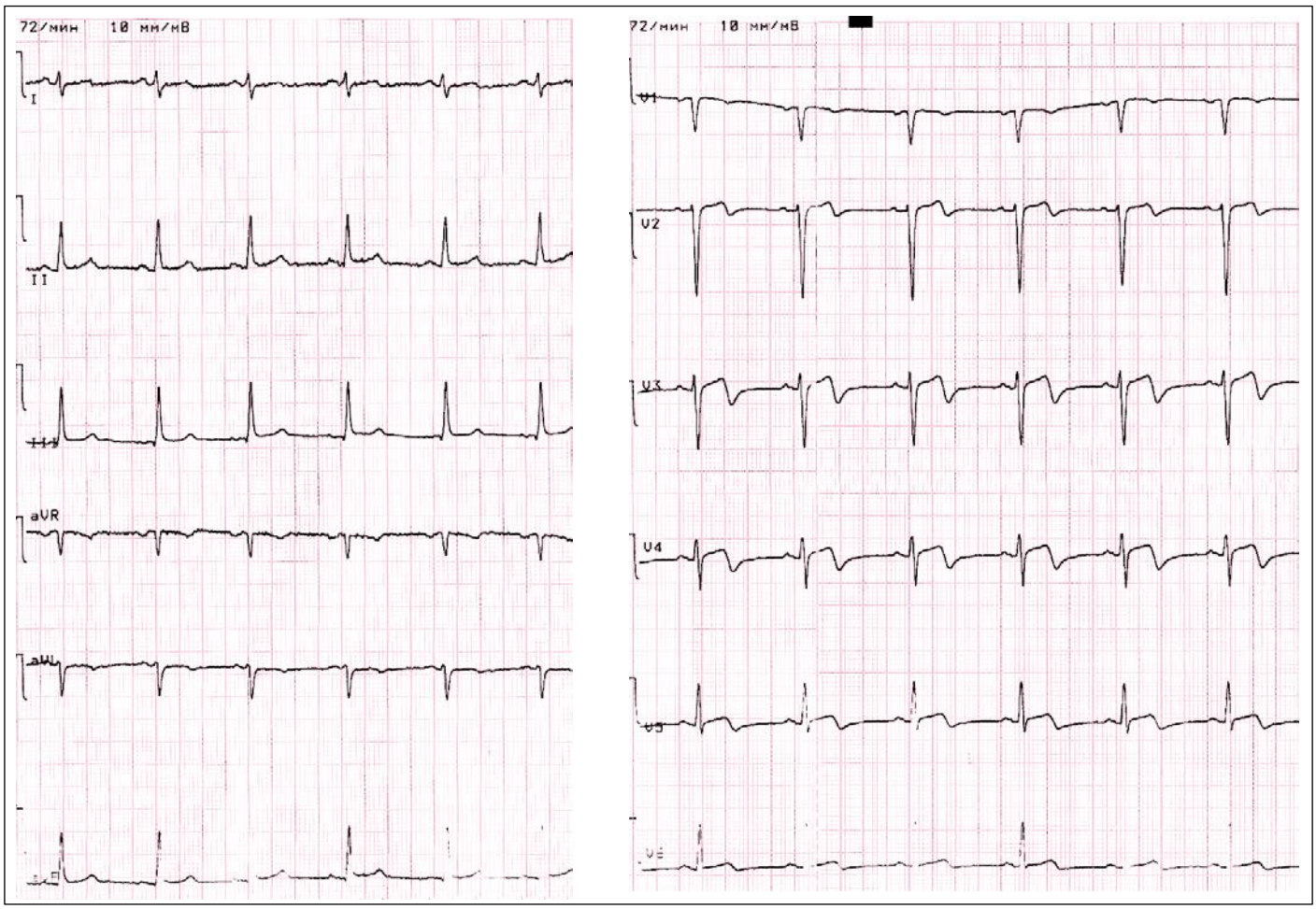
Примеры положения точки J и особенности ИЗТ при ДИЗТ, ГКМП и АКПЖ представлены на рисунке 1 (адаптировано из [21]).

Пример ЭКГ с ДИЗТ представлен на рисунке 2. На ЭКГ отмечается куполообразная элевация ST, переходящая в отрицательный T в V_4, зазубренность конечной части QRS в I, II, III, aVF, V_4-V_6. Обращают на себя внимание вольтажные критерии гипертрофии миокарда ЛЖ, максимальная амплитуда QRS в грудных отведениях более 3.3 мВ.

Обратимая ишемия передней стенки левого желудочка (ОИ ПСЛЖ или признаки Велленса)

Признаки или синдром Велленса – характерная ИЗТ в грудных отведениях, возникающая вследствие обратимой тромботической окклюзии передней нисходящей артерии/ствола левой коронарной артерии [22] и сопровождающаяся высокой частотой развития инфаркта миокарда и смерти [23]. Признаки Велленса с высокой

Рисунок 3. ЭКГ пациента со стенозом проксимального сегмента передней нисходящей артерии вне болевого приступа (признаки Велленса, тип А)



Двухфазный зубец T с положительной начальной фазой и последующей отрицательной фазой в V_2, V_3. Отрицательный зубец T регистрируется в I, aVL и V_5, V_6. Отсутствие патологического зубца Q. Точка J на изолинии. ЭКГ из личного архива авторов.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n668

Таблица 2. Отличительные особенности ИЗТ в грудных отведениях

	Особенности
ДИЗТ	(1) двухфазный Т с начальной положительной фазой, переходящей в отрицательную, (2) косовосходящая элевация ST (точка J на 1,5–2 мм выше изолинии) с переходом в отрицательный Т, (3) ранняя реполяризация желудочков в нижних и боковых отведениях, (4) ИЗТ с V_1 по V_4, (5) изменения стабильны в течение длительного времени, (6) интервал QT и ширина QRS в норме
ОИ ПСЛЖ	(1) двухфазные (тип А) или глубокие симметричные отрицательные зубцы Т (тип В) в отведениях V_2–V_3 (реже с V_1 по V_6); (2) сегмент ST на изолинии или его незначительная элевация (менее 1 мм); (3) отсутствие патологического зубца Q в грудных отведениях; (4) нормальное нарастание зубца R в грудных отведениях; (5) амплитуда зубца Т меняется со временем; (6) интервал QTc немного удлинен; (7) регистрируется отрицательный Т в aVL и отрицательный/изоэлектричный Т в I отведении
ТЭЛА	(1) отрицательный Т в III отведении, (2) отрицательный Т в III и в V_1; (3) признак McGinn-White или феномен SI/QIII/TIII, (4) отклонение ЭОС вправо или влево, (5) увеличение правого предсердия, (6) ротация сердца по часовой стрелке, (7) низкий вольтаж QRS, (8) положительный Т в aVL или в I отведении
КТ	(1) ИЗТ в отведениях I, aVL, V_5–V_6 (реже с V_2 по V_6); (2) элевация ST в отведении aVR в сочетании с инверсией Т в любом другом отведении; (3) отсутствие депрессии ST в отведениях V_2–V_3; (4) положительный Т в aVR; (5) положительный Т в V_1; (6) сочетание положительного Т в aVR с положительным Т в V_1; (7) удлинение интервала QT
НСК	ЭКГ-признаки идентичны изменениям при КТ. Для уточнения диагноза рекомендовано проведение нейровизуализации
АКПЖ	(1) ИЗТ в правых грудных отведениях (V_1, V_2 и V_3) с возможным распространением на V_4–V_6 у пациентов старше 14 лет (при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса с длительностью QRS ≥120 мс) (2) ИЗТ в V_1 и V_2 у пациентов старше 14 лет (при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса) или в V_4–V_5 или V_6; (3) ИЗТ в V_1, V_2, V_3 и V_4 у пациентов старше 14 лет при наличии блокады правой ножки пучка Гиса; (4) эпсилон-волна в правых грудных отведениях (V_1, V_2 и V_3); (5) наличие патологических зубцов Q; (6) максимальная амплитуда QRS в грудных отведениях <1,8 мВ; (7) точка J в передних грудных отведениях на изолинии (подъем не более 1 мм)
ПС	(1) положительный Т в aVL и положительный/изоэлектричный Т в I отведении; (2) максимальная амплитуда отрицательного Т в грудных отведениях больше максимальной амплитуды Т в нижних отведениях; (3) QTc в пределах нормы

АКПЖ – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; ДИЗТ – доброкачественная инверсия зубца Т; КТ – кардиомиопатия такоцубо; НСК – нейрогенная стрессовая\кардиомиопатия; ОИ ПСЛЖ – обратимая ишемия передней стенки левого желудочка; ПС – «память сердца»; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

точностью (чувствительность и специфичность около 92%) позволяют заподозрить тромбоз проксимального сегмента передней нисходящей артерии/ствола левой коронарной артерии [24]. Регистрация отрицательных Т вне ишемического приступа, нормальный или немного повышенный уровень кардиоспецифических ферментов, исчезновение и повторное появление ИЗТ («псевдонормализация» ЭКГ), большой список заболеваний для дифференциального диагноза значительно затрудняют диагностику и своевременную реваскуляризацию у этой категории пациентов, что приводит к осложнениям даже в современных условиях [25, 26].

При синдроме Велленса ИЗТ чаще всего отмечается в отведениях V_2-V_3, но может распространяться и на другие грудные отведения (с V_1 по V_6). Признаки Велленса делятся на тип А (двухфазный Т с начальной положительной фазой, регистрируется в 25% случаев) и тип В (глубокие симметричные отрицательные Т – в 75% случаев) (рис. 3, 4).

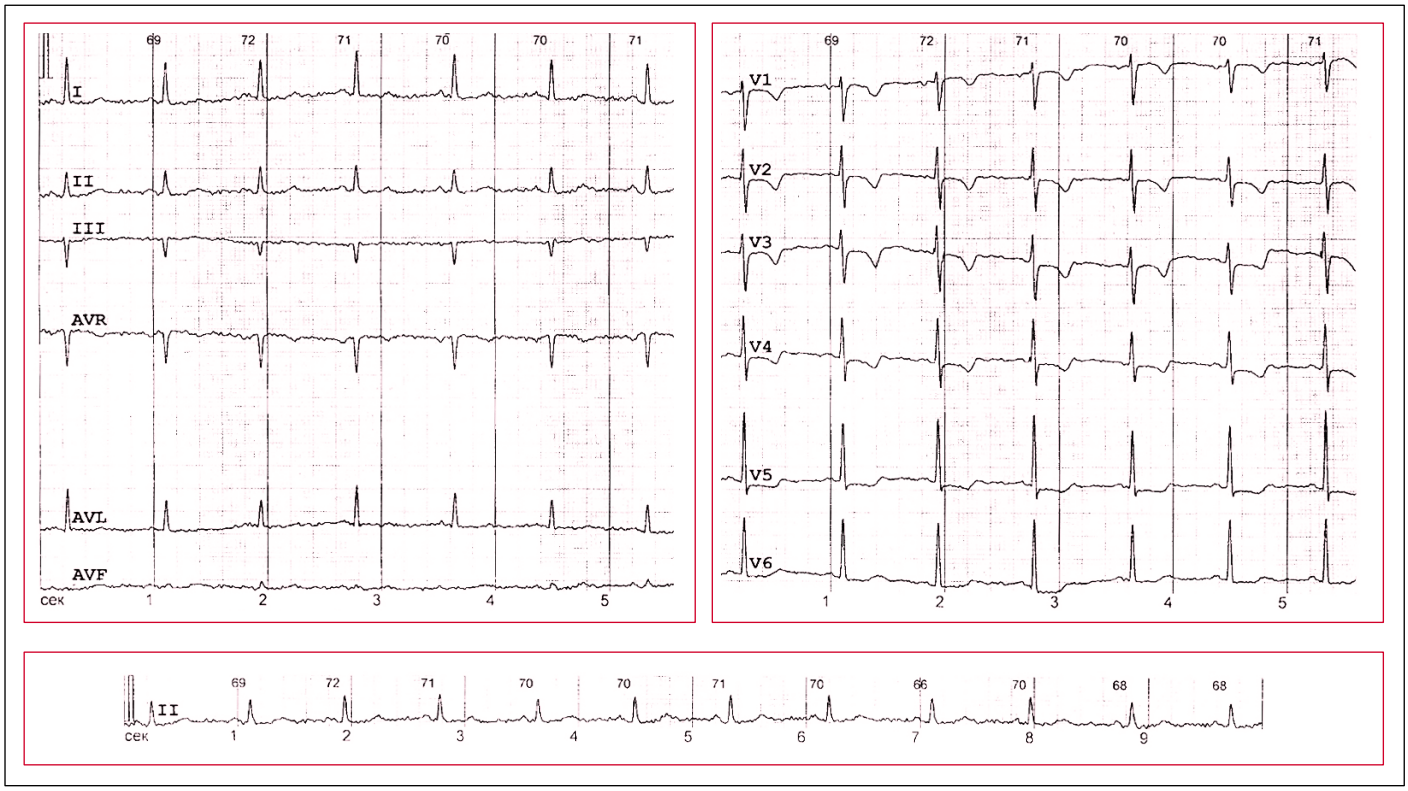
ЭКГ признаки ОИ ПСЛЖ представлены в таблице 2. Еще одной особенностью ИЗТ при ОИ ПСЛЖ является распространенность отрицательного зубца Т при ЭКГ-картировании. При 48-многоканальной ЭКГ у пациентов с ИЗТ M. Okada с соавт. показали, что при ДИЗТ регион отрицательных Т смещается вниз и вправо, тогда как при ОКС влево и вверх (чувствительность и специфичность 88% и 93% соответственно) [27].

В отличие от ДИЗТ, при ОИ ПСЛЖ изменения зубца Т обычно носят динамический характер, отсутствуют признаки ранней реполяризации желудочков, немного удлиняется QTc, отрицательные зубцы Т симметричные. В отличие от КТ при ОИ ПСЛЖ регистрируется отрицательный Т в aVR и в V_1. В отличие от ТЭЛА при ОИ ПСЛЖ практически не бывает отклонения электрической оси сердца (ЭОС) вправо, отсутствует феномен S1/QIII/TIII, редко регистрируется ротация ЭОС во фронтальной плоскости [28].

Тромбоэмболия легочной артерии

Известно, что ЭКГ критерии ТЭЛА обладают низкой точностью, часто изменения на ЭКГ у пациентов с ТЭЛА или совсем отсутствуют, или неспецифичны. Глубокий зубец S в I отведении, патологический Q и отрицательный Т в III (феномен SI/QIII/TIII или признак McGinn-White) встречаются примерно у 25% пациентов и обладают высокой специфичностью (100%), но низкой чувствительностью (25%) [29]. ИЗТ в грудных отведениях при ТЭЛА встречается у 10–40% пациентов [30] и коррелирует с тяжестью заболевания [30]. Механизм появления ИЗТ при массивной ТЭЛА до конца не ясен, существует предположение, что он связан с выбросом катехоламинов [31].

Рисунок 4. ЭКГ пациентки с 98% стенозом (субокклюзия) проксимального сегмента передней нисходящей артерии (признаки Велленса, тип B)



Глубокий отрицательный Т без предшествующей элевации ST в отведениях V_1–V_4 двухфазный Т в V_5, сглаженный – в aVL. Отсутствуют патологические Q. ЭКГ из личного архива авторов.

Актуальность своевременной диагностики ТЭЛА определяется схожестью электрокардиографических и клинических признаков легочной тромбоэмболии с ОИ ПСЛЖ и КТ. В работе M. Kosuge с соавт. при сравнении ИЗТ в грудных отведениях у пациентов с ТЭЛА, ОКС и КТ показано, что сочетание отрицательного зубца Т в отведениях III и V_1 позволяет максимально аккуратно (95% предсказательная точность, 90% чувствительность и 97% специфичность) диагностировать легочную эмболию [28]. Хорошей точностью обладала также регистрация отрицательного Т в III отведении (91% предсказательная точность, 90% чувствительность и 92% специфичность) [32]. При сравнении ИЗТ в стандартных отведениях авторы не выявили ИЗТ в I и aVL ни у одного пациента с ТЭЛА, тогда как этот признак часто встречался у пациентов с ОКС. В отличие от ДИЗТ при ТЭЛА немного удлиняется QTc [33].

В недавно опубликованной работе I. Rencuzogullari с соавт. было показано, что увеличение интервала RS (от начала R до пика S) более 64 мс с высокой точностью позволяет диагностировать ТЭЛА [34].

Пример ЭКГ пациента с ИЗТ при ТЭЛА представлен на рисунке 5. Глубокие асимметричные отрицательные зубцы Т в грудных отведениях с V_1 по V_6. Отклонение ЭОС вправо, ротация сердца по часовой стрелке, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (QRS 100 мс), косонисходящая депрессия ST в II, III, aVF, V_1–V_5. ИЗТ в III отведении и положительный Т в отведениях I и aVL.

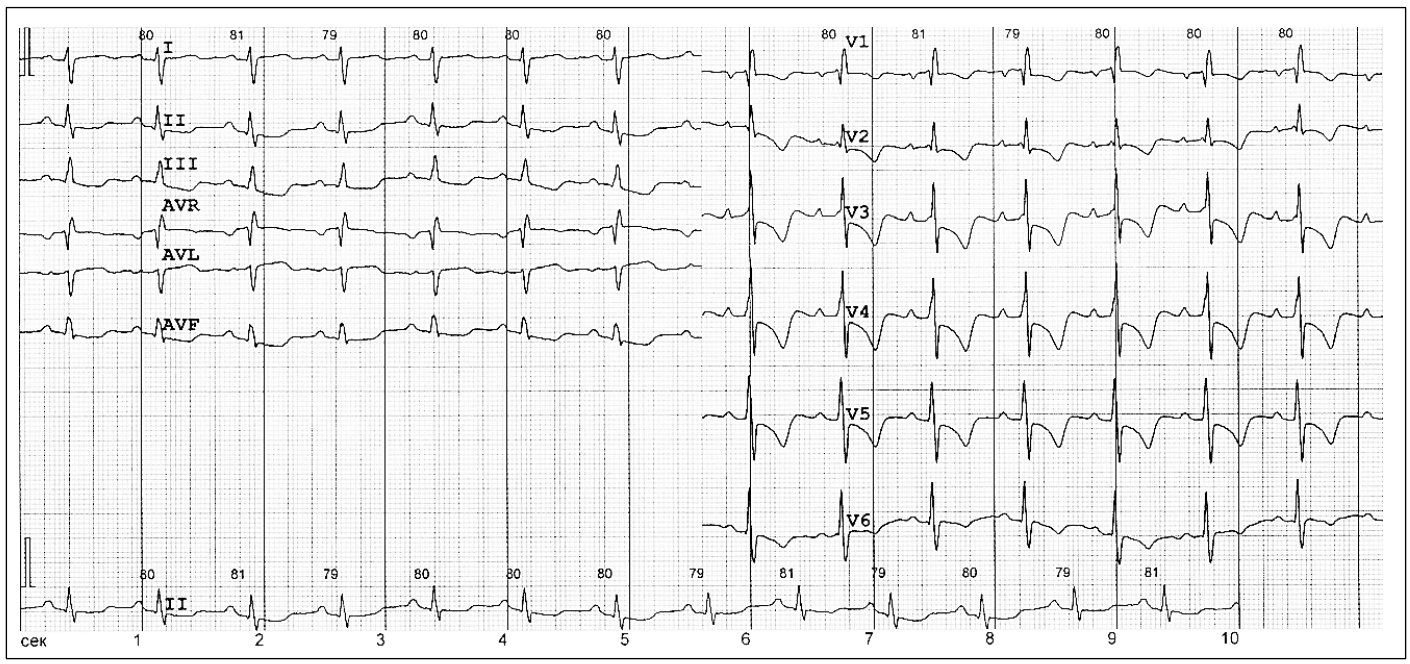
Кардиомиопатия такоцубо

Кардиомиопатия такоцубо, «синдром разбитого сердца» или «стрессовая кардиомиопатия» – шарообразное расширение верхушки ЛЖ, обусловленное транзиторным нарушением сократимости миокарда ЛЖ на фоне активации симпатоадреналовой системы и выброса катехоламинов [35]. Частота КТ достигает 1–3% среди пациентов, поступающих в клинику с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [36]. При этом внутрибольничная летальность у данной категории пациентов сравнима с таковой при ОКС [37].

В 2016 году A. Frangieh с соавт. при сравнении ЭКГ у пациентов с КТ и ОКСбпST отметили, что ИЗТ в отведениях I, aVL, V_5-V_6 имеет чувствительность 17% и специфичность 97% (положительная предсказательная способность 83% и отрицательная – 55%), элевация ST в отведении aVR в сочетании с инверсией Т в любом другом отведении – 8% и 100% соответственно (положительная предсказательная способность 100%, отрицательная – 53%) при диагностике КТ. Тогда как наличие депрессии ST в отведениях V_2-V_3 позволяет с хорошей точностью (чувствительность 11% и специфичность 99%, положительная и отрицательная предсказательная способность

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n668

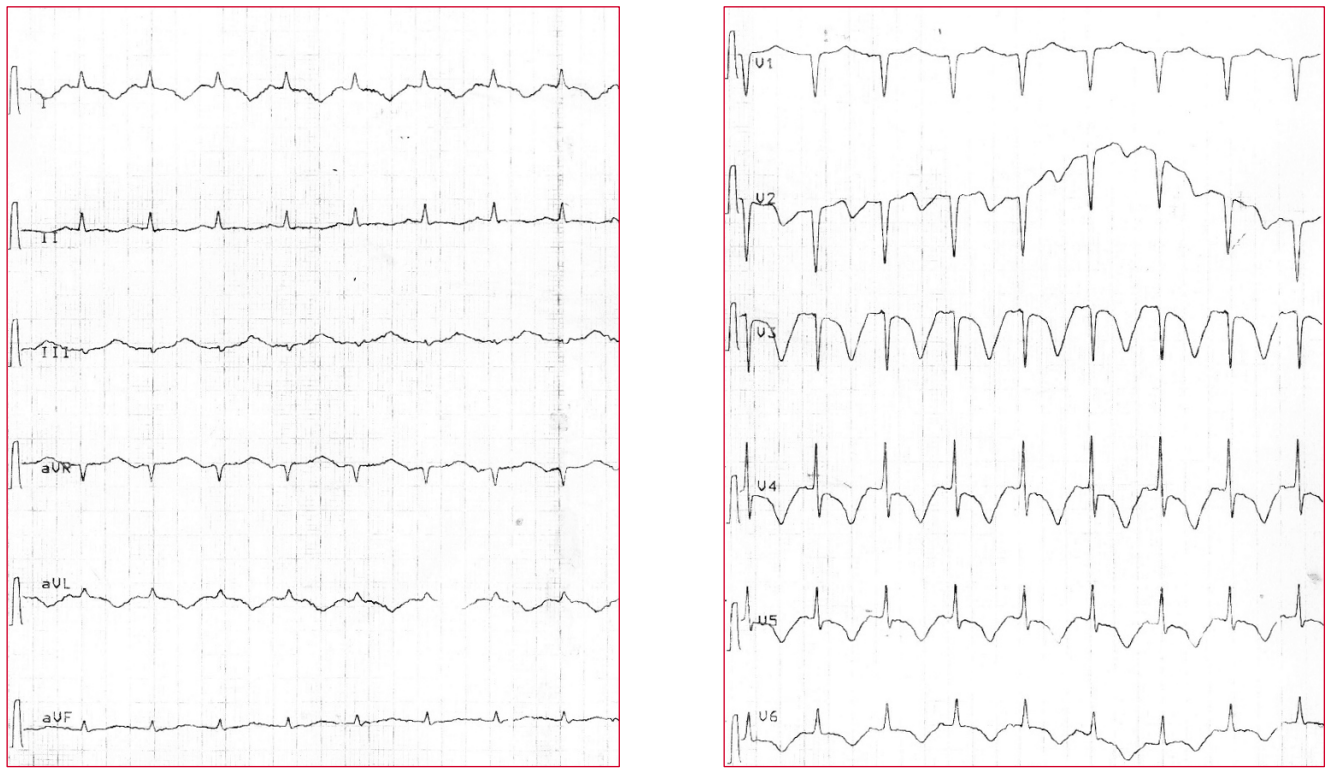
Рисунок 5. ИЗТ при ТЭЛА у пациента 48 лет



При эхокардиографии выявлен тромб в области бифуркации легочной артерии и подвижный тромб в полости правого желудочка. ЭКГ из личного архива авторов.

91% и 51% соответственно) поставить диагноз ОКСбпST [38]. В ряде работ отмечено более выраженное удлинение интервала QT у пациентов с КТ, связанное с увеличением заболеваемости и смертности [39]. При сравнении ОКС, ТЭЛА и КТ у пациентов с ИЗТ в грудных отведениях M. Kosuge и соавт. показали, что хорошей точностью в диагностике КТ обладали регистрация положительного Т в aVR (чувствительность 100% и специфичность 93%, положительная и отрицательная предсказательная способность 53% и 100% соответственно), положительный Т в V_1 (чувствительность 95% и специфичность 73%, положительная и отрицательная предсказательная способность

Рисунок 6. ИЗТ в грудных отведениях у пациентки 53 лет с верифицированным диагнозом КТ



Инверсия зубца Т в отведениях I, II, aVL, V_2-V_6; положительный Т в aVR и V_1; удлинение интервала QT.

21% и 99.5% соответственно) и сочетание положительного Т в aVR с положительным Т в V_1 (чувствительность 95% и специфичность 97%, положительная и отрицательная предсказательная способность 74% и 99,6% соответственно) [28].

ЭКГ критерии, характерные для КТ у пациентов с ИЗТ в грудных отведениях, перечислены в таблице 2.

Типичный пример ЭКГ пациента с ИЗТ в грудных отведениях при КТ представлен на рисунке 6.

Нейрогенная стрессовая кардиомиопатия

Субарахноидальное кровоизлияние – кровоизлияние в пространство между паутинной и мягкой мозговыми оболочками, которое возникает спонтанно и в половине случаев заканчивается летальным исходом, около 10–15% пациентов погибают еще до поступления в стационар [40].

Феномен поражения сердца при САК известен с 60-х годов прошлого века и был описан как «нейрогенное оглушение миокарда», «нейромиокардиальное повреждение», а в 2006 г. был предложен термин «нейрогенная стрессовая кардиомиопатия» (НСК) [41], который наиболее аккуратно описывает патофизиологический механизм этого феномена. Механизм повреждения сердца у пациентов с НСК до конца не понятен, считается, что при САК выбрасывается большое количество катехоламинов, что приводит к гиперсократимости и повреждению кардиомиоцитов [42].

По данным A. N. Malik с соавт., у 27% пациентов с НСК отмечается повышение уровня тропонина более 0,1 нг/мл, у 13% регистрируется удлинение QT, у 16% пациентов – ИЗТ в грудных отведениях, у 18% – снижение фракции выброса менее 55% и у 15% – нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ [42]. Помимо ИЗТ в грудных отведениях, для НСК характерно увеличение интервала QT [43].

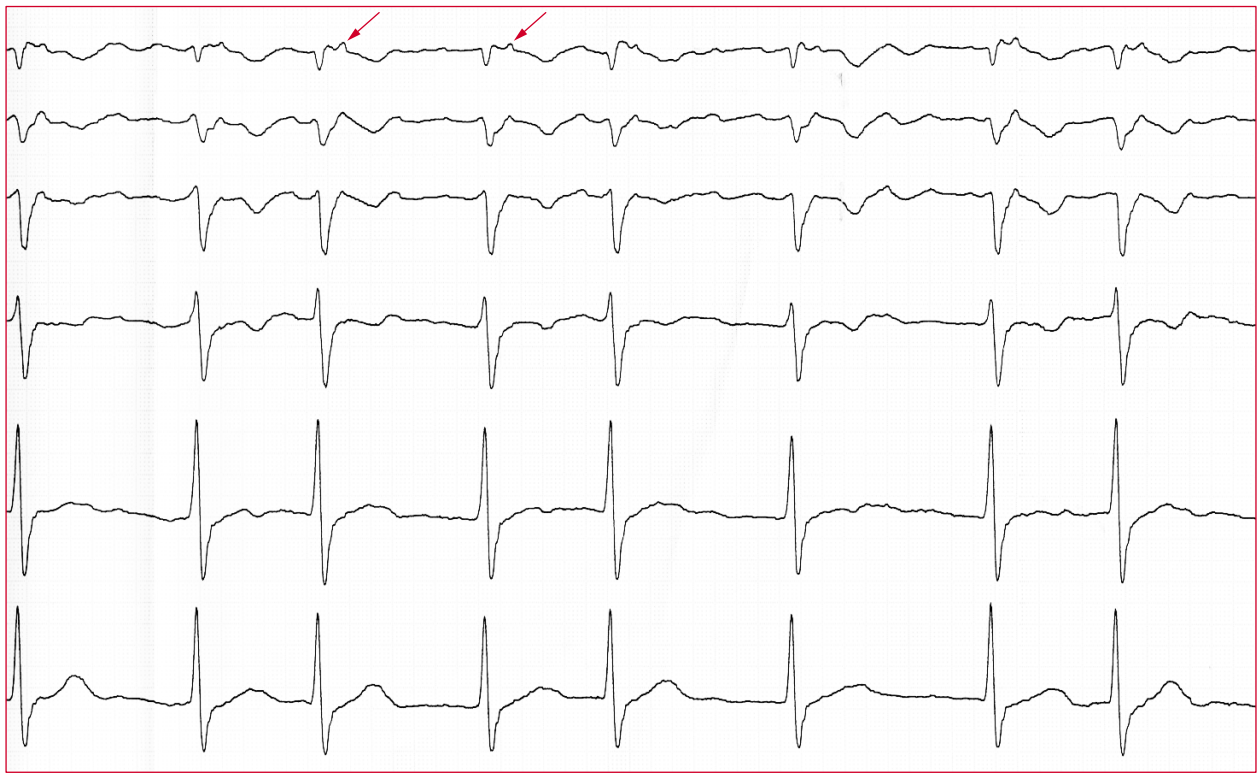
Схожесть патофизиологических и клинико-инструментальных признаков НСК и КТ существенно затрудняет постановку правильного диагноза. В работе T. Kumai с соавт. у пациентов с НСК и КТ не удалось найти статистически значимых различий между уровнем норадреналина, демографическими и физиологическими параметрами, показателями эхокардиографии, ЭКГ; не отличались группы и по 90-дневной смертности [44].

При поиске и анализе литературы нам не удалось найти ЭКГ признаки, позволяющие отличить НСТ и КТ. При подозрении на КТ целесообразно проведение нейровизуализации для исключения САК.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка – это наследственное заболевание сердца с преимущественным поражением ПЖ, характерной патологической чертой которого является прогрессирующее замещение кардиомиоцитов фиброзно-жировой тканью. АКПЖ –

Рисунок 7. ЭКГ у пациента с верифицированной АКПЖ



ЭКГ из личного архива авторов.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n668

одна из ведущих причин аритмогенной остановки сердца у пациентов молодого возраста и спортсменов [45].

В 2010 г. Рабочей группой были предложены следующие ЭКГ критерии АКПЖ [46]: (1) отрицательный Т в правых грудных отведениях (V_1, V_2 и V_3) с возможным распространением на V_4–V_6 у пациентов старше 14 лет (при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса с длительностью QRS ≥120 мс); (2) отрицательный Т в V_1 и V_2 у пациентов старше 14 лет (при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса) или в V_4–V_5 или V_6; (3) отрицательный Т в V_1, V_2, V_3 и V_4 у пациентов старше 14 лет при наличии блокады правой ножки пучка Гиса; (4) эпсилон-волна в правых грудных отведениях (V_1, V_2 и V_3).

Типичная ЭКГ пациента с АКПЖ представлена на рисунке 7 (грудные отведения с V_1 по V_6). Ритм – фибрилляция предсердий; отрицательные Т в отведениях V_1–V_4; эпсилон-волна (черные стрелки); увеличение времени активации ПЖ более 55 мс.

Диагностика АКПЖ часто затруднена из-за низкой специфичности ЭКГкритериев, распространенности правожелудочковых аритмий, сложностей при оценке структуры и функции ПЖ, не всегда однозначных результатов генетического тестирования [47].

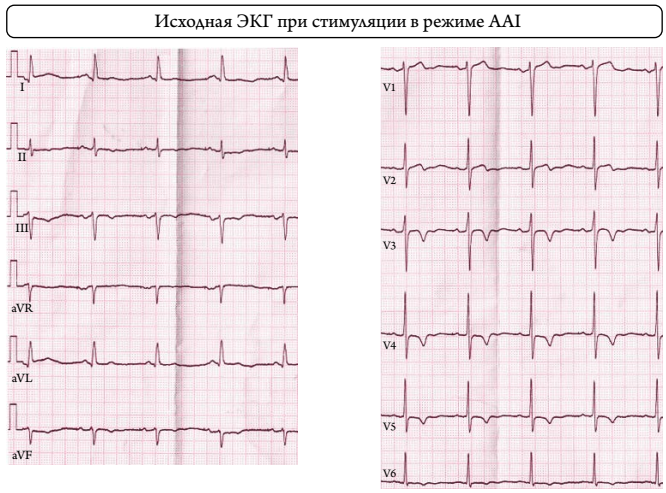
Наибольшие трудности в клинической практике вызывает дифференциальный диагноз ДИЗТ и АКПЖ. В 2015 г. A. Zaidi с соавт. при сравнительном анализе данных ЭКГ у спортсменов с ДИЗТ и пациентов с АКПЖ сделали вывод о том, что диагностические ЭКГ критерии АКПЖ, опубликованные в 2010 г., встречаются редко и не специфичны у спортсменов с ДИЗТ, при этом наличие патологического Q и максимальная амплитуда QRS в грудных отведениях <1.8 мВ достаточно уверенно позволяют отличить АКПЖ от ДИЗТ [19].

«Память сердца» (или синдром Чаттерджи)

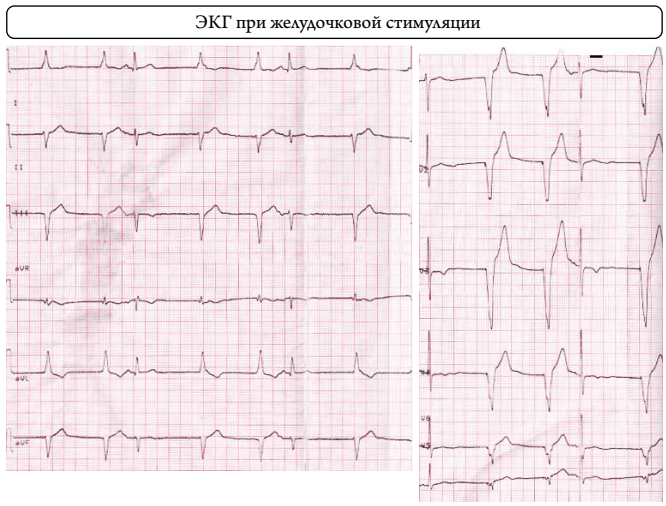
«Память сердца» – это доброкачественный, редко диагностируемый и клинически значимый ЭКГ феномен, возникающий после периода нарушения внутрижелудочковой проводимости, описан у пациентов с желудочковой экстрасистолией, преходящей блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом WPW, электрокардиостимуляцией (ЭКС), желудочковой тахикардией и при передозировке пропафеноном. После восстановления проводимости зубец Т «запоминает» и отражает направление расширенного комплекса QRS, поэтому ИЗТ наблюдается в отведениях с отрицательными широкими QRS.

В отличие от ОКС при ПС вектор зубца Т направлен от зоны ишемии, поэтому при поражении передней нисходящей артерии вектор отрицательных Т направлен вверх и вправо: отрицательные Т регистрируются в I и aVL. Отличительные признаки ПС, перечисленные

Рисунок 8. ЭКГ пациентки с имплантированным электрокардиостимулятором и ИЗТ в грудных отведениях



А: работа ЭКС в режиме AAI (артефакт предсердной стимуляции лучше всего виден во II отведении) – регистрируется инверсия зубца Т в II, III, aVF, V3–V5, двухфазные Т в V2 и V6; положительные Т в I и aVL. Амплитуда отрицательных Т в грудных отведениях больше, чем в нижних отведениях.



Б: правожелудочковая стимуляция в режиме VVI, отрицательные Т на синусовом ритме совпадают по направлению с вектором QRS при стимуляции желудочков. ЭКГ из личного архива авторов.

в таблице 2, с чувствительностью 92% и специфичностью 100% позволяют диагностировать ПС у пациентов с ЭКС [48]. Пример ЭКГ пациента с ПС представлен на рисунке 8.

В 2016 г. T. Nakagawa с соавт. сравнили ИЗТ в грудных отведениях у пациентов ОКС и ПС при идиопатической левожелудочковой тахикардии (ИЛЖ) [49]. Хотя амплитуда, длительность и другие характеристики отрицательного зубца Т в грудных отведениях были очень похожи у пациентов с ПС и ОКС, авторам удалось выявить следующие особенности ЭКГ, которые позволяют диагностировать ПС у пациентов с ИЛЖ: (1) положительный Т в aVL; (2) отрицательный или изоэлектричный Т во II отведении; (3) отрицательный Т в V_4–V_6; (4) QTc <430 мс.

Сочетание всех четырех критериев у пациентов с ИЗТ позволяет поставить диагноз ПС после пароксизма ИЛЖ с чувствительностью и специфичностью 100% и 96% соответственно.

В настоящее время ПС – это диагноз, который ставится «методом исключения», но понимание характерных для этого феномена ЭКГ признаков может помочь врачу в ряде случаев избежать ненужных обследований.

Заключение

В представленном обзоре проанализированы отличительные особенности ЭКГ у пациентов с ИЗТ при различных сердечных и внесердечных заболеваниях. В реальной клинической практике дифференциальный диагноз при ИЗТ представляет непростую задачу, знание особенностей ЭКГ при ИЗТ позволяет вовремя распознать угрожающие жизни состояния для выбора своевременных методов лечения. В таблице 2 суммированы отличительные особенности ИЗТ при сердечных и внесердечных заболеваниях.

Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить Гилярову Е. М. и Шмоткину А. О. за предоставленную на рис. 6 ЭКГ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 28.05.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malhotra A, Dhutia H, Gati S, Yeo T-J, Dores H, Bastiaenen R et al. Anterior T-Wave Inversion in Young White Athletes and Nonathletes: Prevalence and Significance. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.044
2. Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, Junttila MJ, Kerola T, Rissanen HA et al. Prevalence and Prognostic Significance of T-Wave Inversions in Right Precordial Leads of a 12-Lead Electrocardiogram in the Middle-Aged Subjects. Circulation. 2012;125(21):2572–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098681
3. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Accettura D, Cantore R, Castagna W et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. European Heart Journal. 2007;28(16):2006–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm219
4. Jacobson D, Schrire V. Giant T wave inversion. Heart. 1966;28(6):768–75. DOI: 10.1136/hrt.28.6.768
5. Rhinehardt J, Brady WJ, Perron AD, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. The American Journal of Emergency Medicine. 2002;20(7):638–43. DOI: 10.1053/ajem.2002.34800
6. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. American Heart Journal. 1947;33(6):796–806. DOI: 10.1016/0002-8703(47)90025-2
7. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(1):11–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01316-X
8. Cheng TO, Bashour TT. Striking Electrocardiographic Changes Associated with Pheochromocytome. Chest. 1976;70(3):397–9. DOI: 10.1378/chest.70.3.397
9. Pelkonen R, Pitkänen E. Unusual Electrocardiographic Changes in Pheochromocytoma. Acta Medica Scandinavica. 2009;173(1):41–4. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1963.tb16503.x
10. Littmann L. Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema: a report of nine cases. Journal of the American College of Cardiology. 1999;34(4):1106–10. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00311-3
11. Said SAM, Somer ST, Oude Luttikhuis HA. Flecainide-induced JT prolongation, T wave inversion and ventricular tachycardia during treatment for symptomatic atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 1994;44(3):285–7. DOI: 10.1016/0167-5273(94)90293-3
12. Pillarisetti J, Gupta K. Giant Inverted T waves in the emergency department: case report and review of differential diagnoses. Journal of Electrocardiology. 2010;43(1):40–2. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.08.048
13. Littmann L. Large T-Wave Inversion in a Patient with a Pacemaker. Archives of Internal Medicine. 2011;171(15):1314. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.358
14. Corbella F, Dragonetti L, Rivas C, Eyheremendy E, Acunzo R. Giant negative T waves of indeterminate origin. Revista Argentina Cardiologia. 2009;77(2):131–4. [Av. at: https://pdfs.semanticscholar.org/d8d0/1e472be0b06212e94cdfbee9275556c60194.pdf?_ga=2.112624580.1986970897.1584445994-898496954.1576661036]
15. Dhawan SS. Pseudo-Wellens' syndrome after crack cocaine use. Canadian Journal of Cardiology. 2008;24(5):404. DOI: 10.1016/S0828-282X(08)70608-1
16. Said SA. Coronary-cameral fistulas in adults (first of two parts). World Journal of Cardiology. 2013;5(9):329–36. DOI: 10.4330/wjc.v5.i9.329
17. Papadakis M, Basavarajaiah S, Rawlins J, Edwards C, Makan J, Firoozi S et al. Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. European Heart Journal. 2009;30(14):1728–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp164
18. Papadakis M, Carre F, Kervio G, Rawlins J, Panoulas VF, Chandra N et al. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. European Heart Journal. 2011;32(18):2304–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr140
19. Zaidi A, Sheikh N, Jongman JK, Gati S, Panoulas VF, Carr-White G et al. Clinical Differentiation Between Physiological Remodeling and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Athletes with Marked Electrocardiographic Repolarization Anomalies. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(25):2702–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.035
20. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R et al. The Early Repolarization Pattern. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(4):470–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.033
21. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. European Heart Journal. 2016;37(32):2515–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv591
22. Wehrens XHT, Doevendans PA, Oude Ophuis TJ, Wellens HJJ. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. American Heart Journal. 2000;139(3):430–6. DOI: 10.1016/S0002-8703(00)90086-3
23. De Zwaan C, Bär FWHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n668

myocardial infarction. American Heart Journal. 1982;103(4):730–6. DOI: 10.1016/0002-8703(82)90480-X
24. Kojuri J, Vosoughi A, Khosropanah S, Aslani A. Electrocardiographic predictors of proximal left anterior descending coronary artery occlusion. Open Medicine. 2008;3(3):294–9. DOI: 10.2478/s11536-007-0060-0
25. Canpolat U, Kaya EB, Aytemir K, Oto A. Delayed therapy for Wellens' syndrome resulted in acute myocardial infarction. Kardiologia Polska. 2012;70(12):1316. PMID: 23264258
26. Hollar L, Hartness O, Doering T. Recognizing Wellens' syndrome, a warning sign of critical proximal LAD artery stenosis and impending anterior myocardial infarction. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2015;5(5):29384. DOI: 10.3402/jchimp.v5.29384
27. Okada M, Yotsukura M, Shimada T, Ishikawa K. Clinical implications of isolated T wave inversion in adults: Electrocardiographic differentiation of the underlying cause of this phenomenon. Journal of the American College of Cardiology. 1994;24(3):739–45. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90023-X
28. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Gohbara M et al. Differences in negative T waves among acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, and Takotsubo cardiomyopathy. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2012;1(4):349–57. DOI: 10.1177/2048872612466790
29. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. Progress in Cardiovascular Diseases. 1975;17(4):247–57. DOI: 10.1016/S0033-0620(75)80016-8
30. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of Cardiac Stress from Massive Pulmonary Embolism With 12-Lead ECG. Chest. 2001;120(2):474–81. DOI: 10.1378/chest.120.2.474
31. Walder LA, Spodick DH. Global T wave inversion. Journal of the American College of Cardiology. 1991;17(7):1479–85. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90635-M
32. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Umemura S et al. Differences in Negative T Waves Between Acute Pulmonary Embolism and Acute Coronary Syndrome. Circulation Journal. 2014;78(2):483–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-1064
33. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. QT Interval Prolongation with Global T-Wave Inversion: A Novel ECG Finding in Acute Pulmonary Embolism. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2004;9(1):94–8. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2004.91528.x
34. Rencuzogullari I, Çağdaş M, Karabağ Y, Karakoyun S, Çiftçi H, Gürsoy MO et al. A novel ECG parameter for diagnosis of acute pulmonary embolism: RS time. The American Journal of Emergency Medicine. 2019;37(7):1230–6. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.09.010
35. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Annals of Internal Medicine. 2004;141(11):858. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010
36. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R et al. Incidence and angiographic characteristics of patients With apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: An analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014;83(3):343–8. DOI: 10.1002/ccd.23441
37. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART registry. International Journal of Cardiology. 2015;185:282–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.162
38. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri J, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M et al. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. Journal of the American Heart Association. 2016;5(6):e003418. DOI: 10.1161/JAHA.116.003418
39. Imran TF, Rahman I, Dikdan S, Shah R, Niazi OT, Thirunahari N et al. QT Prolongation and Clinical Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2016;39(6):607–11. DOI: 10.1111/pace.12864
40. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. The Lancet. 2007;369(9558):306–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6
41. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EFM. Mechanisms in Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurocritical Care. 2006;5(3):243–9. DOI: 10.1385/NCC:5:3:243
42. Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. World Neurosurgery. 2015;83(6):880–5. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.01.013
43. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic Changes in Patients with Acute Stroke: A Systematic Review. Cerebrovascular Diseases. 2002;14(2):67–76. DOI: 10.1159/000064733
44. Kumai T, Inamasu J, Watanabe E, Sugimoto K, Hirose Y. Differences between Takotsubo cardiomyopathy and reverse Takotsubo cardiomyopathy associated with subarachnoid hemorrhage. IJC Heart & Vasculature. 2016;11:99–103. DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.05.010
45. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. New England Journal of Medicine. 1988;318(3):129–33. DOI: 10.1056/NEJM198801213180301
46. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. European Heart Journal. 2010;31(7):806–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq025
47. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine. 2017;376(1):61–72. DOI: 10.1056/NEJMra1509267
48. Shvilkin A, Ho KKL, Rosen MR, Josephson ME. T-Vector Direction Differentiates Postpacing From Ischemic T-Wave Inversion in Precordial Leads. Circulation. 2005;111(8):969–74. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156463.51021.07
49. Nakagawa T, Yagi T, Ishida A, Mibiki Y, Yamashina Y, Sato H et al. Differences between cardiac memory T wave changes after idiopathic left ventricular tachycardia and ischemic T wave inversion induced by acute coronary syndrome. Journal of Electrocardiology. 2016;49(4):596–602. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.04.001

Цыганкова О. В.[1,2], Веретюк В. В.[3], Мареев В. Ю.[4]

[1] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

[3] ООО «Центры семейной медицины «Здравица»», Новосибирск, Россия

[4] Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД 2) являются весьма распространенными коморбидными состояниями с двунаправленным взаимно отягчающим течением. СД 2 известен как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а повышение функционального класса ХСН связано с возрастанием риска развития СД 2. В настоящее время широко обсуждается использование сахароснижающих препаратов класса глифлозинов и ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора (АРНИ) в терапии пациентов с ХСН и СД. В исследовании PARADIGM-HF изучались эффекты долгосрочной терапии ХСН со сниженной фракцией выброса единственным на сегодня представителем класса АРНИ – единым надмолекулярным комплексом, валсартаном-сакубитрилом, который превзошел эналаприл по влиянию не только на частоту нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий, но и на общую смертность. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 63,8±11,5 года, 21% из которых – женщины. В реальной клинической практике врачи чаще встречаются с пациентами старшего возраста, большая часть которых является представительницами женского пола, особенно в случае сочетания с СД 2. С другой стороны, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера второго типа, в том числе эмпаглифлозин, статистически значимо снижали смертность и частоту обострений ХСН у больных с СД 2 и сопутствующими сердечно – сосудистыми заболеваниями, включая ХСН. В статье приводится описание клинического случая инициации комбинированной терапии валсартаном-сакубитрилом в сочетании с эмпаглифлозином у пожилой пациентки с застойной ХСН с промежуточной фракцией выброса (ФВ) и коморбидной патологией: перенесенным инфарктом миокарда и СД 2. Интерес представляет быстрая положительная динамика клинических, лабораторных (NT-proBNP) и инструментальных (эхокардиографических) маркеров ХСН. В течение 3 месяцев произошло «восстановление» ФВ с промежуточной до сохраненной на фоне комплексного кардиоренометаболического подхода, который должен обязательно учитываться в ведении подобных пациентов как кардиологами, так и эндокринологами, поскольку современные кардиологические препараты имеют дополнительные плейотропные метаболические эффекты, а сахароснижающие препараты, в свою очередь, влияют на кардиологический прогноз.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; сахарный диабет; сакубитрил валсартан; эмпаглифлозин

Для цитирования Tsygankova O.V. Veretyuk V.V., Mareev V.Yu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiia. 2020;60(5):146–152. [Russian: Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Мареев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2020;60(5):146–152]

Автор для переписки Цыганкова Оксана Васильевна. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Адекватная комплексная терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из стратегических проблем в кардиологии, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), поскольку является основной причиной частых госпитализаций, ухудшения качества жизни и смерти [1–3].

Распространенность СД 2 при наличии ХСН значительно выше, чем в общей популяции, и варьирует в широких пределах в зависимости от изучаемой когорты – от 12 до 40%, достигая максимальных значений среди госпитализированных по поводу острой декомпенсации ХСН [2, 4, 5]. С другой стороны, по данным Boonman-de Winter с авт. (2012), распространенность ХСН у пациентов с СД 2 составляет 28%, прогрессивно нарастая с увеличением возраста, прежде всего за счет пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ), число которых в 3–6 раз (в различных возрастных диапазонах) превышает число тех, кто имеет низкую ФВ [6]. Эти данные по-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n840

казывают, насколько важно уделять особое внимание данной когорте пациентов.

Совместный консенсус Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) 2019 года, посвященный управлению гипергликемией при СД 2, регламентирует выбор сахароснижающего препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от доминирующей клинической ситуации – преобладание ХСН/хронической болезни почек или атеросклероз-ассоциированного сердечно-сосудистого заболевания. В первом случае препаратами первой линии являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГТ-2), которые не только снижают уровни гликемии, но и уменьшают частоту госпитализаций и смертность у пациентов с ХСН, независимо от ФВ [7]. Таким образом, целью терапии пациентов с ХСН и СД 2 является достижение гликемического контроля при одновременном улучшении сердечно-сосудистого прогноза.

С позиций кардиологического подхода в ведении данной категории пациентов привлекает особое внимание новый класс препаратов – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), представленный на настоящий момент единственным препаратом – кристаллизированным надмолекулярным комплексом валсартан-сакубитрил. В исследовании PARADIGM-HF этот препарат продемонстрировал превосходство над ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприлом не только в снижении сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН на 20%, но также внезапной и общей смерти на 20% и 16% соответственно, причем статистически значимые положительные тренды касались и группы пациентов с СД 2. Таким образом, валсартан-сакубитрил оказывал свои положительные эффекты независимо от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и диабетического статуса [8].

Среди пациентов с сочетанием ХСН и СД 2 АРНИ имел преимущество перед ингибитором АПФ по влиянию на параметры углеводного обмена: лучший контроль уровня HbA1c на протяжении всего периода наблюдения и снижение потребности в инициации терапии инсулином на 29% [8].

Для лечения пациентов с ХСН с промежуточной ФВ экспертами ОССН–РКО–РНМОТ рекомендуется использовать принципы фармакологической терапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных ХСН с низкой ФВ, что позволяет рекомендовать валсартан-сакубитрил пациентам с ФВ до 50% [9]. В исследовании PARAGON-HF АРНИ имел преимущество над традиционным блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ФВ до 57% включительно, особенно у женщин [10].

Эпидемиологические исследования демонстрируют значительное увеличение числа пациентов с ХСН в сочетании с фибрилляцией предсердий, ожирением и нарушениями углеводного обмена, а также преобладание лиц с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ [11], что делает особенно актуальным накопление клинического опыта в назначении АРНИ при коморбидности с данными нозологическими формами.

Клинический случай

Пациентка Б., 71 год, пенсионер, инвалид 3-й группы, доставлена в приемное отделение терапевтического филиала ГБУЗ НСО «ГКБСМП № 2» г. Новосибирска 13.02.2019 с жалобами на одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, общую слабость и ограничение физической активности, боли в области сердца жгущего и давящего характера, без иррадиации, не связанные с физической нагрузкой, купирующиеся покоем, приемом валокордина, периодически – перебои в работе сердца.

Из анамнеза известно, что она много лет наблюдается в связи с артериальной гипертензией. Максимальные значения артериального давления (АД) 170/100 мм рт. ст., на фоне проводимой нерегулярно медикаментозной терапии целевые значения АД не достигнуты, отмечается его высокая вариабельность. Последние 15 лет – СД 2. В 2013 году во время плановой госпитализации по поводу СД впервые диагностирован перенесенный Q-инфаркт миокарда передне-верхушечной области и нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) неизвестной давности. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной в 2013 году, ФВ по Симпсону 63–66%, зоны акинеза в 5 и 11 сегментах. Рекомендовалось проведение коронарографии для определения дальнейшей лечебной тактики, от проведения которой пациентка отказалась. С 2014 по 2016 годы ангинозные боли беспокоили редко, соответствуя I функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения.

С зимы 2017 года отметила постепенное усиление и учащение приступов стенокардии, которые возникали при умеренной физической нагрузке, появилась одышка, в том же году проходила стационарное лечение в кардиологическом отделении БСМП № 2. ЭхоКГ исследование: ФВ 43%, левое предсердие (ЛП) 42 мм, правое предсердие 41×52 мм, зоны акинеза в 5 и 11 сегментах. Последняя госпитализация в январе 2018 года в терапевтическое отделение в связи с развитием пароксизма фибрилляции предсердий, декомпенсацией ХСН. В течение последних 3 месяцев отмечала ухудшение состояния – нарастание одышки, уменьшение толерантности к нагрузке; ангинозные боли беспокоили редко, однако объем физической активности был резко ограничен, передвигалась лишь в пределах квартиры.

Медикаментозное лечение перед госпитализацией включало: карведилол 3,125 мг 2 раза в сутки, торасемид 10 мг, спиронолактон 50 мг, а также апиксабан 5 мг 2 раза в сутки (принимала нерегулярно), розувастатин 10 мг (принимала нерегулярно), и с целью контроля гликемии глимепирид 3 мг утром, метформин 500 мг вечером. Блокаторы РААС последние полгода не принимала, причину уточнить не может.

Из анамнеза жизни: не курит, алкоголь не употребляет. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии: отец умер внезапно в 47 лет, мать умерла в 43 года от массивной тромбоэмболии легочной артерии после хирургического вмешательства по поводу фибромиомы. Менопауза в 52 года. Аллергологический и эпидемиологический анамнез без особенностей.

При осмотре на момент поступления: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Положение в постели – с приподнятым головным концом (2 подушки). Рост 165 см, вес 99 кг, индекс массы тела 36,4 кг/м^2. Температура тела 36,4°С. Кожные покровы бледные, сухие, чистые. Пастозность стоп, голеней. Дыхание везикулярное, ослаблено в базальных отделах, там же выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 в минуту. АД 160/90 мм рт. ст. на обеих руках. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, уплотнена. Пульсация артерий в подколенных ямках определяется с обеих сторон. Снижение поверхностной чувствительности по типу «носков». Варикозное расширение вен нижних конечностей. Физиологические отправления в норме. По шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС, в модификации В. Ю. Мареева) – 7 баллов (что соответствует III ФК).

Результаты лабораторных исследований

- Общий анализ крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты 4,38×10^{12}/л, лейкоциты 6,4×10^9/л, тромбоциты 214×10^9/л, СОЭ 7 мм/ч.
- Общий анализ мочи: прозрачная, светло-желтая, удельный вес 1025, реакция кислая, белок отрицательный, глюкоза 28 ммоль/л (+++), ацетон ++, единичные лейкоциты, эпителий 1–2 в поле зрения.
- Биохимический анализ крови: общий белок 67,6 г/л, альбумин 40,0 г/л, мочевина 8,4 ммоль/л, креатинин 0,093 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (CKD-EPI) 53 мл/мин/1,73 м^2, мочевая кислота 345,8 мкмоль/л, билирубин общий 18,4 мкмоль/л, билирубин прямой 4,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 54,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 66,5 Ед/л, щелочная фосфатаза 90,3 Ед/л, глюкоза сыворотки 13,6 ммоль/л, холестерин общий 5,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 0,9 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,2 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, натрий 141,2 ммоль/л, креатинфосфокиназа 53,8 Ед/л, миокардиальная фракция креатинфосфокиназы 10,7 Ед/л.
- Качественный тропониновый I тест отрицательный.
- N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пепетида (NT-proBNP): 1026 пг/мл (0–125).
- Гликемический профиль: 08.00 – 8,9 ммоль/л, 13.00 – 12,3 ммоль/л, 17.00 – 11,8 ммоль/л, 21.00 – 11,2 ммоль/л.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c): 8,6%.
- Суточная протеинурия – 350 мг.
- Т4 свободный 11,12 пмоль/л (9,5–23,2), тиреотропный гормон 11,26 мЕД/мл (0,3–4,0).
- ЭКГ: электрическая ось сердца отклонена влево, ритм синусовый, 94 в минуту, признаки гипертрофии ЛП, рубцовые крупноочаговые изменения миокарда в передне-верхушечной области и нижней стенке ЛЖ.
- ЭхоКГ: умеренная дилатация полости ЛЖ, ЛП, акинез нижнего, заднего сегментов, гипокинез бокового сегмента, шарообразный тромб в проекции верхушки размерами 1,9×2,2 см, снижение сократительной функции ЛЖ (ФВ по Симпсону 41%), динамика ЭхоКГ показателей отражена в таблице 1.
- Рентгенография органов грудной клетки: очаговых, инфильтративных теней не выявлено, пневмосклероз, рентгенографические признаки полнокровия сосудов малого круга кровообращения, кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 60%), склероз аорты.
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы: общий объем 11,9 см^3, в нижней трети правой доли – образование повышенной эхогенности 6×7×5 мм с четкими контурами и слабым перинодулярным кровотоком.
- Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек: незначительное увеличение печени, липоматоз поджелудочной железы, почки не изменены.

Клинический диагноз

Основное заболевание. ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Q-позитивный инфаркт миокарда передне-верхушечной области и нижней стенки левого желудочка неизвестной давности Фоновое заболевание. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4 (очень высокий).

Осложнения основного заболевания. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, вне пароксизма. Тромб верхушки левого желудочка. ХСН с промежуточной ФВ IIA стадии, III ФК по NYHA.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n840

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей

Показатель	2018	02/2019	05/2019
ЛП, см	Переднезадний размер 4,3 см, из апикального доступа 4,6×5,3 см	Переднезадний размер 4,5 см, из апикального доступа 4,4×5,7 см	Переднезадний размер 4,3 см, из апикального доступа 4,1×5,3 см
ПП, см	4,3×5,2	4,4×5,6	4,2×5,1 см
КДР ЛЖ, см	5,9	6,3	5,9
КСР ЛЖ, см	4,6	5,2	4,8
КДО ЛЖ, мл	160	170	160
КСО ЛЖ, мл	96	110	99
УО ЛЖ, мл	63	60	64
ФВ ЛЖ, % (Simpson)	42	41	51
Дополнительно	Акинез нижнего, заднего сегментов. Гипокинез бокового сегмента	Акинез нижнего, заднего сегментов. Гипокинез бокового сегмента. Тромб шарообразный в проекции верхушки размерами 1,9×2,2 см	Акинез нижнего, заднего сегментов. Гипокинез бокового сегмента. Тромб шарообразный в проекции верхушки размерами 1,8×2,0 см
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	42	45	36

ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса.

Сопутствующие заболевания. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c менее 7,5%, от 02.2019 – 8,5%. Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Нефропатия сложного генеза (гипертензивная, атеросклеротическая, диабетическая). Хроническая болезнь почек С3аА2. Ожирение 2-й степени, стабильное течение. Первичный субклинический гипотиреоз, впервые выявленный. Зоб 0. Варикозная болезнь нижних конечностей.

Лечение

Прежде всего, в качестве блокатора РААС как основного направления в лечении больных ХСН с промежуточной ФВ был назначен эналаприл 20 мг в сутки под контролем АД. Также в стационаре была пересмотрена другая базисная терапия: удвоена суточная доза торасемида до 20 мг с контролем массы тела и диуреза, карведилола до 50 мг в 2 приема (увеличение дозы происходило постепенно), розувастатина до 20 мг. Показания для внутривенного введения диуретиков отсутствовали. Дозы антагониста минералокортикоидных рецепторов и антикоагулянта изменений не претерпели (спиронолактон 50 мг в сутки и апиксабан 5 мг дважды в сутки соответственно).

Поскольку у пациентки отсутствовали выраженные нарушения функции печени и почек как факторы, лимитирующие назначение и титрацию метформина при ХСН в качестве базисного сахароснижающего препарата, в том числе при низкой ФВ (IIa, C), его доза была увеличена до 2000 мг. Учитывая российские (2018) [9] и европейские рекомендации по ХСН (2016) [12], кардиоваскулярной профилактике (2016) [13], совместный консенсус ADA/EASD (2018) [7], российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД (2019) [14] с целью коррекции гликемии и уменьшения госпитализаций по поводу ХСН, сердечно-сосудистой и общей смертности, у пациентки с СД 2 и сопутствующим сердечно-сосудистыми заболеванием (ИБС) была начата терапия эмпаглифлозином 10 мг утро. Прием глимепирида пациентка продолжала, учитывая его нейтральные сердечно-сосудистые эффекты (исследование CAROLINA) [15].

На фоне проводимой терапии уже спустя 7 дней госпитализации отмечена объективная положительная динамика (возможность занять в кровати горизонтальное положение, уменьшение застойных явлений в легких, стабилизация АД, урежение ЧСС до 60 в минуту) и субъективное улучшение самочувствия (уменьшение одышки, исчезновение ангинозных болей). Доза торасемида уменьшена до 10 мг в сутки. Также у пациентки нормализовался гликемический профиль, соответствуя целевым значениям гликемии (натощак <7,5 ммоль/л, после еды <10 ммоль/л). По ШОКС количество баллов – 4, что соответствовало II ФК.

Перед выпиской для дальнейшего продолжения терапии на амбулаторном этапе данной пациентке с целью дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН был рекомендован перевод с эналаприла на АРНИ – единый надмолекулярный комплекс валсартан-сакубитрил по 100 мг 2 раза в сутки после 36 часового перерыва в приеме ингибитора АПФ (согласно инструкции к препарату). Перевод был осуществлен согласно российским рекомендациям по ХСН (2018), поскольку имела место стабильная ХСН с систолической дисфункцией

II–III ФК, не требующая назначения внутривенно или удвоения дозы пероральных диуретиков, с систолическим АД >100 мм рт. ст. Вместо спиронолактона назначен селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в дозе 50 мг в сутки, вместо свободной комбинации метформина и эмпаглифлозина назначена фиксированная комбинация метформин+эмпаглифлозин 1000/5 мг 2 раза в сутки. Остальная терапия была продолжена в полном объеме: карведилол 25 мг 2 раза в сутки, торасемид 10 мг, розувастатин 20 мг, глимепирид 3 мг, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

Пациентка выписана из отделения кардиологии в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение кардиолога, терапевта и эндокринолога. Через 2 недели комплексной терапии доза валсартана-сакубитрила была планово увеличена до целевой – по 200 мг 2 раза в сутки. При ЭхоКГ исследовании прирост ФВ ЛЖ через 3 месяца терапии составил 10% (при поступлении в стационар 41%, через 3 месяца – 51%), уменьшились размеры полостей сердца (табл. 1). По инициативе родственников пациентки, несмотря на ее объективное удовлетворительное самочувствие, произведен контроль NT-proBNP плазмы, который составил 87 пг/мл (0–125). В связи с гипогликемическими состояниями доза глимепирида уменьшена до 1 мг, а затем препарат был полностью отменен, HbA1c в 05/2019 года составил 7%. Отдельно необходимо подчеркнуть снижение веса на 7 кг за 3 месяца наблюдения, что пациентка связывает с расширением объема двигательной активности, а также приемом эмпаглифлозина, обеспечивающего глюкозурию и дополнительную потерю калорий.

Обсуждение

Терапия пациентов с ХСН и сопутствующим СД 2 – задача, требующая комплексного подхода, поскольку очевидно формирование патогенетического круга: с одной стороны, СД 2 повышает риск общей и сердечно-сосудистой смерти больного ХСН более чем в 2 раза [16], а с другой – ХСН per se рассматривается как состояние «инсулинорезистентности» и сопровождается высоким риском развития различных нарушений углеводного обмена [17, 18]. В этой связи важно, чтобы терапия таких пациентов была двунаправленной, нацеленной как на снижение инсулинорезистентности и коррекцию гипергликемии, так и на компенсацию проявлений ХСН. Известно, что ряд сахароснижающих препаратов обладает нейтральным эффектом или даже увеличивает частоту госпитализаций при СН (таб. 2) [19]. Исследования EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI продемонстрировали снижение риска госпитализации по причине ХСН (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) [20–22]. Снижение рисков данных исходов при терапии глифлозинами было значимым, независимо от исходного наличия или отсутствия ХСН (данные по ФВ ЛЖ специально не оценивались и не мониторировались). Положительное влияние ИНГТ-2 на прогноз и обострение ХСН доказано и у пациентов с ХСН при отсутствии СД 2 [23].

Поэтому применение комбинации метформина с эмпаглифлозином было выбрано для лечения нашей пациентки пожилого возраста с тяжелой смешанной патологией.

Одновременное ингибирование неприлизина на фоне терапии валсартаном-сакубитрилом перспективно не только с целью увеличения концентрации натрийуретических пептидов, обладающих антипролиферативным, антигипертрофическим, вазодилатирующим, симпатолитическим, натрийуретическим и диуретическим эффектами, но и дополнительным сахароснижающим действием. Неприлизин играет ключевую роль в деградации нативного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и длительно действующих агонистов ГПП-1, поэтому другим преимуществом валсартана-сакубитрила при ХСН является антигипергликемический эффект [24], что реализуется в снижение уровней гликемии при ее повышении без развития гипогликемических состояний, а ингибирование распада брадикинина сопровождается увеличением чувствительности к инсулину и уменьшением висцерального липолиза [25].

В исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, 8-недельный период терапии валсартаном-сакубитрилом в дозе 400 мг в сутки по сравнению с амлодипином был связан со значимым улучшением чувствительности к инсулину [26]. Вероятно, эти позитивные гликемические эффекты вносят существенный вклад в улучшение прогноза пациентов с ХСН, хо-

Таблица 2. Противодиабетические препараты и риск сердечной недостаточности (адаптирована из [18])

Препараты с неблагоприятными или неясными эффектами на риск СН	Препараты с нейтральным эффектом на риск СН	Препараты с благоприятным эффектом на риск СН
• Тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон) • Препараты сульфонилмочевины • Ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин, алоглиптин?)	• Инсулин-гларгин • Агонисты ГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид) • Ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин)	• Метформин • ИНГТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин)

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1,
ИНГТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n840

тя в PARADIGM-HF АРНИ демонстрировал преимущество по снижению общей, сердечно-сосудистой смерти, а также внезапной смерти у пациентов с ХСН, независимо от варианта гликемического статуса: нормогликемия, предиабет или СД 2 [27].

С позиций кардиоренометаболического континуума вызывает интерес тот факт, что применение АРНИ вместо ингибитора АПФ способствует лучшему контролю СКФ и креатинина, статистически значимо снижает уровень мочевой кислоты и риск развития хронической болезни почек, лимитирующей терапию блокаторами РААС [28, 29]. Важным фактором следует считать и статистически значимое большее снижение риска внезапной смерти при лечении препаратом валсартан-сакубитрил в сравнении с эналаприлом [30]. Исходя из этого, сопутствующий СД, нарушение функции почек и жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца являются дополнительными факторами, требующими как можно более быстрого перевода пациентов с ХСН на АРНИ.

У пациентов с ожирением, СД 2 и ХСН с сохраненной ФВ запускаются нейрогуморальные механизмы, блокирующие полноценное выведение натрия и жидкости [31], что создает дополнительные перспективы изучения АРНИ и ИНГТ-2 именно при этом фенотипе ХСН. Результаты исследования PARAGON – HF у больных с ХСН и исходной ФВ ЛЖ >45% продемонстрировали преимущества АРНИ над валсартаном у пациентов с ФВ до 57%, особенно у женщин [10]. Это является дополнительным подтверждением успешности терапии нашей пациентки – пожилой женщины с промежуточной ФВ ЛЖ и сочетанием ХСН и СД 2. Пока остается открытым законо-мерный вопрос о наличии кардиометаболических преимуществ при сочетанном назначении АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов с ХСН с различной ФВ ЛЖ и СД 2.

Подводя черту, можно констатировать, что достижения доказательной медицины последних лет позволили перенести идеологию кардиодиабетологии из академической в практическую плоскость, позволяя эндокринологам при назначении сахароснижающих препаратов класса ИНГТ-2 и кардиологам при назначении АРНИ получать желаемые положительные сердечно-сосудистые, метаболические и почечные эффекты, а также влиять на общую и сердечно-сосудистую смертность. Ожидаются рандомизированные клинические исследования, изучающие совместное назначение и аддитивный плейотропизм этих медикаментов у пациентов с ХСН и СД 2, однако уже сейчас практические врачи могут накапливать подобный клинический опыт, руководствуясь инструкцией к препаратам и клиническими рекомендациями, регламентирующими возможность назначения АРНИ и ИНГТ-2 у стабильных пациентов как со сниженной, так и с промежуточной ФВ, в том числе в качестве начальной терапии [7, 9].

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Статья поступила 18.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes. Diabetes Care. 2004;27(3):699–703. DOI: 10.2337/diacare.27.3.699
2. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. European Heart Journal. 2008;29(10):1224–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn156
3. 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
4. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. European Journal of Heart Failure. 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ejhf.30
5. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(1):11–3. DOI: 10.2337/dci17-0052
6. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2012;55(8):2154–62. DOI: 10.1007/s00125-012-2579-0
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487–93. DOI: 10.2337/dci19-0066
8. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(5):333–40. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6
9. 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, pre-

vention 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 (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
11. Tereshchenko S.N., Romanova N.V., Zhirov I.V., Osmolovskaya Yu.F., Golitsyn S.P. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(6):418–26. [Russian: Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):418–26]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2276
12. 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
13. 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
14. 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
15. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155. DOI: 10.1001/jama.2019.13772
16. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. Diabetes and Vascular Disease Research. 2013;10(4):330–6. DOI: 10.1177/1479164112471064
17. Deaton C, Mamas MA, Rutter MK, Gibson M, Bowell S, Byrne R et al. Glucose and Insulin Abnormalities in Patients with Heart Failure. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2011;10(2):75–87. DOI: 10.1016/j.ejcnurse.2010.08.007
18. Nichols GA, Moler EJ. Cardiovascular disease, heart failure, chronic kidney disease and depression independently increase the risk of incident diabetes. Diabetologia. 2011;54(3):523–6. DOI: 10.1007/s00125-010-1965-8
19. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2018;20(5):853–72. DOI: 10.1002/ejhf.1170
20. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Circulation. 2019;139(11):1384–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778
21. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation. 2018;137(4):323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
23. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
24. Packer M. Augmentation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling by neprilysin inhibition: potential implications for patients with heart failure: GLP-1 receptor signalling and neprilysin. European Journal of Heart Failure. 2018;20(6):973–7. DOI: 10.1002/ejhf.1185
25. Giamouzis G, Butler J. Glycaemic control in heart failure: a PARADIGM shift for patients with concomitant diabetes? The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(5):314–5. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30089-X
26. Jordan J, Stinkens R, Jax T, Engeli S, Blaak E, May M et al. Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension: Metabolic Benefits of Sacubitril/Valsartan (LCZ696). Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;101(2):254–63. DOI: 10.1002/cpt.455
27. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B et al. Risk Related to Pre–Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection FractionCLINICAL PERSPECTIVE: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circulation: Heart Failure. 2016;9(1):e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560
28. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. European Heart Journal. 2015;36(23):1437–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010
29. Mogensen UM, Køber L, Jhund PS, Desai AS, Senni M, Kristensen SL et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF. European Journal of Heart Failure. 2018;20(3):514–22. DOI: 10.1002/ejhf.1056
30. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. European Heart Journal. 2015;36(30):1990–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv186
31. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019;21(2):137–55. DOI: 10.1002/ejhf.1369

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n840

Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»

KRKA – лидер в области кардиологии![1]

Телмиста® 24 часа

телмисартан

таблетки 40 и 80 мг №28 и №84

Телмиста® Н 24 часа

*гидрохлоротиазид/**телмисартан***

таблетки 12,5/40 и 12,5/80 мг №28 и №84

ХОРОШИЕ НОВОСТИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

- Надежное снижение АД, включая опасные утренние часы[2]
- Длительный контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме[2]
- Снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений[3]

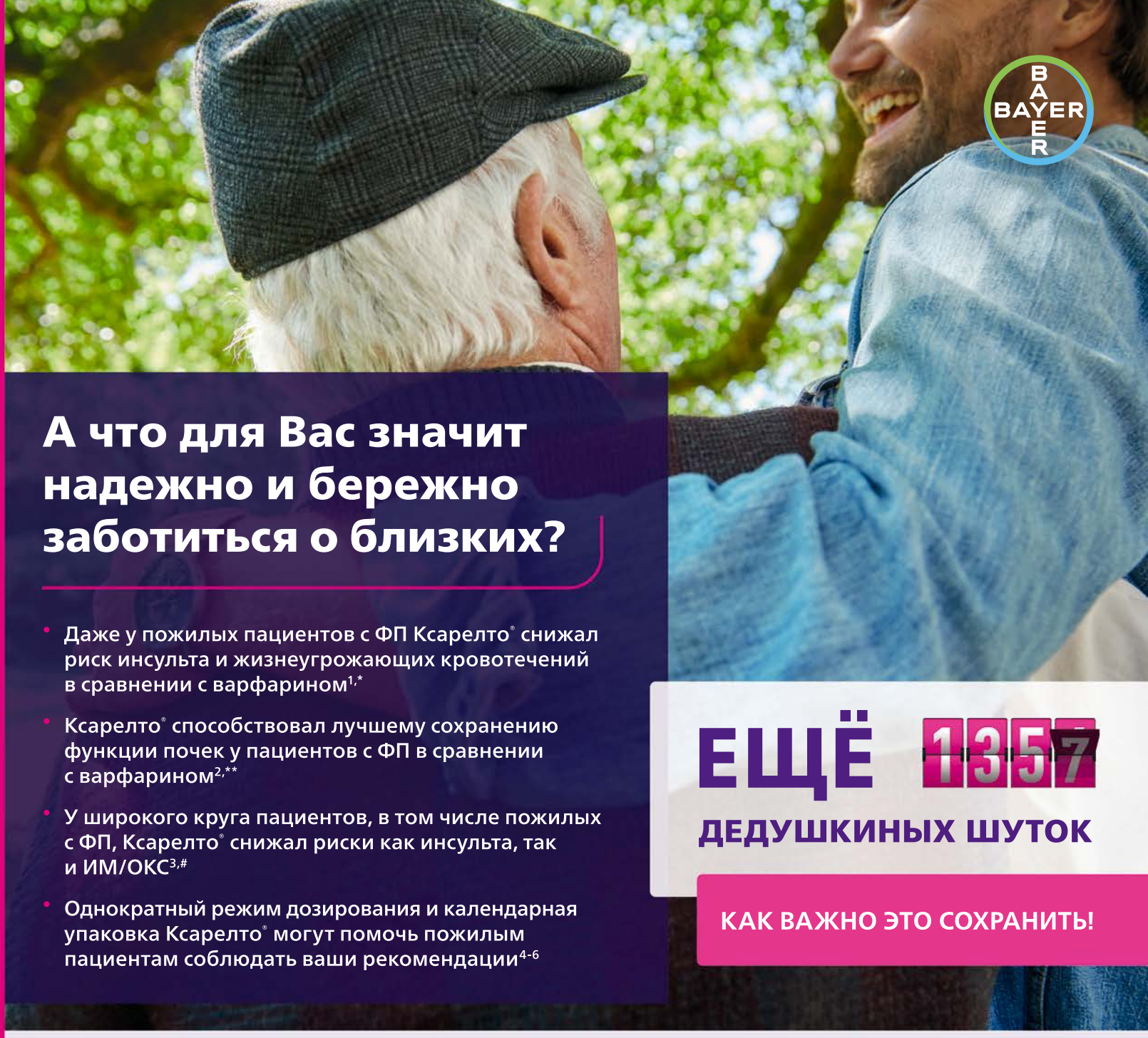
Реклама.

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



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином[1,*]
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином[2,**]
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС[3,#]
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации[4-6]

ЕЩЁ 1357

ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® **Международное непатентованное наименование:** ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[A], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и менорргию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)[A], лихорадка[A], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

[A] наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

[B] наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. **2.** Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. **3.** Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. **4.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. **5.** Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. **6.** Mahtani K.R. et al.Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. # По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Ксарелто® РИВАРОКСАБАН

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru