

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

МИОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19,
ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТАМИ
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ

ИНТЕРВАЛ QT У ПАЦИЕНТОВ
С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЛИСТА
ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА
С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНЕЗОМ СН

ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ПРИ ТЭЛА
И ИНФАРКТЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У БОЛЬНЫХ С ПРИЗНАКОМ МАККОНЕЛА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ПОАК В СОСТАВЕ ТРОЙНОЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ФП, ПЕРЕНЕСШИХ ОКС.
ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ
КРИТЕРИЕВ БЛНПГ С ОТВЕТОМ
НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ
ТЕРАПИЮ ПРИ ХСН

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС:
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ
ИЛИ СИНДРОМ ТАКОЦУБО?
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПОТОНИЕЙ И ОТЕКОМ ЛЕГКИХ

7'2020
Том 60

Один из основных препаратов для
лечения ХСН согласно
национальным рекомендациям¹

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

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперо® – основа жизнеспасающей терапии



**Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶**

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

[illegible]

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

7'2020

Том 60

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных
подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.07.2020. 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

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

- Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный
результатами иммуногистохимического исследования
Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В., Куклева А. Д., Богачева Г. А., Курилина Э. В.,
Калинин Д. В., Багдасарян Т. Р., Семенова Л. А., Грецов Е. М., Эргешов А. Э., Фомин В. В. 4
- Интервал QT у пациентов с инфекцией COVID-19
Комолятова В. Н., Макаров Л. М. 11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Особенности клинической картины и исходов у пациентов из листа ожидания
трансплантации сердца с различным генезом сердечной недостаточности
Костомаров А. Н., Симоненко М. А., Федорова М. А., Федотов П. А. 15
- Деформация миокарда при тромбоэмболии легочной артерии
и инфаркте правого желудочка у больных с признаком Макконела
Мазур Е. С., Мазур В. В., Рабинович Р. М., Мясликов К. С. 20
- Динамика клинико-функционального и гемодинамического профиля больных
с легочной артериальной гипертензией при применении стартовой монотерапии
антагонистами рецепторов эндотелина: бозентан против мацитентана
Мартынюк Т. В., Алеевская А. М. 28
- Изменения продольной систолической функции левого желудочка в зависимости
от артериальной гипертензии и эффективности ее контроля: популяционный анализ
Гусева В. П., Рябиков А. Н., Воронина Е. В., Малютина С. К. 36
- Оптимизация диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности
у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких
Шпагина Л. А., Камнева Н. В., Куделя Л. М., Котова О. С., Шпагин И. С., Кузнецова Г. В.,
Аникина Е. В., Герасименко Д. А., Сараскина Л. Е., Суровенко Т. Н., Пономарева А. В. 44
- Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной
анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших
острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования
Сычева Н. А., Королёва Л. Ю., Носов В. П., Ковалёва Г. В., Пайкова Н. Н., Волкова А. Т., Кисель А. М. . . . 53
- Прогностическая значимость динамики содержания высокочувствительного
С-реактивного белка в крови после планового коронарного
стентирования в отношении развития рестеноза стента
Филатова А. Ю., Шлевкова Г. В., Потехина А. В., Осокина А. К., Ноева Е. А., Щинова А. М.,
Кузнецова Т. В., Масенко В. П., Арефьева Т. И., Меркулов Е. В., Самко А. Н., Проваторов С. И. 64
- Болезни системы кровообращения в Кыргызской Республике
в период с 2002 по 2017 годы
Ырысова М. Б. 72

Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В., Солдатова А.М.	78
Safety of low-dose prolonged infusion of tissue plasminogen activator therapy in patients with thromboembolic events in the intensive care unit Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz, Hulya Yilmaz Ak, Hicaz Zencirkiran Agus, Yasemin Ozsahin, Ahmet Cagri Aykan, Dogac Oksen.	86
Результаты мини-инвазивных клапансохраняющих вмешательств на корне аорты: анализ с применением метода «псевдорандомизации» Чарчян Э.Р., Брешинов Д.Г., Белов Ю.В.	91
Предотвращение диастолической дисфункции, вызываемой доксорубицином, митохондриальным антиоксидантом пластомитином Лакомкин В.А., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Просвирнин А.В., Капелько В.И..	98

ОБЗОРЫ

Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста Шапошник И.И., Генкель В.В., Салашенко А.О.	103
Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоэмболии Обрезан А.Г., Куликов Н.В.	108
Баланс пользы и риска при назначении антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца. Как относиться к проблеме желудочно-кишечных кровотечений? Комаров А.А., Шахматова О.О., Коробкова В.В.	115
Желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с ишемической болезнью сердца: возможности профилактики Лапина Н.С., Алексеева А.А., Вершинина А.Д., Хрулева Н.С., Злобина Д.С., Королева Л.Ю.	125

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Перипаритальная кардиомиопатия или синдром такоцубо? Клинический случай с артериальной гипотонией и отеком легких Вышков Е.В., Цой Е.И., Демьянов С.В., Рябов В.В.	136
--	-----

Коган Е. А.¹, Березовский Ю. С.², Благова О. В.¹, Куклева А. Д.¹, Богачева Г. А.¹, Курилина Э. В.³, Калинин Д. В.⁴, Багдасарян Т. Р.², Семенова А. А.², Грецов Е. М.², Эргешов А. Э.², Фомин В. В.¹

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

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования

Цель	Несмотря на закономерное поражение сердца у больных с коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, возможность развития лимфоцитарного миокардита в рамках COVID-19 остается недоказанной. Целью исследования было доказать возможность развития лимфоцитарного миокардита и изучить его морфологические особенности у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения.
Материал и методы	Изучены аутопсийные данные 5 пациентов пожилого возраста (в среднем $74,8 \pm 4,4$ года; 3 мужчины и 2 женщины) с новой коронавирусной инфекцией и двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения (стадии 3–4, оценка тяжести по данным компьютерной томографии). Диагноз COVID-19 установлен на основании типичной клинической картины и положительного результата исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции. Все больные находились на лечении в различных стационарах, перепрофилированных для лечения больных с COVID-19. Проведено стандартное гистологическое исследование с окрасками гематоксилином и эозином, толуидиновым синим и по Ван Гизону. Серийные парафиновые срезы изучались иммуногистохимически с использованием панели антител к CD3, CD68, CD20, перфорину, toll-подобным рецепторам (toll-like receptors, TLR) 4-го и 9-го типов.
Результаты	Ни в одном случае миокардит не был заподозрен клинически, внесен в диагноз или указан в качестве возможной причины смерти. В качестве ошибочных диагнозов, не получивших подтверждения при аутопсии, фигурировали ИБС, острый инфаркт миокарда. При морфологическом исследовании препаратов сердца выявлена картина лимфоцитарного миокардита, отвечающая далласским критериям диагноза. Дана детальная характеристика инфильтрата в миокарде, описано сочетанное воспалительное поражение эндокарда и перикарда. При иммуногистохимическом исследовании с типированием клеточного инфильтрата подтверждены наличие CD3-позитивных Т-лимфоцитов, повышенная экспрессия рецепторов TLR-4. Во всех случаях выявлена картина коронарита, в том числе с тромбированием микрососудов.
Заключение	Получено морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение возможности развития лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19. Особенности миокардита при COVID-19 являются наличие коронарита и возможность сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом.
Ключевые слова	COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирус; миокардит; эндокардит; CD3 Т-лимфоциты; перфорин; TLR-4, TLR-9
Для цитирования	Kogan E. A., Berezovskiy Yu. S., Blagova O. V., Kukleva A. D., Bogacheva G. A., Kurilina E. V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. Kardiologiya. 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В., Куклева А. Д., Богачева Г. А., Курилина Э. В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология. 2020;60(7):4–10]
Автор для переписки	Благова Ольга Владимировна. E-mail: blagovao@mail.ru

Сведений о природе и тем более морфологии поражения миокарда в рамках новой коронавирусной инфекции пока немного. Прежде всего на нечастое, но закономерное вовлечение сердца в единый патологический процесс при этом заболевании обратили внимание клиницисты. Так, по данным исследователей из Уханя, повреждение миокар-

да диагностировано в 12% случаев (всего изучен 41 больной) [1]. Отмечена четкая корреляция тяжелого течения (с переводом в отделения реанимации) и летальных исходов с развитием кардиальной симптоматики [2, 3].

Сообщается о нескольких клинических вариантах поражения сердца:

- 1) утяжеление течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, сердечной недостаточности, нарушений ритма) [4];
- 2) развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) вследствие тромбоза как измененных, так и неизмененных коронарных артерий [5];
- 3) развитие кардиогенного шока, острой сердечной недостаточности у пациентов без предшествующих заболеваний сердца [6];
- 4) менее тяжелые проявления – аритмии, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), при эхокардиографии и пр. (не всегда клинически проявляющиеся) [7];
- 5) повышение уровня кардиоспецифических маркеров (тропонина, NT-proBNP и др.) в крови, которое отмечается у 8% больных и не всегда сопровождается клиническим ухудшением [2].

При этом для объяснения симптомов и лабораторных изменений чаще всего используется такое не вполне определенное понятие, как «острое повреждение миокарда». В соответствии с последним европейским консенсусом относительно ИМ [8] острое повреждение миокарда может быть диагностировано на основании увеличения уровня биомаркеров (тропонина) в отсутствие ишемии, его морфологическим доказательством является гибель кардиомиоцитов. Очевидно, что это понятие слишком общее; в частности, некроз миокарда в рамках тяжелого (в том числе вирусного) миокардита также подпадает под это определение. Вместе с тем при описании пациентов с коронавирусной инфекцией клиницисты стараются избегать термина «миокардит».

Это связано в первую очередь с жесткой приверженностью европейских экспертов по болезням миокарда к обязательной морфологической и иммуногистохимической верификации миокардита [9]. На момент написания этой статьи можно с осторожностью говорить лишь о двух верифицированных случаях своеобразного миокардита при COVID-19 [10, 11]. В то же время клинические данные (как отдельные случаи, так и серии наблюдений) свидетельствуют о высокой частоте «острого повреждения миокарда». Одним из самых важных механизмов такого повреждения является тромбоз, в том числе крупных коронарных артерий.

Называют также следующие механизмы повреждения сердца при COVID-19: связывание вируса в миокарде содержащимися там в большом количестве (как и в легких) ангиотензинпревращающим ферментом 2 в качестве функционального рецептора с последующей дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы; индуцированный гипоксемией окислительный стресс с развитием внутриклеточного ацидоза и дисфункции митохондрий; поражение микроциркуляторного русла (повышенная проницаемость, ангиоспазм, микротромбозы с формированием

дефектов перфузии); синдром системного воспалительного ответа (цитокиновый шторм, неконтролируемое воспаление) [4]. Считается, что сама тяжелая респираторная инфекция может приводить к повышению уровня тропонина. Кроме того, потенциальной кардиотоксичностью обладает целый ряд препаратов, применяемых при COVID-19.

На этом фоне остаются недостаточно изученными конкретные морфологические проявления поражения миокарда у больных с новой коронавирусной инфекцией, по-прежнему не доказана возможность развития истинного лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19, что делает настоящее исследование высоко актуальным.

Цель: доказать возможность развития лимфоцитарного миокардита и изучить его морфологические особенности у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения.

Материал и методы

Изучены аутопсийные данные 5 пациентов пожилого возраста (в среднем $74,8 \pm 4,4$ года, 3 мужчины и 2 женщины) с новой коронавирусной инфекцией и двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения (стадии 3–4, оценка тяжести по данным компьютерной томографии – КТ).

Диагноз COVID-19 установлен на основании типичной клинической картины и положительного результата исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все больные находились на лечении в различных стационарах, перепрофилированных для лечения больных с инфекцией COVID-19. Аутопсии проводились в патологоанатомическом отделении ЦНИИ туберкулеза.

Всем больным при жизни выполнялось стандартное клиническое обследование, результаты которого будут представлены далее. Подробный анализ клинической картины не входил в задачи настоящего исследования (ввиду его посмертного характера).

Проводилось традиционное морфологическое исследование: вскрытие с макроскопическим описанием, гистологическое исследование препаратов сердца с окрашивания гематоксилином и эозином, толуидиновым синим и по Ван Гизону. Серийные парафиновые срезы изучали иммуногистохимически по стандартным методикам. Использовали расширенную панель антител: к CD3, CD68 (CellMarque, кроличьи моноклональные антитела, титр разведения 1:1000), CD20 (CellMarque, кроличьи моноклональные антитела, титр разведения 1:500), перфоринам (CellMarque, мышинные моноклональные антитела, титр разведения 1:50), toll-подобным рецепторам 4-го типа (toll-like receptors, TLR-4; GeneTex, кроличьи по-

ликлональные антитела, титр разведения 1:200), TLR-9 (GeneTex, кроличьи поликлональные антитела, титр разведения 1:50).

Оценку результатов исследования миокарда проводили с использованием далласских критериев миокардита [9].

Результаты

Клиническая характеристика больных

У 4 пациентов имелось ожирение, у всех – гипертоническая болезнь. Клинический диагноз ИБС выставлялся без достаточных оснований. У больного 79 лет в заключительном диагнозе фигурировал острый ИМ, который не был подтвержден при макро- и микроскопическом исследовании.

На ЭКГ у 2 пациентов зафиксирован подъем сегмента ST, в одном случае (см. ниже) отмечено появление лабильных отрицательных зубцов Т. Достоверных клинических признаков сепсиса не наблюдалось. Во всех случаях возникла необходимость в проведении искусственной вентиляции легких. Смерть пациентов наступала на 10–14-й день заболевания от нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

В качестве примера приводим историю болезни одного из пациентов, мужчины 75 лет, находившегося на лечении в Сеченовском Университете с 8 по 22 апреля 2020 г. В анамнезе – умеренная артериальная гипертония (подъемы артериального давления – АД до 160 и 70 мм рт. ст.). Поступил в клинику Сеченовского Университета на 6-й день после появления лихорадки до 39,0 °С, сухого кашля, болей в левой половине грудной клетки. При поступлении явлений дыхательной и сердечной недостаточности не было. SaO₂ 98%, частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин, ритм правильный, АД 110 и 80 мм рт. ст. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлены признаки кальциноза аорты и коронарных артерий, двусторонняя полисегментарная пневмония: участки уплотнения по типу «матовых стекол» во всех отделах легких с площадью поражения 50–75% и участками консолидации. Диагноз COVID-19 подтвержден при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР. Была начата терапия гидроксихлорохином, цефтриаксоном, эноксаприном 40 мг/сут.

Сохранялась ежедневная фебрильная лихорадка (до 39,6 °С), отмечено нарастание одышки, десатурации (до 70%). В связи с недостаточным эффектом ингаляции кислорода через назальные канюли (SaO₂ 87%) переведен в отделение реанимации. При поступлении выслушивались влажные хрипы в нижних отделах обоих легких, ЧСС 114 уд/мин, АД 90/50 мм рт. ст. На ЭКГ синусовый ритм, признаков гипертрофии миокарда и патологических зубцов Q нет, однако отмечено появление отрица-

тельных зубцов Т во всех грудных отведениях с последующим их исчезновением (рис. 1, А–В).

При однократной эхокардиографии нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса левого желудочка 58%, систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт. ст. В анализах крови отмечено увеличение уровня лейкоцитов с 4,4 до максимально 31,9 тыс., снижение уровня лимфоцитов с 1,3 до 0,5 тыс., увеличение СОЭ с 32 до 62 мм/ч, уровня С-реактивного белка с 75 до 254 мг/л, D-димера с 1,14 до 30,63 мг/л. Уровень тропонина составил 100 нг/мл (анализ проведен на 8-й день после ухудшения состояния и появления отрицательных зубцов Т на ЭКГ). Проводились инвазивная вентиляция легких, терапия меропенемом, ванкомицином, лопинавиром-ритонавиром, тоцилизумабом, внутривенным введением преднизолона 60 мг/сут, фуросемидом до 100 мг без существенного эффекта. На 14-й день госпитализации больной умер вследствие асистолии и фибрилляции желудочков при явлениях полиорганной недостаточности. При аутопсийном исследовании коронарных артерий степень их стеноза не превысила 25%, данных, подтверждающих ИМ, не получено. Результаты микроскопического исследования миокарда (рис. 1, Г–Ж) будут охарактеризованы далее.

При *макроскопическом исследовании* сердец всех 5 пациентов отмечались дилатация камер сердца, пристеночные тромбы, как правило, в правом предсердии и желудочке, гипертрофия стенки левого желудочка (масса сердца колебалась от 300 до 430 г, толщина стенки левого желудочка 1,4–1,9 см, правого 0,3–0,5 см). Миокард дрябловатой консистенции, на разрезе с мелкими желтовато-красноватыми очажками.

При *микроскопическом исследовании* (рис. 2) миокарда 5 пациентов интерстиций неравномерно расширен, отечен с наличием лимфомакрофагальных инфильтратов (более 14 лимфоцитов в 10 полях зрения, рис. 2, А) и фокусами липоматоза (рис. 2, Д). При окраске толуидиновым синим в инфильтрате определяются единичные тучные клетки с признаками дегрануляции. В одном случае имелись выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью единичных лейкоцитов. Мелкие веточки коронарных артерий в состоянии деструктивно-продуктивного васкулита (коронариит), в просветах свежие тромбы (рис. 2, Б). Эндотелиальные клетки сосудов крупного и мелкого калибра, микрососудов набухшие, пролиферирующие (выраженный эндотелиит).

Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с признаками пересокращения, дистрофическими изменениями, исчезновением поперечной исчерченности в отдельных волокнах, а также с отложениями гранул липофусцина. Ядра кардиомиоцитов сохранны, гиперхромны (в отдельных кардиомиоцитах наблюдается

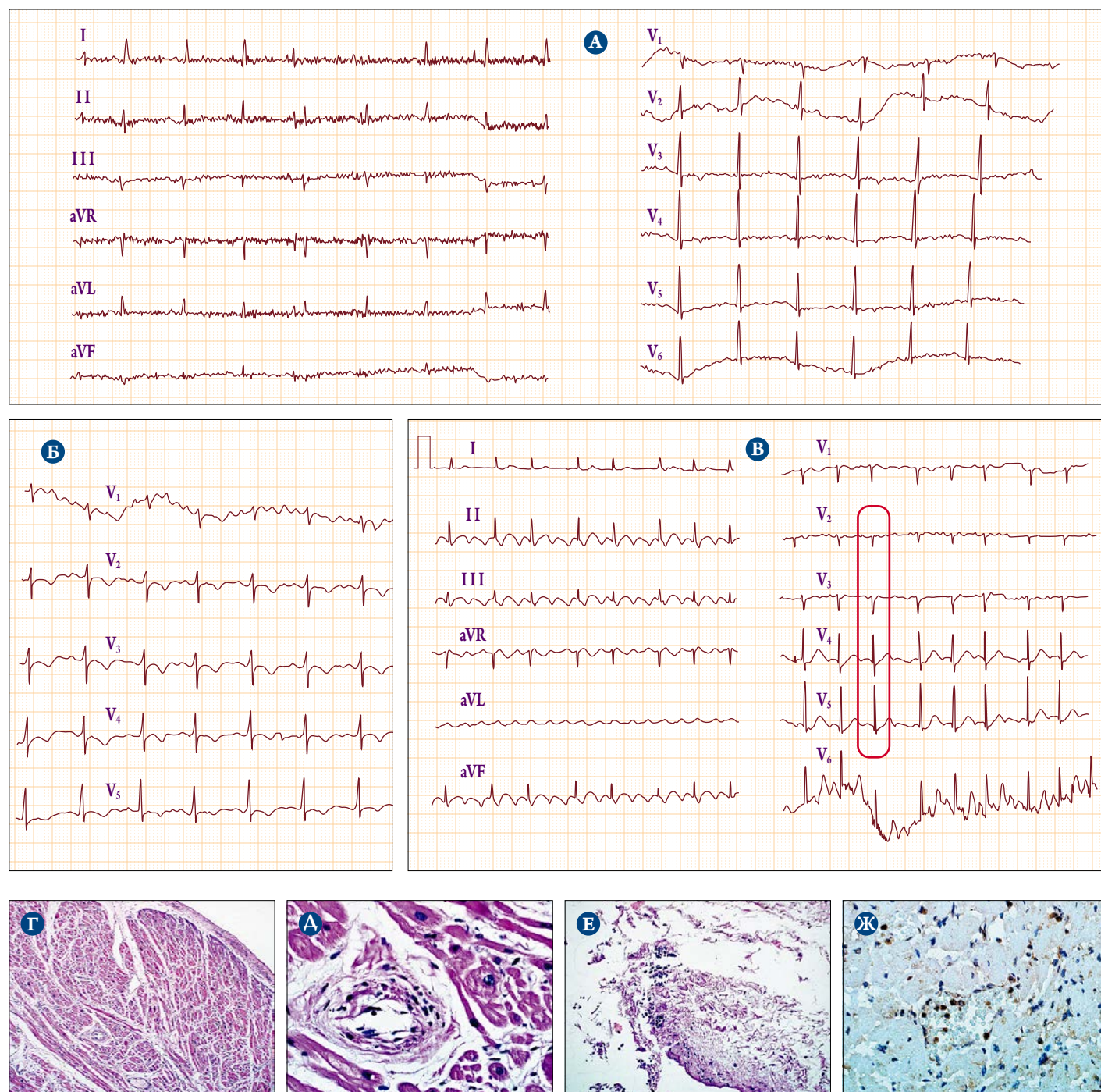
лизис ядер). В одном случае отмечается тяжелая дистрофия кардиомиоцитов с кариопикнозом, лизисом и фрагментацией цитоплазмы и ядер. Во всех случаях имеются кровоизлияния. В одном случае встречаются мелкие очаги обызвествления миокарда.

У одного пациента миокардит сочетался с лимфоцитарным эндокардитом и у 2 больных – с лимфоцитарным

перикардитом (рис. 1, Е; рис. 2, В). Стенки мелких веточек коронарных артерий с явлениями эндотелиита (наблюдается феномен метакромазии, свидетельствующий о дистрофических процессах в соединительной ткани стенки сосудов).

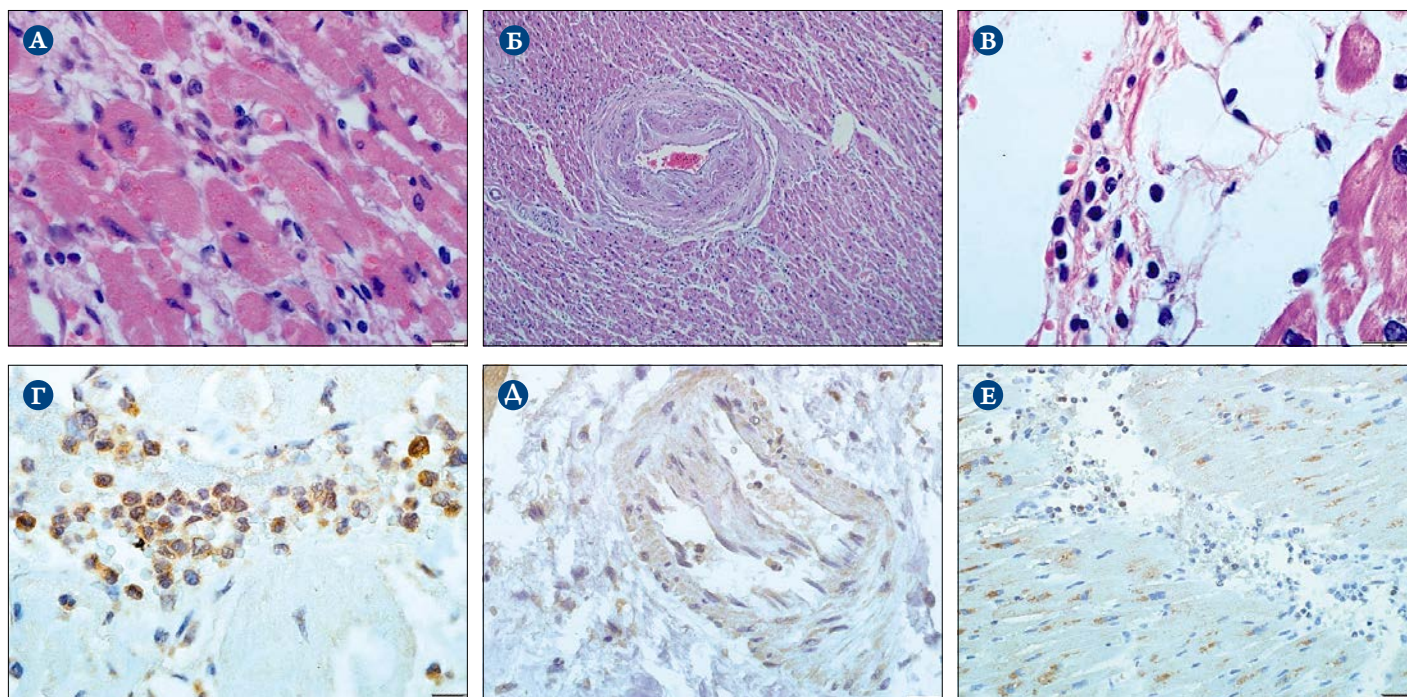
Согласно международным Далласским критериям, а также рекомендациям Европейского общества кар-

Рисунок 1. Электрокардиограмма (ЭКГ) в динамике (А–В) и результаты морфологического исследования миокарда (Г–Ж) пациента 75 лет



А–В – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (от 8, 13 и 21 апреля): появление отрицательных зубцов Т во всех грудных отведениях (Б) с последующим их исчезновением (В); развитие пароксизма типичного трепетания предсердий, отсутствие ишемической депрессии сегмента ST при ЧСС 138 уд/мин (В); Г–Ж – препараты левого желудочка, окраска гематоксилином и эозином (Г – лимфоцитарный миокардит, тромбоваскулит, $\times 600$; А – деструктивный коронарит, $\times 400$; Е – лимфоцитарный перикардит, $\times 200$; Ж – иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, более 7 CD3+ Т-лимфоцитов в миокарде на 1 мм², $\times 400$).

Рисунок 2. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика миокардита при COVID-19



А – лимфогистиоцитарная инфильтрация в строме миокарда; Б – коронарит мелкой веточки; В – лимфоцитарный перикардит; Г – лимфоциты CD3 в строме миокарда; Д – TLR-4 в клетках воспалительного инфильтрата, фибробластах, эндотелии сосуда и кардиомиоцитах; Е – слабая экспрессия TLR-9 в клетках стромы. Окраска гематоксилином и эозином – А, Б, В; иммунопероксидазная реакция с ДАБ-1 – Г, Д, Е. Увеличение А, В, Г, Д – $\times 600$; Б, Е – $\times 200$.

диологов и Европейского общества патологов, диагноз лимфоцитарного миокардита правомочен при наличии в миокарде не менее 7 лимфоцитов CD3+ на 1 мм² [9].

Для подтверждения диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование с расширенной панелью антител: к CD3, CD20, перфоринам, TLR-4, TLR-9. CD3 является диагностическим маркером Т-лимфоцитов. CD20 позволяет обнаружить В-лимфоциты. Перфорин – семейство цитотоксических белков гранул, содержащихся в NK-клетках. Toll-подобные рецепторы – семейство белковых рецепторов, находящихся на поверхности иммунокомпетентных клеток (макрофагов, лимфоцитов) и активирующихся под воздействием инфекционных агентов.

По результатам иммуногистохимического исследования отмечается выраженная экспрессия лимфоцитов CD3+ в интерстициальной ткани (более 7 клеток на 1 мм²) и в тромботических массах (рис. 1, Ж; рис. 2, Г). В-лимфоциты CD20+ отсутствуют во всех случаях. NK-клетки составляют около 25% клеток инфильтрата. Отмечается выраженная экспрессия TLR-4 типа в цитоплазме всех кардиомиоцитов, лимфомакрофагальных и лейкоцитарных элементов инфильтрата, клеток эндотелия сосудов, перичитов, а также гладкомышечных клеток сосудистой стенки (рис. 2, Д). На TLR-9 типа наблюдается слабая реакция цитоплазмы кардиомиоцитов и отдельных лейкоцитов (рис. 2, Е).

Таким образом, у всех включенных в исследование пациентов был подтвержден диагноз лимфоцитарного миокардита высокой степени активности и выраженности (более 7 Т-лимфоцитов CD3+ на 1 мм²).

Обсуждение

В настоящей работе продемонстрированы (впервые в серии случаев) морфологически и иммуногистохимически верифицированные случаи острого лимфоцитарного миоэндокардита при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Частота диагностированного клинически миокардита оценивается некоторыми авторами на уровне 4,8% [12]. Одно из первых убедительных клинических описаний тяжелого поражения сердца, расцененного как миоперикардит, было представлено группой врачей из Ломбардии (Италия): у 53-летней женщины без предшествующих заболеваний сердца через неделю после появления симптомов ОРВИ развилась выраженная систолическая дисфункция (снижение фракции выброса до 35%), выявлены признаки диффузного отека миокарда и выпот в перикарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), повышение уровней высокочувствительного тропонина (0,59 нг/мл) и NT-proBNP (8 465 пг/мл) в крови [6]. Несмотря на отсутствие пневмонии, серологически подтвержден диагноз COVID-19. Биопсия миокарда не проводилась, лечение кардиотропными, противовирусными

ми препаратами, стероидами и гидроксихлорохином дало отчетливый положительный эффект. Описаны и другие случаи миокардита, диагностированного с помощью МРТ, в том числе у молодых пациентов без пневмонии [13, 14], что может свидетельствовать об особой тропности данного вируса к миокарду и требует изучения специфических механизмов его поражения.

Описаны несколько клинических случаев, которые были расценены как фульминантный миокардит. В частности, авторы из г. Ухань (КНР) пользовались национальными критериями диагностики миокардита, которые не предполагают обязательной морфологической верификации [15]. Несмотря на массивную терапию, включавшую противовирусные препараты, преднизолон, иммуноглобулин, и восстановление сократимости миокарда, пациент умер через 1 мес от вторичной инфекции. К сожалению, о результатах аутопсии не сообщается. В другом случае (из Испании) у 59-летней позитивной по SARS-CoV-2 женщины с артериальной гипертонией и туберкулезным лимфаденитом в анамнезе (но без пневмонии) развилась картина острой сердечной недостаточности при сохранной сократимости миокарда; тем не менее возникла необходимость в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), миокардит диагностирован клинически (подъем сегмента ST на ЭКГ, повышение уровня тропонина, отек миокарда, выпот в перикарде), биопсия не проводилась [16].

Наибольший интерес представляют, несомненно, результаты морфологического исследования миокарда у больных с клиническим подозрением на миокардит. Со всем недавно описан случай смерти 17-летнего пациента от остановки сердца, которой всего за 2 дня предшествовали слабость, головная боль, тошнота и рвота. Получен положительный результат исследования назофарингеального мазка на COVID-19; анализ крови не проводилось, при аутопсии не выявлено признаков воспаления в легких, однако диагностирован эозинофильный миокардит [10]. При этом не отмечено эозинофилии костного мозга, признаков васкулита, фибриноидного некроза, тромбоза, гранулем, значимого фиброза. Этот трагический случай является крайне необычным (с учетом возраста больного, быстроты развития симптомов, отсутствия пневмонии, а также эозинофильной природы миокардита) и может свидетельствовать об особой предрасположенности данного пациента к столь тяжелой, аллергической по сути реакции миокарда; роль вируса в качестве триггера миокардита здесь неясна.

Еще одно краткое описание представляет пациента с клинической картиной синдрома такоцубо: в прижизненных биоптатах миокарда выявлено более 7 CD3-позитивных лимфоцитов (критерий миокардита), сам вирус в миокарде не обнаружен, что при доволь-

но слабой инфильтрации и не вполне типичной для миокардита клинической картине позволяет неоднозначно расценивать выявленные изменения [11]. В последнем редакционном комментарии к 11 описанным случаям миокардита эксперты из Германии выделяют как минимум 6 вариантов (механизмов) миокардитоподобной симптоматики при COVID-19, в том числе дисфункцию миокарда под действием цитокинов и антител в отсутствие самого вируса [17] – именно цитокиновый удар можно обсуждать как причину развития такоцубо.

Наконец, необходимо упомянуть результаты тщательного морфологического и вирусологического исследования миокарда у COVID-позитивного пациента 69 лет, проведенного при жизни группой ведущих экспертов из Ломбардии с помощью биопсии миокарда [18]. Типичная клиническая картина тяжелого миокардита сочеталась с пневмонией, изменений в коронарных артериях отмечено не было, биопсия миокарда проведена на фоне ЭКМО. В биоптатах выявлены лишь интерстициальное и эндокардиальное воспаление слабой степени, CD68-позитивные макрофаги с поврежденной мембраной и вакуолями в цитоплазме. При ультраструктурном исследовании обнаружены вирусные частицы с морфологией коронавирусов в измененных макрофагах в отсутствие их в миоцитах и эндотелии. В кардиомиоцитах отмечен очаговый лизис миофибрилл, не выявлены некроз, васкулит, периваскулярный фиброз был минимальным. Пациент умер, однако данные аутопсии не приводятся.

Это описание не соответствует общепринятым критериям миокардита, но раскрывает иные возможные механизмы цитопатического действия вируса на сердце. Авторы обсуждают возможность миграции альвеолярных макрофагов в другие ткани и органы. Однако случаи фактически изолированного поражения миокарда, упомянутые ранее, делают такое предположение не самым вероятным.

Другие работы, в которых проводилась бы прижизненная детекция коронавируса в миокарде (в том числе более традиционными ПЦР-методами), не опубликованы. Лишь в устном выступлении на вебинаре от 5 июня 2020 г. Н.-Р. Schultheiss из Берлина анонсировал выход статьи с описанием 5 случаев миокардита и воспалительной кардиомиопатии и идентифицированным в миокарде геномом SARS-CoV-2. Однако возможность длительной персистенции вируса либо, напротив, его триггерная роль с последующей быстрой элиминацией представляют несомненный интерес для дальнейших исследований. Есть данные лишь о высокой вирусной нагрузке в миокарде больных, умерших от различных тромбозов [19].

Тромбозы как крупных, так и мелких коронарных сосудов составляют, по-видимому, один из ключевых механизмов повреждения миокарда при COVID-19. Из невоспалительных изменений миокарда наблюдали так-

же слабо выраженную лимфоцитарную инфильтрацию [20], инфильтрацию небольшим количеством моноцитов и CD34-позитивных клеток и интерстициальный фиброз (что расценивается как признак хронического повреждения миокарда) [21].

Однако в наших случаях изменения выходили за рамки представленных и в полной мере соответство-

вали морфологическим и иммуногистохимическим критериям истинного острого лимфоцитарного миокардита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- 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
- Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Science China Life Sciences*. 2019;62(2):187–202. DOI: 10.1007/s11427-018-9385-3
- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
- Rey JR, Jiménez Valero S, Poveda Pinedo D, Merino JL, López-Sendón JL, Caro-Codón J. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias. *Revista Española de Cardiología*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.05.004
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, Yatskar L, Harari R, Shah B et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMc2009020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMc2009020
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
- Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;1–6. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/15513815.2020.1761491
- Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;CIRCULATIONAHA.120.047549. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1859–1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288
- Paul J-F, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;jeaa107. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa107
- Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
- Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020;73(6):503–4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.rec.2020.04.005
- Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV2-related myocarditis-like syndromes: Shakespeare’s question: What’s in a name? *European Journal of Heart Failure*. 2020;ejhf.1899. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ehjhf.1899
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ehjhf.1828
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;M20-2003. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-2003
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese Journal of Pathology*. 2020;49(5):411–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193

Комолятова В. Н.^{1,2}, Макаров Л. М.^{1,2}

¹ ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» ФМБА России, «Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков» ФМБА России (ЦСССА), Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ИНТЕРВАЛ QT у пациентов с инфекцией COVID-19

С тех пор как в конце 2019 г. был зарегистрирован первый случай заболевания, вирус SARS-CoV-2 и связанная с ним болезнь легких COVID-19 распространились по всему миру и стали угрозой для общественного здравоохранения. Лекарственные препараты, используемые для лечения этого заболевания (азитромицин и гидроксихлорохин), способны приводить к удлинению интервала QT на электрокардиограмме, что увеличивает риск возникновения тахикардии «пируэт» и внезапной смерти. В статье дается обзор потенциальных рисков, связанных с медикаментозной терапией COVID-19, даются рекомендации для ведения пациентов во время пандемии.

Ключевые слова Интервал QT на ЭКГ; COVID-19; внезапная смерть

Для цитирования Komoliatova V.N., Makarov L.M. QT Interval in Patients With COVID-19. Kardiologiia. 2020;60(7):11–14. [Russian: Комолятова В. Н., Макаров Л. М. Интервал QT у пациентов с инфекцией COVID-19. Кардиология. 2020;60(7):11–14]

Автор для переписки Комолятова Вера Николаевна. E-mail.ru: verakom@list.ru

С тех пор как в конце 2019 г. в Китае впервые был выявлен вирус SARS-CoV-2, связанная с ним болезнь COVID-19 распространилась по всему миру и стала угрозой для общественного здравоохранения [1].

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-вирус, патогенетическое действие которого связывают с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Наиболее распространенным клиническим симптомом заболевания является лихорадка (88,7%). Другие симптомы включают кашель (67,8%), одышку (18,7%), миалгию или артралгию (14,9%), головную боль (13,6%), диарею (3,8%), боль в горле (13,9%) и усталость (38,1%) [2]. Кроме того, пациенты, страдающие этим заболеванием, могут иметь различные кардиальные проявления. Наблюдение за 1099 пациентами с COVID-19 выявило, что у пациентов с тяжелым поражением по сравнению с пациентами с более мягкими формами заболевания выше распространенность артериальной гипертензии (23,7% против 13,4%) и ишемической болезни сердца (5,8% против 1,8%) [2].

У пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии, по сравнению с пациентами обычных отделений также выше распространенность артериальной гипертензии (58,3% против 21,6%; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (25,0% против 10,8%; $p = 0,04$) [1].

Хотя большинство клинических проявлений относятся к дыхательной системе, вирус может влиять непосредственно на сердечно-сосудистую систему [3]. В некоторых исследованиях показано, что кардиальные симптомы (сердцебиения, боли в грудной клетке) были первыми признаками заболевания [4]. Другие опубликованные данные указывают на наличие миокардита, остановку сердца и острую сердечную недостаточность, причиной

которых могут быть как непосредственное повреждающее действие вируса на сердце, так и неспецифические осложнения у пациентов с ССЗ [5].

Помимо дыхательной системы, рецепторы ACE2 расположены непосредственно в других органах человека, включая сердце. К. Куба и соавт. [6] предположили механизмы, посредством которых SARS-CoV-2 может вызывать повреждение миокарда. К ним относятся непосредственное повреждение вирусом рецепторов ACE2 в сердце (исследования на животных показали, что содержание ACE2 в клетках снижается при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2), «цитокиновый шторм» и воспалительное повреждение кардиомиоцитов [4, 7], о котором свидетельствуют высокие уровни тропонина I у некоторых больных [8]. Эти изменения в миокарде способны вызывать злокачественные аритмии. Следовательно, проаритмогенный эффект COVID-19 потенциально может влиять на исход заболевания. Это имеет наибольшее значение для пациентов с первичным повышенным риском аритмий сердца (наследственные каналопатии). Лечение пациентов с наследственными аритмическими синдромами, такими как синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия в условиях пандемии COVID-19, может оказаться особенно сложным. Помимо непосредственного влияния вируса на миокард, сопутствующие изменения, такие как гипертермия, стресс, электролитные нарушения, могут приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий [9].

Особое внимание в связи с этим заслуживают лекарственные препараты, которые используются в настоящее время для лечения COVID-19. Согласно 6-й версии временных методических рекомендаций по профилак-

ке и лечению коронавирусной инфекции, принятых 24 апреля 2020 г., для лечения атипичной пневмонии, связанной с коронавирусами SARS-CoV-2 и MERSCoV, рекомендовано использовать хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов [10]. Препараты ритонавир, гидроксихлорохин и азитромицин перечислены на сайте www.crediblemeds.org в качестве возможных факторов риска развития «тахикардии-пируэт». Описаны случаи, когда гидроксихлорохин удлинял интервал QT и провоцировал «тахикардию-пируэт» при использовании его для лечения больных с системной красной волчанкой [11–13].

В двух крупных обзорах, посвященных оценке кардиотоксичности противомаларийных препаратов, не выявлено осложнений у пациентов, получающих производные хинина [14, 15]. В недавно опубликованном мета-анализе 9 исследований COVID-19 сообщается о клинических результатах в общей сложности у 1491 пациента, получавшего хлорохин или гидроксихлорохин [16]. У 2 пациентов из 28, получавших высокую дозу хлорохина (хлорохиндифосфат по 1 г 2 раза в день), развилась желудочковая аритмия. Впоследствии доза препарата была снижена из соображений безопасности. В одном исследовании сообщалось о развитии атриовентрикулярной блокады I степени и блокады левой ножки пучка Гиса у 2 пациентов. Авторы делают выводы о необходимости мониторингирования интервала QT у пациентов, получающих лечение этими препаратами.

Широко используемый антибиотик азитромицин может быть причиной удлинения интервала QT [17, 18], развития клинически значимых аритмий [19, 20] и повышения риска внезапной смерти [21]. Пожилой возраст и женский пол рассматриваются как дополнительные факторы риска этих тяжелых осложнений. Азитромицин также может провоцировать полиморфную желудочковую тахикардию [22, 23].

Базовые электрофизиологические исследования показывают, что оба препарата могут провоцировать нарушения ритма путем влияния на электролитные токи в каналах кардиомиоцитов [24, 25]. Эффект комбинации этих агентов на интервал QT или риск развития аритмии не был изучен. Есть очень ограниченные данные, оценивающие безопасность комбинированной терапии азитромицином и гидроксихлорохином. E. Chorin и соавт. [26] опубликовали результаты наблюдения за 84 пациентами с COVID-19, которые в течение 5 дней получали пероральное лечение гидроксихлорохином и азитромицином. Гидроксихлорохин назначался в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 1-го дня, а затем доза его была снижена в 2 раза; азитромицин использовался в дозе 500 мг/сут. Авторы исследования обратили внимание на удлинение интервала QTc в среднем по группе с 435 ± 24 до 463 ± 32 мс на 3-й

день приема препаратов. У 11% пациентов имелось выраженное удлинение интервала QT (более 500 мс). В этой группе интервал QTc удлинялся с 447 ± 30 до 527 ± 17 мс. Ни у одного пациента не была зарегистрирована тахикардия типа пируэт. От полиорганной недостаточности умерли 4 больных, у которых имелось умеренное удлинение интервала QT и не было нарушений ритма. Авторы исследования делают вывод о выраженном удлинении интервала QT при комбинированном приеме этих двух препаратов и необходимости тщательного контроля за этим показателем на электрокардиограмме (ЭКГ).

В апреле 2020 г. опубликовано совместное мнение экспертов по ведению пациентов с COVID-19, получающих лечение гидроксихлорохином и азитромицином [27]. В этом руководстве отмечено, что с целью минимизации аритмического риска всем пациентам с исходным удлинением интервала QTc >500 мс или пациентам с известным врожденным синдромом удлиненного интервала QT, получающим эту терапию, необходимо контролировать ЭКГ и при удлинении интервала QTc >500 мс препараты отменять, стараться не использовать другие препараты, которые также могут влиять на величину интервала QT и мониторировать уровень электролитов крови так, чтобы уровень K^+ превышал 4 ммоль/л, а Mg^{2+} – 2 ммоль/л.

Опубликованный в это же время протокол ведения больных с наследственными каналопатиями и COVID-19 рекомендует в случае необходимости назначения дополнительных препаратов, удлиняющих интервал QT, провести контроль ЭКГ через 4 ч от начала приема дополнительного препарата и в отсутствие клинически значимого удлинения интервала QT, желудочковых аритмий терапия может быть продолжена [9]. При появлении этих изменений обязательны отмена препарата и консультация кардиолога. В тех случаях, когда требуется добавление препарата, удлиняющего интервал QT у пациентов без наследственных каналопатий, структурных заболеваний миокарда и выраженной брадикардии, контроль интервала QT на ЭКГ следует провести на следующий день после добавления терапии.

В опубликованном клиническом наблюдении за пациентом с тяжелым течением COVID-19 авторы рекомендуют придерживаться интервала QTc <550 мс и решать вопрос об изменении терапии в случае превышения интервала QTc именно этих значений [28]. В этом случае в качестве препарата, укорачивающего интервал QTc, использовался лидокаин в дозе 75–100 мг для внутривенного введения. Авторы продемонстрировали значительное укорочение интервала QTc на фоне введения этого препарата (QTc укоротился с 620 до 550 мс) и рекомендуют его использовать у больных с выраженным удлинением интервала QTc.

В российских методических рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции сообщается о том, что у всех пациентов, находящихся на стационарном ле-

чении, необходимо регистрировать ЭКГ, так как вирус обладает кардиотоксическими свойствами [10]. Мониторинг интервала QT необходимо проводить у мужчин в возрасте старше 55 лет, у женщин в возрасте старше 65 лет и всех больных с ССЗ. В этой группе больных запись ЭКГ назначается перед началом лечения и через 5 дней приема препаратов.

В связи с этим необходимо напомнить об особенностях измерения и оценки интервала QT. Интервал QT измеряется от начала комплекса QRS до окончания зубца T и вычисляется в миллисекундах. Величина этого показателя в разных отведениях может отличаться, именно поэтому рекомендовано измерять этот показатель на ЭКГ во II стандартном или в отведении V₅, где он имеет средние значения. Для выявления удлинения или укорочения интервала QT рекомендуют вычислять скорректированный интервал QT (QTc), который рассчитывается по формуле Базетта: измеренный интервал QT, деленный на корень квадратный из предшествующего ему интервала RR [29].

$$QTc \text{ (мсек)} = QT \text{ (мсек)} / \sqrt{RR(c)}$$

Об удлинении интервала QT можно судить при увеличении интервала QTc более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин [30].

Выводы

1. Всем пациентам с COVID-19, получающим препараты, удлиняющие интервал QT, необходимо регистрировать электрокардиограмму с оценкой скорректированного интервала QT (QTc) до начала лечения и на следующий день после назначения терапии.
2. В случае удлинения скорректированного интервала QT (QTc) более 500 мс необходима консультация кардиолога с целью коррекции терапии.
3. Всем пациентам с COVID-19, находящимся на лечении азитромицином и гидроксихлорохином, необходимо контролировать уровень электролитов: K⁺ крови должен быть выше 4 ммоль/л, а Mg²⁺ – выше 2 ммоль/л.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. European Journal of Clinical Investigation. 2009;39(7):618–25. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
4. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
5. Ferrari R, Di Pasquale G, Rapezzi C. 2019 CORONAVIRUS: What are the implications for cardiology? European Journal of Preventive Cardiology. 2020;27(8):793–6. DOI: 10.1177/2047487320918102
6. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nature Medicine. 2005;11(8):875–9. DOI: 10.1038/nm1267
7. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. European Heart Journal. 2020;ehaa190. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
8. Wu C, Hu X, Song J, Du C, Xu J, Yang D et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Av.at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.26.20028589> [DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589]. 2020.
9. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2020;S1547-5271(20)30431-8. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024
10. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 6 (28.04.2020). Av. at: https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf]
11. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic Hydroxychloroquine Use Associated with QT Prolongation and Refractory Ventricular Arrhythmia. Clinical Toxicology. 2006;44(2):173–5. DOI: 10.1080/15563650500514558
12. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected Hydroxychloroquine-Associated QT-Interval Prolongation in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus: Journal of Clinical Rheumatology. 2013;19(5):286–8. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31829d5e50
13. O’Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. Case Reports in Cardiology. 2016;2016:4626279. DOI: 10.1155/2016/4626279
14. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. BMC Medicine. 2018;16(1):200. DOI: 10.1186/s12916-018-1188-2
15. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials. WHO Evidence Review Group Meeting, 13–14 October 2016 Varembe Conference Centre, Geneva, Switzerland. 2017. [Av. at: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>]
16. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. Heart Rhythm. 2020;S1547-5271(20)30431-8. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008
17. Choi Y, Lim H-S, Chung D, Choi J, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. BioMed Research International. 2018;2018:1574806. DOI: 10.1155/2018/1574806

18. Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. Incidence of Sustained Ventricular Tachycardia in Patients with Prolonged QTc After the Administration of Azithromycin: A Retrospective Study. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016;3(1):99–105. DOI: 10.1007/s40801-016-0062-9
19. Huang B-H, Wu C-H, Hsia C-P, Yin Chen C. Azithromycin-Induced Torsade De Pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30(12):1579–82. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2007.00912.x
20. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2007;18(3):243–6. DOI: 10.1007/s10840-007-9124-y
21. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1881–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1003833
22. Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic Ventricular Tachycardia with a Normal QT Interval Following Azithromycin. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(11):1221–2. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.50146.x
23. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(4):e003560. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003560
24. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H et al. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovascular Toxicology*. 2017;17(4):434–40. DOI: 10.1007/s12012-017-9401-7
25. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2186–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027
26. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhwani L, Bar-Cohen R, Barbhaya C et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41591-020-0888-2
27. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc Interval in Exploratory COVID-19 Treatment. *Heart Rhythm*. 2020;S1547527120303477. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.016
28. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *HeartRhythm Case Reports*. 2020;6(5):244–8. DOI: 10.1016/j.hrcr.2020.03.016
29. Makarov L.M., Komoliatova V.N., Kiseleva I.I., Besportochnyi D.A., Dmitrieva A.V., Akopian A.G. et al. Long QT syndrome – disease with high risk of sudden death. -М.: Медпрактика-М;2018. - 22 p. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Беспорточный Д.А., Дмитриева А.В., Акопян А.Г. и др. Синдром удлиненного интервала QT – заболевание с высоким риском внезапной смерти. - М.: Медпрактика-М, 2018. – 22с]. ISBN 978-5-98803-402-5
30. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *Current Cardiology Reviews*. 2014;10(3):287–94. DOI: 10.2174/1573403X10666140514103612

Костомаров А.Н., Симоненко М.А., Федорова М.А., Федотов П.А.

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

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНЕЗОМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Выявить клинические различия между пациентами в листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) в зависимости от генеза хронической сердечной недостаточности (ХСН).
Материалы и методы	С января 2010 по сентябрь 2019 г. в ЛОТС было включено 235 больных (возраст 47 ± 13 (от 10 до 67) лет; 79% (n=186) мужчины), которые были разделены на две группы: 1-я группа (n=104, 44%) – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС); 2-я группа (n=131, 56%) – пациенты с некоронарогенной ХСН. Проведена ретроспективная оценка клинических, инструментальных данных, частоты имплантации механической поддержки кровообращения (МПК) в качестве «моста» к трансплантации сердца (ТС).
Результаты	В 1-й группе по сравнению со 2-й мужчин было больше [97% (n=101) и 82% (n=85), $p < 0,0001$], пациенты были старше (54 ± 8 и 42 ± 14 лет, $p = 0,0001$). При включении в ЛОТС функциональный класс ХСН был сопоставим в обеих группах – III [III;IV], при этом в 1-й гр. больных в классе UNOS 2 было больше, чем во 2-й группе [75% (n=78) и 57% (n=75), $p = 0,005$]. Распределение больных в классе UNOS 1B и 1A в обеих группах было сопоставимо: в 1-й группе – 21% (n=22) и 3% (n=4); во 2-й группе – 33% (n=43) и 10% (n=13). По данным эхокардиографии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой была отмечена тенденция к более высоким значениям фракции выброса левого желудочка по Симпсону [22 [18;26] % и 19 [15;24] %, $p = 0,37$], ударного объема [59 [44;72] % и 50 [36;67] %, $p = 0,07$]. Число пациентов с кардиовертером-дефибриллятором или сердечным ресинхронизирующим устройством с функцией дефибриллятора было сопоставимо в обеих группах [35% (n=36) и 34% (n=45)]. При сравнении коморбидных состояний была выявлена большая частота в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: легочной гипертензии [55% (n=57) и 36% (n=47), $p = 0,005$], ожирения [20% (n=21) и 10% (n=13), $p = 0,03$] и сахарного диабета 2 типа [29% (n=30) и 10% (n=13), $p = 0,0004$]. Частота хронической обструктивной болезни легких, инсульта, хронической болезни почек и других заболеваний была сопоставима. Длительность нахождения в ЛОТС была сопоставима (104 [34; 179] и 108 [37; 229] дней). Во время нахождения в ЛОТС в 1 группе реже требовалась имплантация систем МПК [3% (n=3) и 28% (n=21), $p = 0,0009$]. ТС была выполнена у 59% пациентов (n=61) в 1 группе и у 52% (n=69) – во 2 группе. Смертность в ЛОТС была ниже в 1-й группе [13% (n=14) и 27% (n=35), $p < 0,01$].
Заключение	При включении в ЛОТС пациенты с некоронарогенной ХСН имели более выраженные проявления ХСН и более тяжелый класс UNOS, но обладали меньшей коморбидностью по сравнению с больными с ишемическим генезом ХСН. При сопоставимых сроках ожидания ТС у пациентов с некоронарогенной ХСН отмечались большая потребность в имплантации систем МПК и смертность.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; некоронарогенная болезнь сердца; лист ожидания трансплантации сердца; механическая поддержка кровообращения; трансплантация сердца
Для цитирования	Kostomarov A.N., Simonenko M.A., Fedorova M.A., Fedotov P.A. Features of the clinical picture and outcomes in patients from a heart transplantation waiting list with different causes of heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):15–19. [Russian: Костомаров А.Н., Симоненко М.А., Федорова М.А., Федотов П.А. Особенности клинической картины и исходов у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца с различным генезом сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):15–19]
Автор для переписки	Костомаров Артём Николаевич. E-mail: art-kostomarov@yandex.ru

Введение

Самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием среди взрослого населения развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Во всем мире насчитывается более 23 млн. человек (из них, около 7,9 млн. в Российской Федерации), страдающих данной патологией, и их число стремительно растет [2].

По данным Фрамингемского исследования, основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) – более 70%. Остальная доля этиологических факторов развития ХСН приходится на болезни сердца, не связанные с поражением коронарного русла. Вне зависимости от этиологии в течение времени постепенно происходит прогрессирование СН

вплоть до терминальной стадии. По данным исследования «ЭПОХА-О-ХСН», в популяции доля пациентов с ХСН с клиническими проявлениями (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) – 4,5% (5,5 млн.) и терминальной ХСН (III–IV ФК) – 2,1% (2,4 млн.) [3]. При этом смертность в листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) у больных с рестриктивной кардиомиопатией (РКМП), врожденными пороками сердца (ВПС) выше, чем у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) или ИБС [4].

Цель нашего исследования заключается в выявлении клинических различий между пациентами в ЛОТС в зависимости от генеза ХСН.

Материалы и методы

Для исследования была использована база данных ЛОТС, собранная в период с января 2010 по сентябрь 2019 года, в которую были включены 235 человек: средний возраст $47,4 \pm 12,9$ (от 10 до 67) лет; мужчин 79% ($n=186$). Пациенты были разделены на две группы (табл. 1): 1 группа – пациенты с ИБС ($n=104$, 44%); 2 группа – пациенты с некоронарогенной ХСН ($n=131$, 56%): ДКМП ($n=101$), ГКМП ($n=6$), хроническая ревматическая болезнь сердца ($n=6$), врожденные пороки сердца ($n=6$), РКМП ($n=4$) и другие (аритмогенная дисплазия правого желудочка ($n=3$), некомпактный миокард ($n=4$), саркоидоз сердца ($n=1$)). Во 2-ю группу вошли 6 детей: 5 девочек в возрасте от 10 до 16 лет и 1 мальчик 16 лет.

Данное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Проведена ретроспективная оценка клинических, инструментальных данных, частоты имплантации механической поддержки кровообращения (МПК) в качестве «моста» к трансплантации сердца (ТС) и выживаемости больных в ЛОТС.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., USA). Во всех расчетах оценка среднего сопровождалась оценкой медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ], среднеквадратичного отклонения от среднего (sd), минимального и максимального значений в выборке. С целью надежной оценки соответствия изучаемого распределения признака закону нормального распределения использовался критерий Лиллиефорса (если полученное значение $p > 0,05$, распределение исследуемого признака считалось нормальным) и проверка на симметричность. Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего ($M \pm sd$) для нормального распределения или значением медианы и нижнего, и верхнего кварти-

лей (Me [LQ; UQ]) для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. При частоте показателя менее 10 – в виде медианы, минимального и максимального значения в выборке. Критерием статистической значимости полученных выводов считали $p < 0,05$, рассчитанными с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни для независимых выборок, Вилкоксона – для зависимых выборок. Также проводили корреляционный анализ.

Результаты

В 1-й группе по сравнению со 2-й мужчин было больше, и они были старше. При включении в лист ожидания ФК ХСН был сопоставим в обеих группах, при этом в 1-й группе больных в классе UNOS 1B было меньше, а в классе UNOS 2 – больше. Распределение больных в классе UNOS 1A в обеих группах было сопоставимо. В 1-й группе уровень систолического и диастолического АД был выше, а число больных с механической поддержкой кровообращения было меньше по сравнению со 2-й группой.

По данным эхокардиографии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой степень трикуспидальной регургитации была меньше, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – выше. Число пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) или сердечным ресинхронизирующим устройством с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) было сопоставимо в обеих группах. По нашим результатам, частота применения МПК преобладала у реципиентов с некоронарогенной ХСН. При сравнении коморбидных состояний была выявлена большая частота в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: легочной гипертензии, ожирения и сахарного диабета 2 типа. Тромбоэмболия легочной артерии чаще встречалась во 2-й группе. Частота хронической обструктивной болезни легких, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической болезни почек (ХОБЛ, ОНМК, ХБП) и других заболеваний была сопоставима. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика пациентов в ЛОТС в зависимости от генеза ХСН.

За 9,5 лет ТС была проведена у 130 больных (96 мужчин; 46 ± 14 лет): из них 59% ($n=61$) пациентов из 1-й группы и 52% ($n=69$) – из 2-й группы. Также во 2-ю группу вошли 6 больных (двум была имплантирована МПК в ЛОТС; 5 женского пола и 1 мужского пола) в возрасте от 10 до 16 лет, которым пересадка сердца была выполнена от взрослого донора. При оценке всей популяции трансплантированных больных выявлено, что 70% (91 из 130; $p=0,002$) больных провели в ЛОТС менее 6 месяцев до того, как им была выполнена ТС. Различий в длительности нахождения в ЛОТС между группами не было. Смертность в ЛОТС была ниже в 1 группе по сравнению со 2-й группой.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ИБС и некоронарогенной ХСН

Показатель	Группа		
	Группа 1 (n=104)	Группа 2 (n=131)	p
Возраст, лет	56 [51; 59]	43 [31; 53]	<0,0001
Мужчины, n (%)	101 (97)	85 (82)	0,0001
ФК ХСН при включении в ЛОТС, n (%)			
III	78 (75)	84 (64)	0,09
IV	26 (25)	47 (36)	0,09
UNOS при включении в ЛОТС, n (%)			
Статус 1A	4 (3)	14 (10)	0,081
Статус 1B	22 (21)	44 (33)	0,041
Статус 2	78 (76)	73 (56)	0,003
ИМТ, кг/м ²	25 [23; 29]	23 [20; 26]	<0,0001
ЧСС, ударов в минуту	80±14	82±15	0,36
АДс, мм рт. ст.	108±18	102±16	0,006
АДд, мм рт. ст.	70±10	66±9	0,01
ФВлж, %	22 [18; 26]	19 [15; 24]	0,37
КДРлж, мм	66 [60; 73]	69 [57; 78]	0,40
КСРлж, мм	56 [43; 64]	60 [51; 69]	0,03
КДОлж, мл	249 [205; 301]	248 [181; 331]	0,89
КСОлж, мл	167 [133; 224]	184 [106; 270]	0,78
УОлж, мл	59 [44; 72]	50 [36; 67]	0,07
TAPSE, см	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [1,1; 1,6]	0,26
МН исх., степень	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,29
ТН исх., степень	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,008
VO ₂ peak, мл/мин/кг	11,1 [9,8; 13,2]	11,3 [10,0; 14,2]	0,63
ДЛА среднее исх., мм рт. ст.	33 [25; 40]	30 [24; 36]	0,15
ДЛА среднее после реверсии, мм рт. ст.	32 [25; 38]	30 [25; 37]	0,68
ЛСС исх., мм рт. ст.	3,6 [2,6; 4,9]	2,9 [2,3; 3,8]	0,0005
ЛСС после реверсии, ед. Вуда.	2,9 [1,9; 3,4]	2,6 [2,2; 3,0]	0,15
ПЭКС до включения в ЛОТС, n (%)	4 (4)	15 (11)	0,052
ИКД/СРТ-Д до включения в ЛОТС, n (%)	36 (35)	45 (34)	1,0
МПК (EXCOR, ЭКМО) в ЛОТС, n (%)	3 (3)	21 (28)	0,0009
Длительность нахождения в ЛОТС, дней	104 [34; 179]	108 [37; 229]	0,71
Количество ТС, n (%)	61 (59)	69 (51)	0,43
Смертность в ЛОТС, n (%)	14 (13)	35 (27)	0,01
Сопутствующая патология, n (%)	102 (98)	105 (80)	<0,0001
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²), n (%)	21 (20)	13 (10)	0,03
ЛГ, n (%)	57 (55)	47 (36)	0,005
СД2, n (%)	30 (29)	13 (10)	0,0004
ТЭЛА, n (%)	22 (21)	46 (35)	0,02
ХБП С3а, n (%)	3 (3)	10 (8)	0,15
ХОБЛ, n (%)	16 (15)	11 (8)	0,10
ОНМК, n (%)	15 (14)	15 (11)	0,56

ХСН III–IV ФК – функциональный класс (NYHA) хронической сердечной недостаточности; ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца; UNOS – United Network for Organ Sharing: Статус 1A, 1B, 2; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; АДс – артериальное давление систолическое; АДд – артериальное давление диастолическое; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудок; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана); МН исх. – митральная недостаточность исходная (на момент включения в ЛОТС); ТН исх. – трикуспидальная недостаточность исходная; VO₂ peak – пиковое поглощение кислорода; ДЛА – давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор; ИКД – кардиовертер дефибрилятор; СРТ-Д – ресинхронизирующее устройство с функцией дефибрилятора; МПК – механическая поддержка кровообращения (EXCOR/ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация); ЛГ – легочная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ТЭЛА – тромбэмболия легочной артерии; ХБП С3а – хронической болезни почек стадия 3а; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; М – среднее, sd – стандартное отклонение и Ме – медиана; [LQ; UQ] – верхний и нижний процентиль.

Обсуждение

Возраст пациентов, ожирение, сахарный диабет являются общеизвестными факторами риска развития ИБС и худшего прогноза для этих больных [5]. Данная коморбидность закономерно была выявлена у пациентов с терминальной стадией ишемической ХСН нашего исследования. Большой процент пациентов, перенесших ТЭЛА, и, как следствие, формирование более высокого уровня ЛСС может быть обусловлено наличием у пациентов с ишемическим генезом ХСН дополнительных факторов высокого и низкого риска ТЭЛА: ИБС, инфаркта миокарда, сахарного диабета, ожирения [6].

Более половины пациентов с терминальной стадией ХСН умирают менее чем через 2 года после развития ХСН [7]. Поэтому важно своевременное обследование больных и при наличии показаний – включение в ЛОТС. Более половины наших пациентов находились в ЛОТС менее 6 месяцев до того, как им была проведена ТС.

В случае неэффективности медикаментозной терапии при терминальной стадии ХСН используют хирургические методы коррекции (ресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, постоянные электрокардиостимуляторы, оптимайзеры) [8]. В качестве «моста» к ТС с целью замедления прогрессирования ХСН используются МПК: Berlin Heart «EXCOR», искусственный левый желудочек (АВК-Н), экстракорпоральная мембранная оксигенация [9–11]. При ретроспективной оценке трети больных (34–35%) вне зависимости от генеза ХСН были имплантированы кардиовертер-дефибриллятор/ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора. Продолжительная МПК посредством имплантируемого левожелудочкового обхода приводит к стойкому улучшению органной перфузии, коррекции полиорганной дисфункции, к регрессу высокой исходной легочной гипертензии, улучшению нутритивного статуса, повышению двигательной активности пациента, что обеспечивает полноценное функциональное восстановление организма потенциального реципиента перед ТС [12, 13]. Несмотря на то, что установка МПК уменьшила смертность, больные, которым потребовалась имплантация МПК, были более тяжелыми и у них был высокий риск осложнений [13, 14]. По нашим результатам, частота применения МПК преобладала у реципиентов с некоронарогенной ХСН, и большая часть из них, бла-

годаря использованию Berlin Heart «EXCOR»/ЭКМО/АВК-Н, смогла дожидаться пересадки сердца. Но несмотря на появление и распространение новых высокотехнологичных методов лечения, единственным эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН в настоящее время является ТС [1, 14].

Выживаемость пациентов с генезом ХСН ДКМП, ИБС или ГКМП выше по сравнению с больными с РКМП и ВПС [4]. Отдельную группу больных с некоронарогенной ХСН составляют дети, однако данные о распространенности ХСН в детской возрастной группе отсутствуют. Согласно Международному Сообществу трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) у реципиентов в возрасте 11–17 лет к основным причинам развития ХСН относят ДКМП и ВПС [15, 16]. Всем шести больным (от 10 до 16 лет), которые были включены в наш ЛОТС, была выполнена ТС. В настоящее время они живы, и срок наблюдения составляет от 6 месяцев до 8 лет.

Более того, выявленные отличия в более старшем возрасте и в преобладании мужчин с ИБС по сравнению с теми, у кого была некоронарогенная ХСН, являются характерными для этих заболеваний: ИБС и ДКМП [16]. По результатам другого исследования, ИБС и коморбидность не являются факторами риска смерти пациентов в ЛОТС [17]. По нашим результатам, больные с ИБС имели большую коморбидность. В то же самое время реципиенты с некоронарогенной ХСН в ЛОТС имели более выраженные проявления ХСН (симптомная гипотензия на фоне систолической дисфункции, потребность в инотропной поддержке), частота имплантации МПК и смертность у них были выше.

Заключение

При включении в ЛОТС пациенты с некоронарогенной ХСН имели более выраженные проявления ХСН и более тяжелый класс UNOS, но обладали меньшей коморбидностью по сравнению с больными с ишемическим генезом ХСН. При сопоставимых сроках ожидания ТС у пациентов из 2-й группы отмечались большая потребность в имплантации систем МПК и смертность.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.11.19

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., Arutunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П.,

- Беграмбекова Ю.А., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(4):164–71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164–71]
4. Hsich EM, Rogers JG, McNamara DM, Taylor DO, Starling RC, Blackstone EH et al. Does Survival on the Heart Transplant Waiting List Depend on the Underlying Heart Disease? JACC: Heart Failure. 2016;4(9):689–97. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.010
5. Shlyakhto E.V. Cardiology. National guide. 2-nd edition. – М.: GEOTAR-Media; 2015. – 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. Кардиология : национальное руководство. 2-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3848. [Russian: Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3848]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3848
7. Ambrosi P, Kreitmann B, Riberi A, Lambert M, Pankert M, Habib G. Chronic heart failure in heart transplant recipients: Presenting features and outcome. Archives of Cardiovascular Diseases. 2016;109(4):254–9. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.01.003
8. Shumakov D.V., Slobodyanik V.V. Cardiac resynchronization therapy of chronic heart failure as «bridge» to cardiac transplantation. Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2009;11(4):7–12. [Russian: Шумаков Д.В., Слободяник В.В. Кардиоресинхронизирующая терапия терминальной стадии хронической сердечной недостаточности как «мост» к трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009;11(4):7–12]
9. Gautier S.V., Itkin G.P., Shemakin S.Yu., Saitgareev R.Sh., Poptsov V.N., Zakharevich V.M. et al. The first experience in clinical application of domestic circulatory support device on basis of implantable axial pump for two stage heart transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2014;15(3):92–101. [Russian: Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Сайдгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М. и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;15(3):92–101]. DOI: 10.15825/1995-1191-2013-3-92-101
10. Cleveland JC, Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagan FD et al. Survival after biventricular assist device implantation: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2011;30(4):862–9. DOI: 10.1016/j.healun.2011.04.004
11. Gautier S.V., Poptsov V.N., Zakharevich V.M., Shevchenko A.O., Spirina E.A., Ukhrenkov S.G. et al. Five-year experience in peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as a method of mechanical circulatory support in potential heart transplant recipients. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18(4):16–25. [Russian: Готье С.В., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Спирина Е.А., Ухренков С.Г. и др. Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(4):16–25.]. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-16-32
12. Sajgalik P, Grupper A, Edwards BS, Kushwaha SS, Stulak JM, Joyce DL et al. Current Status of Left Ventricular Assist Device Therapy. Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(7):927–40. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.05.002
13. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, Nativi JN, Gilbert EM, Everitt M et al. Morbidity and Mortality in Heart Transplant Candidates Supported with Mechanical Circulatory Support: Is Reappraisal of the Current United Network for Organ Sharing Thoracic Organ Allocation Policy Justified? Circulation. 2013;127(4):452–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100123
14. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2017;36(10):1037–46. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.019
15. Simonenko M.A., Pervunina T.M., Fedotov P.A., Sazonova Yu.V., Vasichkina E.S., Rubinchik V.E. et al. The experience of pediatric heart transplantation on North-West of Russian Federation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(2):37–46. [Russian: Симоненко М.А., Первунина Т.М., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Васичкина Е.С., Рубинчик В.Е. и др. Опыт трансплантации сердца у детей в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации. Вестник Трансплантологии и Искусственных Органов. 2018;20(2):37–46]. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-37-46
16. Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Goldfarb S et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015;34(10):1233–43. DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.002
17. Fedotov PA, Simonenko MA, Sazonova YV, Bortsova MA, Kostomarov AN, Sitnikova MYu. Mortality Risk Factors in Patients who are in Heart Transplantation Waiting List. OBM Transplantation. 2019;3(3):1–18. DOI: 10.21926/obm.transplant.1903077

Мазур Е. С.¹, Мазур В. В.¹, Рабинович Р. М.², Мясников К. С.²¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия² ГБУЗ «Областная клиническая больница Тверской области», Тверь, Россия

ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ИНФАРКТЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ПРИЗНАКОМ МАККОНЕЛА

Цель	Изучить состояние продольной систолической деформации миокарда (стрейна) правого желудочка (ПЖ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) ПЖ и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с феноменом Макконела и без такового.
Материал и методы	В исследование включены 53 больных ТЭЛА (средний возраст $59,0 \pm 15,1$ года, мужчин 58,5%) и 30 больных ИМПЖ (средний возраст $61,8 \pm 10,9$ года, мужчин 90%). В режиме двухмерного отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking) определяли продольную деформацию (стрейн) базального, медиального и апикального сегментов свободной стенки ПЖ (ССПЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Вычисляли отношение стрейна апикального сегмента МЖП и общего стрейна SSPЖ (апикальное отношение). В апикальной четырехкамерной позиции в анатомическом М-модальном режиме измеряли систолическую экскурсию апикального сегмента SSPЖ (апикальная экскурсия).
Результаты	Признак Макконела был выявлен у 23 (43,4%) из 53 больных ТЭЛА и у 16 (53,3%) из 30 больных ИМПЖ ($p > 0,05$). Независимо от причины поражения ПЖ, у больных с признаком Макконела была больше средняя величина апикального отношения ($1,69 \pm 0,50$ против $0,95 \pm 0,22$; $p < 0,001$; точка разделения 1,18) и апикальной экскурсии ($7,9 \pm 1,7$ против $2,6 \pm 1,4$ мм; $p < 0,001$; точка разделения 5,0 мм). Апикальная экскурсия тесно коррелировала с величиной апикального отношения ($r = 0,65$; $p < 0,001$), но не коррелировала со стрейном апикального сегмента SSPЖ ($r = -0,07$; $p > 0,05$).
Заключение	Признак Макконела одинаково часто отмечается у больных ТЭЛА и ИМПЖ. В его основе лежит пассивное систолическое смещение апикального сегмента SSPЖ, возникающее при сокращении апикального сегмента МЖП. Амплитуда этого смещения тем больше, чем больше отношение стрейна апикального сегмента МЖП к общему стрейну SSPЖ. При величине отношения 1,18 и более систолическое смещение апикального сегмента SSPЖ превышает 5 мм, что визуально воспринимается как признак Макконела.
Ключевые слова	Деформация миокарда правого желудочка; инфаркт правого желудочка; тромбоэмболия легочной артерии; признак Макконела
Для цитирования	Mazur E. S., Mazur V. V., Rabinovich R. M., Myasnikov K. S. Right Ventricular Longitudinal Strain in Acute Pulmonary Embolism and Right Ventricular Myocardial Infarction in Patients With McConnell's Sign. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):20–27. [Russian: Мазур Е. С., Мазур В. В., Рабинович Р. М., Мясников К. С. Деформация миокарда при тромбоэмболии легочной артерии и инфаркте правого желудочка у больных с признаком Макконела. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):20–27]
Автор для переписки	Мазур Евгений Станиславович. E-mail: mazur-tver@mail.ru

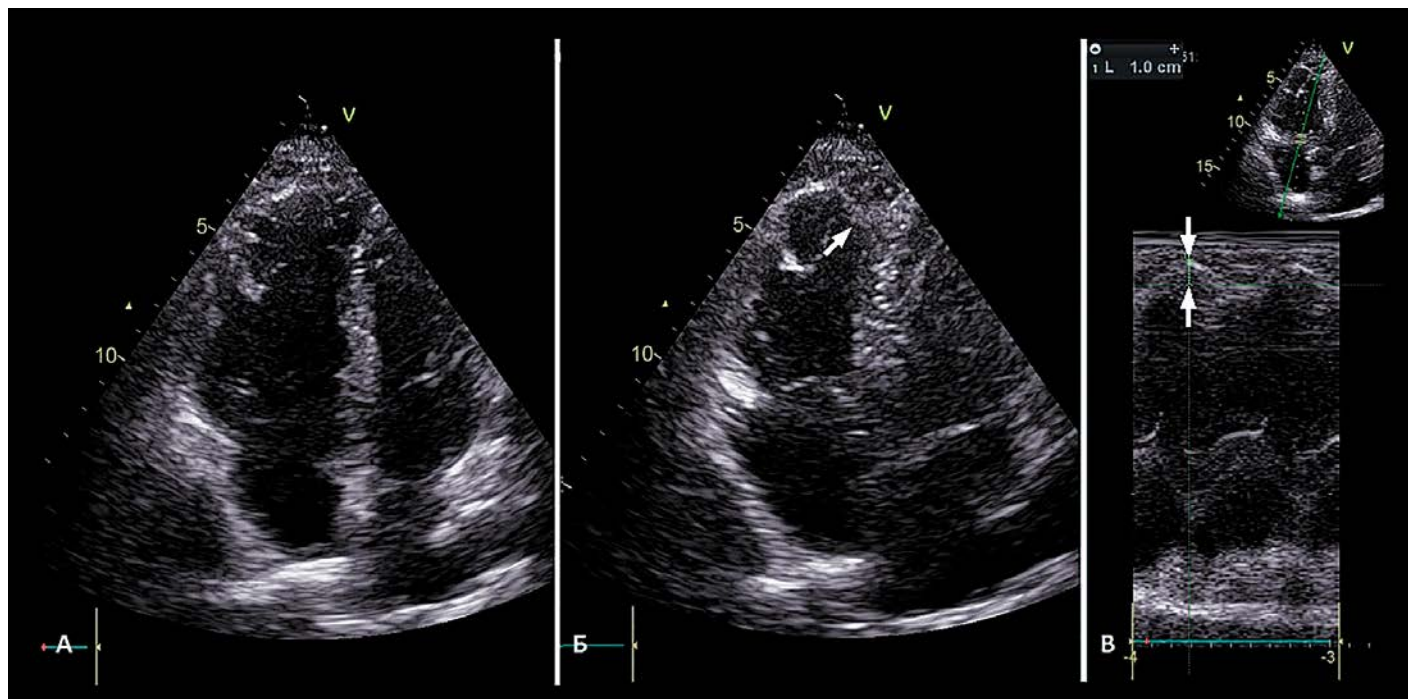
В 1996 г. M. V. McConnell и соавт. [1] описали эхокардиографический феномен, который, по их данным, является высокоспецифичным для тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Суть этого феномена, получившего название признака Макконела (ПМ), заключается в сочетании гипокинезии медиального сегмента свободной стенки правого желудочка (ССПЖ) с нормальным сокращением ее апикального сегмента (рис. 1). У больных с дисфункцией правого желудочка (ПЖ) без ПМ отмечается гипокинезия всех сегментов SSPЖ, включая апикальный (рис. 2).

Высокая специфичность ПМ в отношении острой перегрузки ПЖ подтверждена результатами ряда исследо-

ваний [2–4] и признана экспертами Европейского общества кардиологов [5]. Однако еще в 2005 г. F. Casazza и соавт. [6] показали, что ПМ одинаково часто отмечается как у больных ТЭЛА (70%), так и больных инфарктом миокарда (ИМ) ПЖ (79%). В литературе представлен также ряд наблюдений ПМ при дисфункции ПЖ, не связанной с ТЭЛА, в частности, при инвертированной стресс-индуцированной кардиомиопатии [7, 8].

Таким образом, имеется немало доказательств того, что ПМ является неспецифическим феноменом, механизм развития которого пока остается не выясненным. В частности, практически не изучен вопрос о связи ПМ с особенностями деформации миокарда ПЖ у больных ТЭЛА и ИМПЖ.

Рисунок 1. Признак Макконела у больного тромбоэмболией легочной артерии



А – диастола; Б – систола: стрелка указывает на нормальное движение апикального сегмента свободной стенки правого желудочка; В – систолическая экскурсия апикального сегмента в анатомическом М-модальном режиме равна 1,0 см.

Цель исследования: изучить состояние продольной систолической деформации миокарда ПЖ у больных ИМПЖ и ТЭЛА с ПМ и без такового.

Материал и методы

В исследование были включены 53 больных ТЭЛА из группы высокого ($n=15$) и промежуточного ($n=38$) риска и 30 больных ИМПЖ, которые находились на лечении в ГБУЗ ОКБ Тверской области в 2017–2019 гг. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование носило одномоментный обсервационный характер и было одобрено этическим комитетом ФГБУЗ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

В исследование включались больные, у которых изучение деформации ПЖ было выполнено в течение первых суток после верификации диагноза ТЭЛА или ИМПЖ. Диагноз ТЭЛА был верифицирован по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии (ЛА). Критериями диагностики ИМПЖ были окклюзия правой коронарной артерии (ПКА), дисфункция ПЖ и подъем сегмента ST в отведениях V_3R и V_4R на электрокардиограмме.

В исследование не включали больных, перенесших ранее ИМ или операцию на коронарных артериях (КА), а также больных ТЭЛА, у которых не было признаков перегрузки ПЖ.

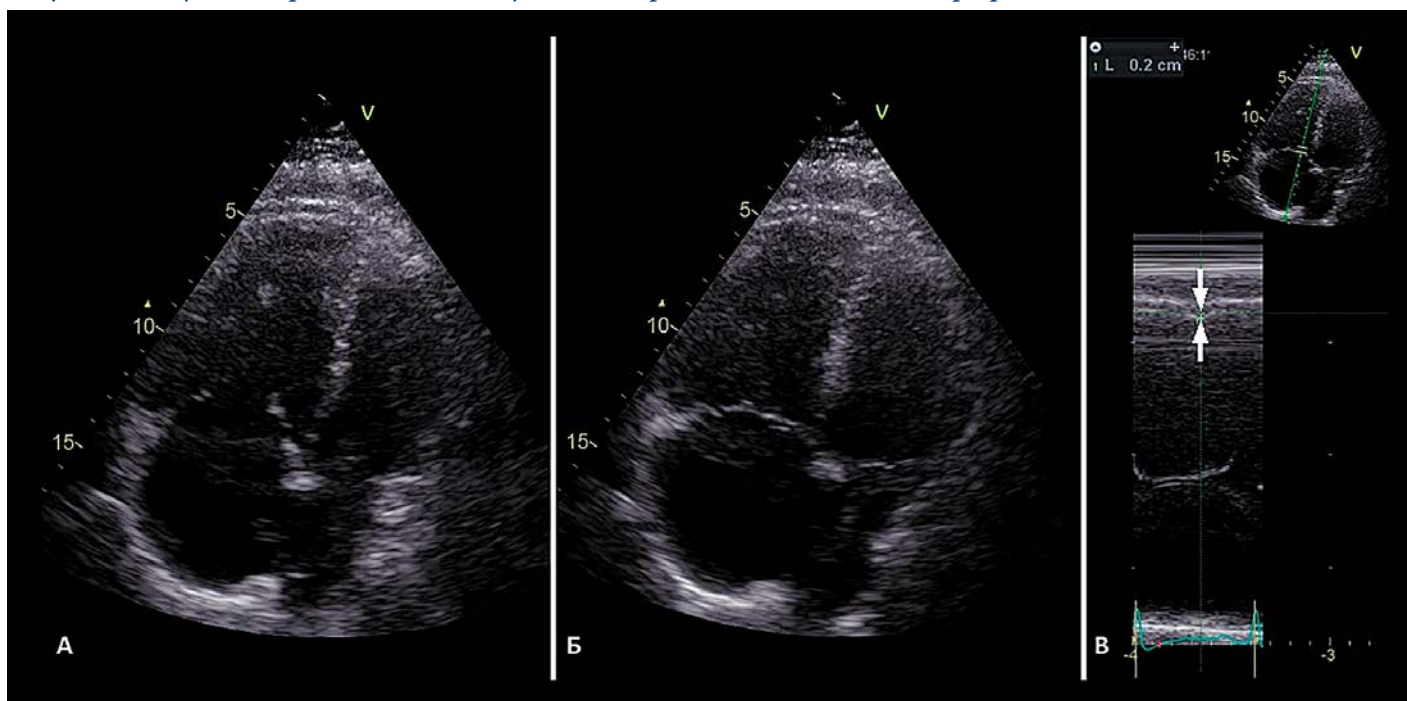
Возраст больных ИМПЖ и ТЭЛА не различался ($61,8 \pm 10,9$ и $59,0 \pm 15,1$ года соответственно), в обеих группах большинство составляли мужчины (90 и 58,5%

соответственно). Сопутствующая артериальная гипертензия отмечалась в 63,3 и 50,9% случаев соответственно, сахарный диабет – у 16,7 и 15,1% больных, факторы риска ТЭЛА – у 13,3 и 64,2%.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Vivid S70, GE у больных ИМПЖ проводили в 1-е сутки после чрескожного коронарного вмешательства, у больных ТЭЛА из группы высокого риска – в 1-е сутки после стабилизации гемодинамики, а у больных ТЭЛА из группы промежуточного риска – в день проведения компьютерной ангиопульмонографии. Систолическое давление в ЛА (СДЛА) рассчитывали по градиенту давления на трикуспидальном клапане. В апикальной четырехкамерной позиции в анатомическом М-модальном режиме [9] измеряли систолическую экскурсию апикального сегмента (апикальная экскурсия – АЭ) ССПЖ (см. рис. 1 и 2). У больных ИМПЖ подсчитывали число сегментов левого желудочка (ЛЖ) с нарушенной сократимостью. Визуализацию изучаемых структур и расчеты ультразвуковых параметров осуществляли с учетом американских и европейских рекомендаций [10, 11].

Определение продольной систолической деформации (стрейна) ПЖ в режиме двухмерного отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking) выполняли в ПЖ-фокусированной четырехкамерной позиции [12]. Измеряли стрейн базального, медиального и апикального сегментов ССПЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП). Согласно рекомендациям [10, 13], использовали абсолютные величины стрейна.

Рисунок 2. Отсутствие признака Макконела у больного тромбоэмболией легочной артерии



А – диастола; Б – систола: гипокинезия апикального сегмента свободной стенки правого желудочка;
В – систолическая экскурсия апикального сегмента в анатомическом М-модальном режиме равна 0,2 см.

Глобальный стрейн ПЖ рассчитывали как среднее значение стрейна всех шести сегментов ПЖ, стрейн ССПЖ и МЖП – как среднее значение стрейна трех соответствующих сегментов. Апикальное отношение (АО) вычисляли как частное от деления стрейна апикального сегмента МЖП на стрейн ССПЖ.

Измерение продольного систолического стрейна ЛЖ проводили у больных ИМПЖ в трех апикальных позициях: двухкамерной, четырехкамерной и в позиции с визуализацией выносящего тракта ЛЖ. Глобальный систолический стрейн ЛЖ рассчитывали как среднее значение стрейна всех 16 сегментов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета SPSS Statistics version 15.0. Рассчитывали средние значения и величину стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость межгрупповых различий в зависимости от числа сравниваемых групп и характера распределения признака оценивали по критерию t Стьюдента, критериям Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. При сравнении средних значений стрейна на разных уровнях ССПЖ или МЖП использовали критерий Фридмана. Для анализа частот применяли критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Взаимосвязь между количественными признаками выявляли с помощью парного и множественного корреляционного анализа. Точки разделения больных с ПМ и без такового определяли с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). Результаты анализа признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ПМ был выявлен у 23 (43,4%) больных ТЭЛА и у 16 (53,3%) больных ИМПЖ ($p > 0,05$). У больных ТЭЛА с ПМ чаще, чем в группе ИМПЖ, отмечался шок в дебюте заболевания и был ниже глобальный стрейн ПЖ (табл. 1). При этом различия средних значений глобального стрейна ПЖ были обусловлены исключительно более низким значением стрейна ССПЖ, поскольку средние величины стрейна МЖП в сравниваемых группах не различались.

В обеих группах стрейн ССПЖ статистически значимо снижался от базальных отделов к апикальным. Стрейн апикального сегмента МЖП у больных без ПМ был ниже, чем на базальном и медиальном уровне, а у больных с ПМ – выше, чем на базальном уровне.

Вследствие описанных различий среднее значение АО у больных с ПМ было в 1,7 раза больше, чем у больных без этого признака. Еще более выраженными оказались различия АЭ, среднее значение которой у больных с ПМ в 3 раза превышало показатель группы сравнения. По данным ROC-анализа, точками разделения больных ТЭЛА с ПМ и без него служат значения АО и АЭ, равные 1,18 и 6 мм соответственно.

Корреляционный анализ показал тесную связь между АЭ и АО ($r = 0,72$; $p < 0,001$), но не выявил связи между АЭ и стрейном апикального сегмента ССПЖ ($r = -0,16$; $p > 0,05$). Это означает, что амплитуда систолической экскурсии апикального сегмента ССПЖ зависит не от его собственной сократительной способности, а от сократитель-

Таблица 1. Результаты обследования больных ТЭЛА с признаком Макконела и без него

Показатель	Признак Макконела		p
	нет (n=30)	есть (n=23)	
ТЭЛА высокого риска, абс. (%)	4 (13,3)	11 (47,8)	<0,05
СДЛА, мм рт. ст.	58,2±16,8	64,5±18,2	>0,05
Стрейн ПЖ, %	15,7±3,6	13,7±2,8	<0,05
Стрейн ССПЖ, %			
• общий	14,7±4,9	11,2±3,5	<0,005
• базальный	16,8±6,4	13,5±5,0	<0,05
• медиальный	15,4±5,4	11,1±4,0*	<0,002
• апикальный	12,9±4,8*,**	9,7±4,5*,**	<0,02
Стрейн МЖП, %			
• общий	16,8±3,2	16,3±2,9	>0,05
• базальный	18,2±3,8	15,0±4,0	<0,005
• медиальный	18,5±4,0	16,9±3,6*	>0,05
• апикальный	13,6±4,2*,**	16,5±3,6*	<0,01
Апикальное отношение	0,95±0,19	1,57±0,46	<0,001
Апикальная экскурсия, мм	2,57±1,38	7,96±1,58	<0,001

Данные представлены в виде среднего и стандартного отношения – $M \pm SD$ или в виде абсолютного и относительного значения – абс. (%). Статистически значимые различия: * – со значением стрейна на базальном уровне, ** – со значением стрейна на медиальном уровне. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек; ССПЖ – свободная стенка правого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка.

ной способности окружающих участков сердечной мышцы. Иначе говоря, систолическая экскурсия апикального сегмента ССПЖ является пассивным движением, возникающим при сокращении апикального сегмента МЖП. Амплитуда этого смещения тем больше, чем больше стрейн апикального сегмента МЖП и меньше общий стрейн ССПЖ.

Корреляционный анализ выявил тесную связь глобального стрейна ПЖ со стрейном ССПЖ ($r=0,90$; $p<0,001$) и стрейном МЖП ($r=0,78$; $p<0,001$), а также менее тесную, но статистически значимую связь стрейна ССПЖ со стрейном МЖП ($r_{xy}=0,44$; $p<0,001$). По данным множественного корреляционного анализа, связь стрейна ССПЖ и МЖП является опосредованной, т.е. обусловленной наличием связи каждого из этих показателей с показателем глобального стрейна. Расчет частного (парциального) коэффициента корреляции показал, что между стрейном ССПЖ и МЖП действительно существует статистически значимая и очень сильная, но отрицательная связь ($r_{xy(z)}=-0,96$; $p<0,001$). С физиологической точки зрения это означает, что снижение стрейна ССПЖ сопровождается компенсаторным повышением стрейна МЖП.

Отметим также, что уровень СДЛА у больных ТЭЛА слабо, но статистически значимо коррелирует с глобальным стрейном ПЖ ($r=-0,33$; $p<0,02$) и стрейном ССПЖ ($r=-0,34$; $p<0,02$), но не коррелирует со стрейном МЖП ($r=-0,21$; $p>0,05$). Таким образом, увеличение нагруз-

Таблица 2. Результаты обследования больных ИМПЖ с признаком Макконела и без него

Показатель	Признак Макконела		p
	нет (n=14)	есть (n=16)	
Глобальный стрейн ПЖ, %	12,9±2,8	12,7±2,7	>0,05
Стрейн ССПЖ, %			
• общий	13,9±3,0	11,6±3,6	>0,05
• базальный	10,9±4,0	8,4±4,8	>0,05
• медиальный	14,4±4,1*	10,3±4,4	<0,02
• апикальный	17,1±4,2*,**	16,6±4,1*,**	>0,05
Стрейн МЖП, %			
• общий	11,2±3,1	13,1±2,3	>0,05
• базальный	9,9±3,1	9,1±3,1	>0,05
• медиальный	10,9±3,5	11,4±2,8*	>0,05
• апикальный	13,6±5,1*,**	19,9±4,2*,**	<0,001
Апикальное отношение	0,97±0,28	1,85±0,54	<0,001
Апикальная экскурсия, мм	2,79±1,37	7,81±2,01	<0,001
Стрейн левого желудочка, %	14,3±2,21	14,8±2,92	>0,05
Число пораженных сегментов, n	4,9±1,6	4,8±1,1	>0,05
Акинезия заднего апикального сегмента, абс. (%)	8 (57,1)	1 (6,3)	<0,005

Данные представлены в виде среднего и стандартного отношения – $M \pm SD$ или в виде абсолютного и относительного значения – абс. (%). Статистически значимые различия: * – со значением стрейна на базальном уровне, ** – со значением стрейна на медиальном уровне. ИМПЖ – инфаркт миокарда правого желудочка, ССПЖ – свободная стенка правого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка.

ки давлением ведет к снижению стрейна ССПЖ и компенсаторному повышению стрейна МЖП, в том числе ее апикального сегмента. АО при этом возрастает, что сопровождается увеличением АЭ и появлением визуально воспринимаемого ПМ, который в случае ТЭЛА служит маркером тяжелой перегрузки ПЖ давлением.

Больные ИМПЖ с ПМ и без такового не различались по средним величинам глобального стрейна, стрейна ССПЖ и МЖП (табл. 2). В отличие от больных ТЭЛА, у которых стрейн ССПЖ и МЖП снижался от базальных сегментов к апикальным, у больных ИМПЖ отмечалось статистически значимое возрастание стрейна от базального уровня ПЖ к апикальному. Очевидно, что преимущественное поражение базальных и медиальных сегментов при ИМПЖ связано с тем, что они получают кровь из ПКА, в то время как апикальные сегменты ССПЖ и МЖП получают кровь из передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА и не попадают в зону ишемии при окклюзии ПКА [7, 8].

Следует отметить, что стрейн МЖП на апикальном уровне у больных ИМПЖ с ПМ был существенно больше, чем у больных без данного признака. Вследствие этого среднее значение АО у больных с ПМ почти в 2 раза превышало показатель альтернативной группы. АЭ у больных с ПМ превышала показатель альтернативной группы

Таблица 3. Результаты обследования больных ИМПЖ, разделенных на группы в зависимости от особенностей поражения ЛЖ и наличия признака Макконела

Показатель	Группа больных ИМПЖ		
	1-я (n=9)	2-я (n=6)	3-я (n=15)
Число пораженных сегментов, абс.	6,1±0,3	3,2±0,4 [#]	4,7±1,1 ^{#,##}
Стрейн левого желудочка, %	13,9±1,5	15,3±2,7	14,9±3,1
Глобальный стрейн ПЖ, %	11,7±3,5	13,7±2,1	13,1±2,3
Стрейн ССПЖ, %			
• общий	12,2±4,6	15,0±1,4	12,1±3,0
• базальный	8,8±5,0	12,5±2,7	8,8±4,7
• медиальный	11,8±5,8 [*]	16,3±2,1	10,9±3,9 ^{##}
• апикальный	15,8±5,0 ^{*,**}	17,5±4,3 [*]	17,2±3,5 ^{*,**}
Стрейн МЖП, %			
• общий	10,7±2,9	12,0±3,2	13,3±2,3
• базальный	9,9±2,9	9,8±3,4	9,1±3,2
• медиальный	10,2±3,0	11,8±4,0 [*]	11,5±2,9 [*]
• апикальный	11,9±4,4	16,0±4,9 ^{*,**}	20,5±3,8 ^{#,##,*,**}
Апикальное отношение	1,12±0,74	1,07±0,31	1,78±0,46 ^{#,##}
Апикальная экскурсия, мм	2,8±1,9	3,3±0,8	7,9±2,0 ^{#,##}

Данные представлены в виде среднего и стандартного отношения – $M \pm SD$. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): ^{*,**} – с 1-й и 2-й группой соответственно, ^{#,##} – со значением стрейна на базальном и медиальном уровне. ЛЖ – левый желудочек; ИМПЖ – инфаркт миокарда правого желудочка; ПЖ – правый желудочек; ССПЖ – свободная стенка правого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка.

в 2,8 раза. По данным ROC-анализа, точками деления больных ИМПЖ с ПМ и без него служат значения АО и АЭ, равные 1,47 и 5 мм соответственно.

Амплитуда АЭ коррелировала с АО ($r=0,58$; $p<0,002$), но не коррелировала со стрейном апикального сегмента ССПЖ ($r=-0,08$; $p>0,05$). Таким образом, у больных ИМПЖ, как и у больных ТЭЛА, систолическая экскурсия апикального сегмента ССПЖ является пассивным движением, возникающим при сокращении апикального сегмента МЖП.

Размер поражения и глобальный стрейн ЛЖ у больных ИМПЖ с ПМ и без такового не различались, однако акинезия апикального сегмента задней стенки ЛЖ у больных с ПМ встречалась почти в 10 раз реже, чем в группе сравнения. Это различие заслуживает особого внимания, поскольку поражение заднего апикального сегмента практически исключает появление ПМ. Действительно, ПМ отмечался лишь у 1 (11,1%) из 9 больных с поражением заднего апикального сегмента ЛЖ. Однако сохраненная сократительная способность заднего апикального сегмента ЛЖ не влечет за собой обязательного появления ПМ у больных ИМПЖ. Этот признак отсутствовал в 6 (28,6%) из 21 случая ИМПЖ без поражения заднего апикального сегмента ЛЖ.

В табл. 3 представлены результаты сравнения больных ИМПЖ, разделенных на 3 группы в зависимости от характера поражения ЛЖ и наличия ПМ. В 1-ю группу вошли 9 человек с поражением заднего апикального сегмента ЛЖ, в две другие группы – больные без поражения этого сегмента: 6 человек без ПМ (2-я группа) и 15 человек с ПМ (3-я группа).

В 1-й группе отмечены самый большой размер поражения ЛЖ и самые низкие значения его глобального стрейна, а также самые низкие значения глобального стрейна ПЖ и апикального сегмента МЖП. Вследствие этого АО в среднем по группе было близко к 1, а АЭ в среднем была меньше 3 мм. Как указывалось ранее, ПМ был выявлен лишь у 1 (11,1%) пациента этой группы.

Отметим, что только в этой группе стрейн апикального сегмента МЖП не отличался от стрейна базального и медиального сегментов, хотя, как апикальный сегмент МЖП, не входит в зону кровоснабжения ПКА и не страдает при ее окклюзии. Однако рядом с апикальным сегментом МЖП находится задний апикальный сегмент ЛЖ, который у больных 1-й группы входит в зону инфаркта. Можно полагать, что акинезия заднего апикального сегмента ЛЖ ограничивает сократительную способность апикального сегмента МЖП, чем и объясняется выраженное снижение его стрейна.

У больных 2-й группы были наименьший размер поражения ЛЖ и самые высокие значения стрейна ССПЖ, особенно на базальном и медиальном уровне. Стрейны апикального сегмента МЖП были сопоставимы со стрейном ССПЖ, вследствие чего АО было близко к 1, а среднее значение АЭ незначительно превышало 3 мм.

Размер поражения ЛЖ у больных 3-й группы был существенно больше, чем во 2-й, и близок к показателю 1-й группы. Судя по средним величинам общего стрейна ССПЖ, размеры поражения ПЖ у больных 1-й и 3-й групп также были сопоставимы. Однако значения глобального стрейна как ЛЖ, так и ПЖ у больных 3-й группы были заметно выше, чем в 1-й, и не отличались от показателей 2-й группы. Иначе говоря, функциональное состояние желудочков сердца у больных 2-й и 3-й групп было примерно одинаковым, несмотря на то что размеры ИМ у больных 3-й группы были существенно больше. Очевидной причиной отсутствия различий в функциональном состоянии желудочков сердца у больных с обширным и необширным поражением миокарда служит гиперфункция непораженных отделов, а именно апикального сегмента МЖП, стрейн которого в среднем был существенно выше, чем в других группах. Следствием повышения стрейна апикального сегмента МЖП служит резкое возрастание величины АО и АЭ.

Таким образом, появление ПМ при ИМПЖ ассоциируется с обширным поражением миокарда обоих же-

Сувардио®

розувастатин

GO FOR
GOAL
CHOLESTEROL
CONTROL FOR LIFE

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии^{1, 2}



Контроль уровня холестерина,
сопоставимый с оригинальным
розувастатином¹



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 комбинированная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической 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). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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 циклоsporина; 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, миопатия 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 циклоsporина; 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 целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую 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-глутамилтранспептидазы, 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 показателя 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 немедленно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или отеках, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Определение показателя функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). **ВНИМАНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.** Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М. В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статина на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Леченое 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 «АЙЛСЭВИА Сторонис» — «Розувастатин» (ПАО «БФ» — средняя розничная цена на национальном уровне в сентябре 2019 г. для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 340 «Сандоз» составляет 481,24 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 340 «Сандоз» составляет 970,48 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 28 340 «Сандоз» составляет 604,20 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 30 000 «КРКА-РВ» составляет 596,32 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 000 «КРКА-РВ» составляет 1296,60 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 30 000 «КРКА-РВ» составляет 884,71 руб.

RU1912779183

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.

SANDOZ A Novartis
Division

лудочков сердца, не затрагивающим задний апикальный сегмент ЛЖ. В этом случае возможно компенсаторное возрастание сократительной активности апикального сегмента МЖП, что ведет к увеличению АО и АЭ до уровня, визуально воспринимаемого как ПМ.

Сравнение данных, представленных в табл. 1 и 2, показывает, что независимо от причины нарушения функционального состояния ПЖ, у больных с ПМ отмечаются высокие, а у больных без этого признака – низкие значения АО и АЭ. Средние величины АО у больных с ПМ и без такового составили $1,69 \pm 0,50$ и $0,95 \pm 0,22$ соответственно ($p < 0,001$), а средние значения АЭ – $7,9 \pm 1,7$ и $2,6 \pm 1,4$ мм соответственно ($p < 0,001$). Точками разделения больных с ПМ и без него служат значения АО, равное 1,18, и значения АЭ, равное 5,0 мм. АЭ тесно коррелировала с величиной АО ($r = 0,65$; $p < 0,001$), но не коррелировала со стрейном апикального сегмента ССПЖ ($r = -0,07$; $p > 0,05$).

Обсуждение

ПМ является качественным признаком, наличие которого констатируется на основании субъективного восприятия систолического движения апикального сегмента ССПЖ. По данным настоящего исследования, ПМ визуально выявляется в случаях, когда амплитуда систолического смещения апикального сегмента ССПЖ превышает 5 мм. Использование такого критерия позволяет объективизировать выявление ПМ, однако клиническое значение этого признака требует уточнения.

Согласно одной из гипотез, выдвинутых M. V. McConnell и соавт. [1] для объяснения механизма возникновения описанного ими феномена, отчетливое систолическое движение апикального сегмента ССПЖ связано не с его активным сокращением, а с пассивным смещением в сторону сокращающегося ЛЖ. Настоящее исследование показало, что систолическое смещение апикального сегмента ССПЖ возникает вследствие сокращения апикального сегмента МЖП, который структурно и функционально является частью ЛЖ. Причем амплитуда систолического смещения апикального сегмента ССПЖ тем больше, чем больше величина АО, т.е. отношения стрейна апикального сегмента МЖП к стрейну ССПЖ. При АО 1,18 и более амплитуда систолического смещения апикального сегмента ССПЖ превышает 5 мм, что визуально воспринимается как ПМ.

У больных ТЭЛА снижение стрейна ССПЖ ассоциируется с повышением СДЛА, т.е. с тяжестью перегрузки ПЖ, а увеличение стрейна МЖП, в том числе ее апикального сегмента, представляет собой компенсаторную реакцию, призванную поддержать систолическую функцию ПЖ в целом. Таким образом, высокие значения АО и связанный с ними ПМ указывают на тяжелую пере-

грузку ПЖ; в пользу этого свидетельствует то, что у обследованных больных ТЭЛА из группы промежуточного риска ПМ был выявлен в 31,6% случаев, а у больных из группы высокого риска – в 73,3% ($p < 0,05$). Аналогичные результаты получены P. Pruszczyk и соавт. [14], выявившими этот феномен у 18% из всей группы обследованных больных ТЭЛА и у 43% из подгруппы больных из группы высокого риска. По данным K. Kurnicka и соавт. [15], ПМ в целом отмечается у 19,8% больных ТЭЛА, но в группе высокого риска выявляется в 75% случаев. Возможно, ПМ у больных ТЭЛА имеет прогностическое значение, однако этот вопрос нуждается в отдельном изучении.

Появление ПМ при ИМПЖ зависит от размеров и локализации инфаркта, которые в свою очередь зависят от особенностей коронарной анатомии и уровня обструкции ПКА. По данным настоящего исследования, поражение заднего апикального сегмента ЛЖ практически исключает возможность появления ПМ, поскольку акинезия указанного сегмента препятствует компенсаторному возрастанию сократительной активности соседнего апикального сегмента МЖП, гиперкинезия которого служит причиной выраженного систолического смещения апикального сегмента ССПЖ.

Если задний апикальный сегмент получает кровь из ПКА, то при ее окклюзии он попадает в зону инфаркта. Такой вариант кровоснабжения отмечается примерно в 20% случаев, а в 80% случаев задний апикальный сегмент получает кровь из ПМЖВ [10]. Акинезия заднего апикального сегмента ЛЖ отмечалась у 9 (30%) из 30 обследованных нами больных ИМПЖ, что примерно соответствует частоте кровоснабжения этого сегмента из ПКА. При интактном заднем апикальном сегменте ЛЖ ПМ появляется в случае, если требуется компенсаторное усиление сократительной активности апикального сегмента МЖП, т.е. при обширном поражении миокарда ЛЖ и ПЖ, что ассоциируется с проксимальной обструкцией ПКА [16–18]. Таким образом, при ИМПЖ ПМ свидетельствует об обширном поражении миокарда, не захватывающем задний апикальный сегмент ЛЖ.

Заключение

Признак Макконела отмечается у 50% больных тромбоэмболией легочной артерии с перегрузкой правого желудочка и 50% больных инфарктом миокарда правого желудочка, что исключает возможность его использования для дифференциальной диагностики этих состояний. В основе признака Макконела лежит пассивное систолическое смещение апикального сегмента свободной стенки правого желудочка, возникающее при сокращении апикального сегмента межжелудочко-

вой перегородки. Амплитуда этого смещения тем больше, чем больше отношение стрейна апикального сегмента межжелудочковой перегородки к общему стрейну свободной стенки правого желудочка. При величине отношения 1,18 и более систолическое смещение апикального сегмента свободной стенки правого желудоч-

ка превышает 5 мм, что визуально и воспринимается как признак Макконела.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional Right Ventricular Dysfunction Detected by Echocardiography in Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(4):469–73. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00339-6
2. Wright L, Dwyer N, Power J, Kritharides L, Celermajer D, Marwick TH. Right Ventricular Systolic Function Responses to Acute and Chronic Pulmonary Hypertension: Assessment with Myocardial Deformation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(3):259–66. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.010
3. Afonso L, Sood A, Akintoye E, Gorcsan J, Rehman MU, Kumar K et al. A Doppler Echocardiographic Pulmonary Flow Marker of Massive or Submassive Acute Pulmonary Embolus. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(7):799–806. DOI: 10.1016/j.echo.2019.03.004
4. Oh SB, Bang SJ, Kim MJ. McConnell's sign; a distinctive echocardiographic finding for diagnosing acute pulmonary embolism in emergency department. *Critical Ultrasound Journal*. 2015;7(S1):A20. DOI: 10.1186/2036-7902-7-S1-A20
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
6. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *European Journal of Echocardiography*. 2005;6(1):11–4. DOI: 10.1016/j.euje.2004.06.002
7. Shao Y, Redfors B, Ali A, Bossone E, Lyon A, Omerovic E. McConnell's sign — An insight into the pathogenesis of Takotsubo syndrome? *International Journal of Cardiology*. 2015;178:40–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.143
8. Feldman D, Koman E, Cho S-H, Kiliddar PG. Paradoxical McConnell's Sign: A Case Report on Right Ventricular Wall Abnormalities in Acute Pulmonary Embolism. *CASE*. 2018;2(6):282–4. DOI: 10.1016/j.case.2018.07.012
9. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004
10. 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
11. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
12. Badano LP, Kolia TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edwardsen T et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/jeu042
13. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184
14. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K et al. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(6):553–60. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.11.004
15. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(9):907–13. DOI: 10.1016/j.echo.2016.05.016
16. Glavatskikh K.Yu., Luk'yanova I.Yu. Features of the clinical course, of the diagnostic approach and of the treatment of the patients with the inferior wall myocardial infarction involving the right ventricle. Literature review. *Emergency medical care*. 2019;19(4):67–72. [Russian: Главатских К.Ю., Лукьянова И.Ю. Особенности клиники, диагностики и лечения нижнего инфаркта миокарда с поражением правого желудочка. Обзор литературы. Скорая медицинская помощь. 2019;19(4):67–72]. DOI: 10.24884/2072-6716-2018-19-4-67-72
17. Namana V, Gupta SS, Abbasi AA, Raheja H, Shani J, Hollander G. Right ventricular infarction. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018;19(1):43–50. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.07.009
18. Akbalaeva B.A., Batyraliev T.A., Fetcer D.V., Sidorenko B.A. Ischemic Heart Disease: Focus on Acute Infarction of the Right Ventricular Myocardium. *Kardiologiya*. 2017;57(1):90–4. [Russian: Акбалаева Б.А., Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Сидоренко В.А. Ишемическая болезнь сердца: фокус на острый инфаркт миокарда правого желудочка. Кардиология. 2017;57(1):90–4]

Мартынюк Т.В., Алеевская А.М.

«Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова»,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАРТОВОЙ МОНОТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА: БОЗЕНТАН ПРОТИВ МАЦИТЕНТАНА

Цель	Провести сравнительный анализ результатов терапии бозентаном и мацитентаном в течение 24 недель в отношении клинко-функционального статуса, параметров легочной гемодинамики у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).
Материалы и методы	В исследование на основании Российского национального регистра (NCT03707561) ретроспективно было включено 44 пациента старше 18 лет с ЛАГ (34 – с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), 10 – с синдромом Эйзенменгера). На основании статистического метода сравнения пар сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, функциональному классу (ФК) (ВОЗ) и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ). 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – синдром Эйзенменгера) в группе 1 получали терапию мацитентаном 10 мг в сутки; 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – синдром Эйзенменгера) в группе 2 получали терапию бозентаном 250 мг в сутки. Клинко-инструментальные данные [Д6МХ, индекс одышки по шкале Борга, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС)] оценивались исходно и через 24 недели терапии.
Результаты	К 24-й неделе лечения ФК и Д6МХ улучшились в обеих группах. При приеме мацитентана отмечалось достоверное уменьшение индекса Борга. Значимых отличий показателей ЭхоКГ между группами не было, при приеме бозентана отмечено уменьшение размеров правого желудочка (ПЖ) и тенденция к снижению расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Терапия мацитентаном в сравнении с бозентаном к 24-й неделе сопровождалась снижением кардиоторакального индекса (КТИ). В обеих группах при проведении КПОС отмечено снижение СДЛА, среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, улучшились показатели сердечного выброса и сердечного индекса, ударного объема (УО). Прирост УО к 24-й неделе в группе мацитентана оказался больше в сравнении с группой бозентана ($p=0,05$).
Заключение	В результате 24-недельной терапии бозентаном и мацитентаном у больных ЛАГ с исходным ФК II–III (ВОЗ) удается достигнуть значимого и сопоставимого улучшения функционального профиля. Уменьшение КТИ было значимо более выражено на фоне приема мацитентана в сравнении с бозентаном. В результате 24-недельной терапии бозентаном уменьшился передне-задний размер ПЖ, имелась тенденция к снижению СДЛА по данным ЭхоКГ. Мацитентан в сравнении с бозентаном способствовал более выраженной динамике одышки по данным теста Д6МХ и приросту УО по данным КПОС.
Ключевые слова	Легочная артериальная гипертензия; идиопатическая легочная гипертензия; синдром Эйзенменгера; антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, мацитентан
Для цитирования	Martynyuk T.V., Aleevskaia A.M. Dynamics of the clinical functional and hemodynamic profile of patients with pulmonary arterial hypertension with initial monotherapy with endothelin receptor antagonists: bosentan vs. macitentan. Kardiologiya. 2020;60(7):28–35. [Russian: Мартынюк Т.В., Алеевская А.М. Динамика клинко-функционального и гемодинамического профиля больных с легочной артериальной гипертензией при применении стартовой монотерапии антагонистами рецепторов эндотелина: бозентан против мацитентана. Кардиология. 2020;60(7):28–35]
Автор для переписки	Мартынюк Тамара Витальевна. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой тяжелое прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. На протяжении длительного

времени до внедрения в клиническую практику ЛАГ-специфических препаратов возможности медикаментозной терапии этой категории больных были значительно ограничены. Современная специфическая терапия позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза ЛАГ,

в том числе на активацию системы эндотелина-1, участвующего в ремоделировании мелких легочных артерий и артериол, приводящем к вазоконстрикции дистального артериального русла малого круга кровообращения [1–3].

Активация системы эндотелина у больных с ЛАГ является обоснованием для активного использования антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) в клинической практике [1, 4–6]. Бозентан представляет собой первый неселективный АРЭ, одобренный Фармакологическим комитетом Российской Федерации для лечения больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), ЛАГ вследствие склеродермии без выраженного фиброза легких и синдроме Эйзенменгера для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания.

Мацитентан – новый мощный АРЭ, созданный для повышения эффективности и безопасности терапии за счет высокой тканевой специфичности. Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, благодаря чему улучшается проникновение препарата через липофильные клеточные мембраны и повышается пенетрация препарата в ткани [7–9]. В знаковом рандомизированном исследовании SERAPHIN влияние мацитентана на заболеваемость и смертность изучалось у 742 больных с ЛАГ. Применение мацитентана в суточной дозе 10 мг в сравнении с плацебо привело к снижению риска прогрессирования заболевания на 45% [4, 10].

В настоящее время как бозентан, так и мацитентан внедрены в широкую клиническую практику и используются для лечения больных с ЛАГ, однако налицо очевидный дефицит прямых сравнительных исследований.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа особенностей клинико-функционального и гемодинамического профиля больных с ЛАГ, получающих терапию различными АРЭ (бозентан или мацитентан) на протяжении 24 недель.

Материалы и методы

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им А. Л. Мясникова: получено заключение о том, что оно проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В рамках Российского национального регистра (NCT03707561) в исследование ретроспективно на основании статистического метода сравнения пар были сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, функциональному классу (ФК) (Всемирная Организация Здравоохранения, ВОЗ) и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ). 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – синдром Эйзенменгера) в группе 1 получали терапию мацитентаном 10 мг в сутки; 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – син-

дром Эйзенменгера) в группе 2 получали терапию бозентаном 250 мг в сутки. Длительность лечения в обеих группах составила 24 недели. Включено 44 пациента в соответствии со следующими критериями включения: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или синдром Эйзенменгера; ФК (ВОЗ) II–III; отрицательный тест на вазореактивность с ингаляционным оксидом азота или илопростом при катетеризации правых отделов сердца (КПОС); прием стандартной лекарственной терапии (диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в течение последних 3 месяцев; стабильное течение заболевания на фоне проводимой специфической терапии. Критериями исключения были: возраст <18 лет; ЛАГ другой этиологии; легочная гипертензия (ЛГ) вследствие поражения левых отделов сердца или заболеваний легких и/или гипоксии; хроническая тромбоэмболическая ЛГ; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертония; стойкая гипотония, систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы; повышение уровней аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза; анемия (гемоглобин <100 г/л).

В рамках настоящего исследования проводилась оценка клинических, лабораторных, инструментальных и гемодинамических показателей, выживаемость пациентов. Больным выполнялись такие исследования, как Д6МХ с оценкой выраженности одышки по шкале Борга, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, КПОС.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Уровень статистической значимости соответствовал <0,05. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы (критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Качественные показатели представлены частотами распределения признака. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

При включении в исследование группы больных были сопоставимы по полу (91% женщин), среднему возрасту (39,7±11,9 и 40,0±12,6 лет в группах 1 и 2 соответственно), ФК (ВОЗ) и Д6МХ (402,4±53,6 и 405,2±56,4 м в группах 1 и 2 соответственно).

Рисунок 1. Жалобы больных при включении в исследование

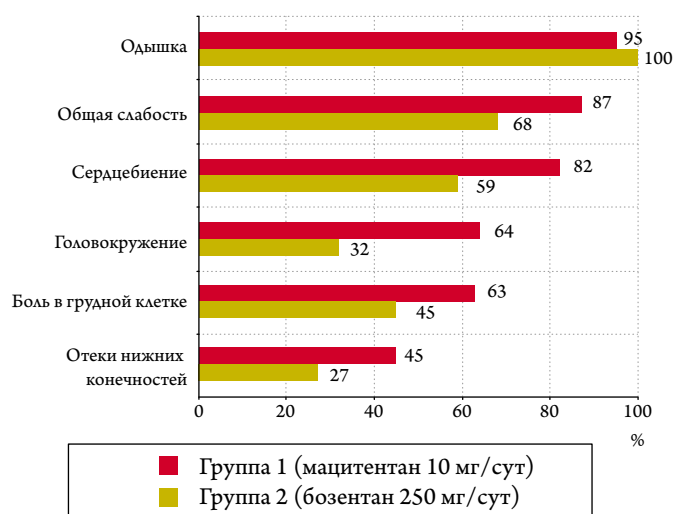
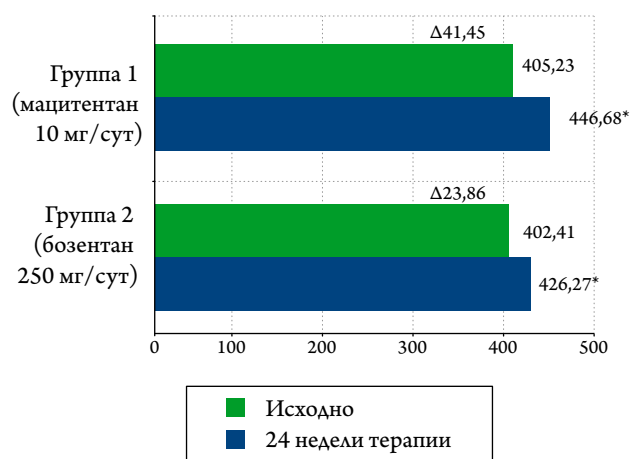


Рисунок 2. Дистанция в тесте 6-мин. ходьбы у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии



* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели.

Период от дебюта заболевания до верификации диагноза ЛГ (13 [7; 37] и 14,5 [5; 48] мес. ($p=0,93$) в группах 1 и 2 соответственно), а также время от первых симптомов до начала терапии мацитентаном/бозентаном (58 [5; 48] и 84 [17; 213] мес. ($p=0,68$) в группах 1 и 2 соответственно) не отличались в обеих группах.

Таблица 1. Динамика показателей рентгенографии органов грудной клетки у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1 (мацитентан 10 мг/сут.)		p	Группа 2 (бозентан 250 мг/сут.)		p
	Исходно	24 недели		Исходно	24 недели	
Ширина нисходящей ветви правой ЛА, мм	19,15±6,67	19,23±6,35	0,84	19,45±5,16	19,57±4,72	0,79
Коэффициент Мура, %	39,18±8,80	38,36±9,60	0,25	35,86±6,31	37,31±8,01	0,07
Коэффициент Люпи, %	36,22±4,42	36,05±3,95	0,62	36,45±3,17	35,41±4,47	0,23
КТИ, %	52,14±6,77	51,73±6,36	0,44	49,36±4,32	49,22±4,66	0,83

ЛА – легочная артерия, КТИ – кардиоторакальный индекс.

Наиболее частой жалобой больных была одышка (100% в группе 1 и 95% в группе 2). Также больные предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, сердцебиение, головокружение и общую слабость. На момент включения в исследование у 27% больных в группе бозентана и у 45% в группе мацитентана отмечались отеки нижних конечностей (рис. 1).

При оценке функционального статуса к 24-й неделе в группах мацитентана и бозентана Д6МХ увеличилась на 41,45 м ($p=0,00009$) и 23,86 м ($p=0,034$) соответственно (рис. 2). Группы не различались по динамике Д6МХ ($p=0,42$). Индекс одышки по Боргу к 24-й неделе был значимо ниже в группе мацитентана ($2,95 \pm 1,40$ и $3,95 \pm 1,96$ ($p=0,048$) в группах 1 и 2 соответственно).

К 24-й неделе наблюдения в группе мацитентана отмечалось улучшение ФК (ВОЗ), где 23% больных достигли I ФК (ВОЗ), на 67% уменьшилось число больных III ФК (ВОЗ) (I/II/III/IV ФК (ВОЗ) 0/10/12/0 исходно, 5/13/4/0 к 24-й неделе), в группе бозентана меньше больных достигли I ФК (ВОЗ) (I/II/III/IV ФК (ВОЗ)) – 0/11/11/0 исходно, 3/13/6/0 – к 24-й неделе).

При анализе результатов рентгенографии органов грудной клетки достоверных различий внутри обеих групп к 24-й неделе наблюдения не обнаружено (табл. 1). К 24-й неделе уменьшение величины кардиоторакального индекса (КТИ) было более выражено в группе мацитентана, чем в группе бозентана ($p=0,04$).

При проведении ЭхоКГ в обеих группах исходно определялись признаки увеличения размеров правых отделов сердца, гипертрофии правого желудочка (ПЖ), повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА). К 24-й неделе в группе бозентана уменьшились размеры ПЖ ($p=0,03$), однако при сравнении динамики размера ПЖ к 24-й неделе различий между группами бозентана и мацитентана не получено ($p=0,56$). Другие показатели ЭхоКГ значимо не отличались как исходно, так и спустя 24 недели лечения (табл. 2).

При КПОС в обеих группах к 24-й неделе улучшились такие показатели легочной гемодинамики, как СДЛА, среднее давление в легочной артерии (ср.ДЛА), сердеч-

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛАГ С ОПСАМИТА

РАННИЙ
СТАРТ | **ОПСАМИТ**
мацитентан

ПРАВИЛЬНЫЙ
ВЫБОР

ЗАЛОГ
УСПЕХА

60%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при раннем* назначении Опсамита в монотерапии²

38%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5³

77%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при раннем* назначении Опсамита в монотерапии²

37%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5³

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ*

Регистрационный номер: ЛП-003310. Торговое название: Опсамит®. Международное непатентованное название: мацитентан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство – эндотелиновых рецепторов антагонист. Показания: Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II–III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации, у взрослых пациентов с: первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым неосложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. Противопоказания: повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень печеночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него; исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. С осторожностью: анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например рифампицин, зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). Дозы: внутрь 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, целиком, запивая достаточным количеством воды. Побочное действие: насморк, заложенность носа, периферические отёки/задержка жидкости, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения.

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

ООО «Джонсон & Джонсон». 121614, г. Москва, Крылатская улица, д. 17 к. 2. Тел. +7 495 7558357. Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com

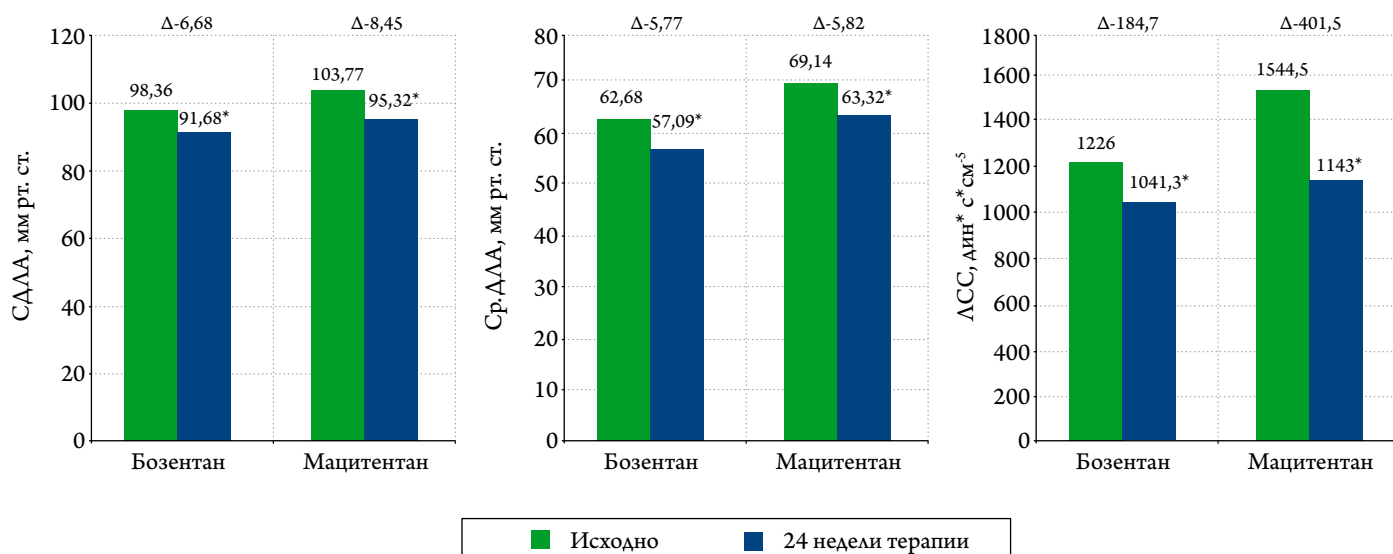
* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤6 мес.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; ЛАГ – лёгочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс.

Литература: 1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Eur Heart J 2016; 37: 67–119. 2. Simonneau G. et al. Eur Respir J 2015; 46 (6): 1711–20. 3. Jansa P., Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1–11.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит®. Регистрационный номер ЛП-003310.

Рисунок 3. Динамика СДЛА, ср.ДЛА, ЛСС по данным КПОС у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии



* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели.

Таблица 2. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1 (мацитентан 10 мг/сут.)		p	Группа 2 (бозентан 250 мг/сут.)		p
	Исходно	24 недели		Исходно	24 недели	
ЛП, см	3,32±0,65	3,34±0,56	0,61	3,28±0,56	3,27±0,60	0,87
КДР ЛЖ, см	3,81±0,55	3,91±0,61	0,09	3,92±0,53	4,00±0,48	0,52
Площадь ПП, см	21,10±7,03	21,48±7,25	0,42	21,05±7,74	20,80±9,00	0,58
ПЗР ПЖ, см	3,50±0,60	3,50±0,80	0,96	3,88±0,78	3,63±0,80	0,03*
ТПС ПЖ, см	0,82±0,23	0,81±0,24	0,70	0,75±0,23	0,76±0,19	0,68
Ствол ЛА, см	3,30±0,78	3,25±0,85	0,40	3,39±0,73	3,45±0,68	0,39
СДЛА, мм рт. ст.	98,40±26,13	93,64±27,12	0,29	92,22±22,34	86,59±19,28	0,06
НПВ, см	2,05±0,40	2,05±0,40	1,00	2,10±0,42	2,00±0,39	0,09

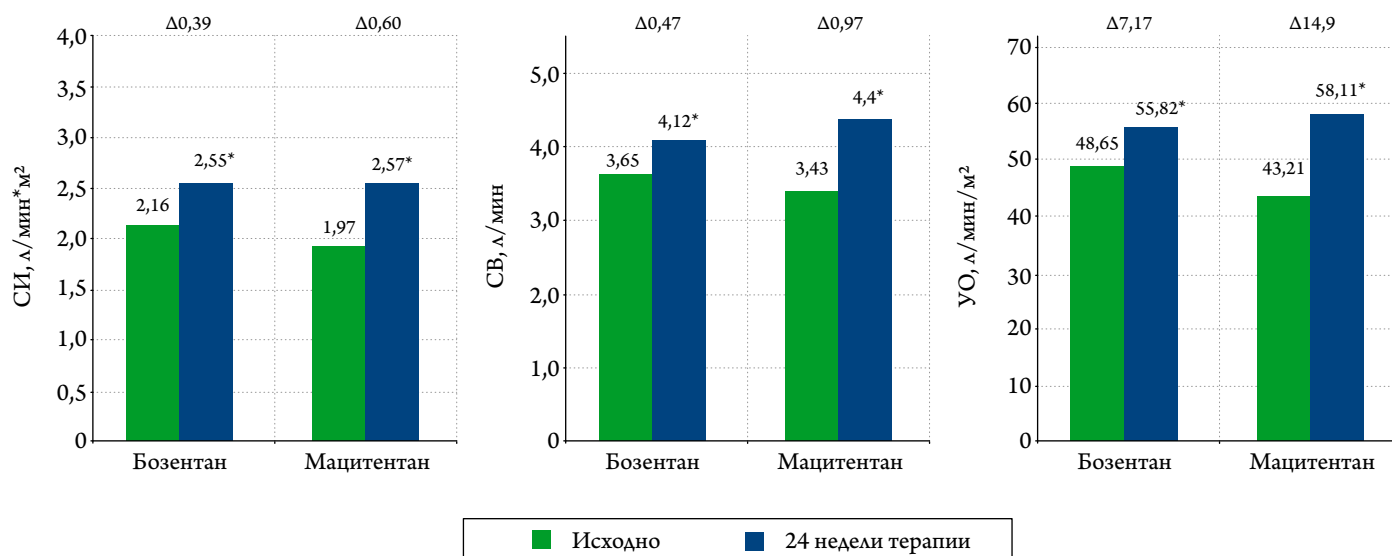
* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 нед. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка, ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ЛА – легочная артерия, НПВ – нижняя полая вена, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 3. Динамика показателей катетеризации правых отделов сердца у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1 (мацитентан 10 мг/сут.)		p	Группа 2 (бозентан 250 мг/сут.)		p
	Исходно	24 недели		Исходно	24 недели	
СДЛА, мм рт.ст.	103,77±27,90	95,32±27,80	0,0225*	98,36±25,93	91,68±22,25	0,0074*
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	69,14±20,33	63,32±18,27	0,0083*	62,86±17,62	57,09±15,93	0,0001*
ДЗЛА, мм рт.ст.	6,27±2,16	6,22±3,24	0,9539	7,09±4,30	7,89±4,01	0,4979
SaO ₂ , %	95,18±3,59	94,00±4,72	0,0542	93,73±5,49	92,06±7,99	0,2938
SvO ₂ , %	63,36±5,82	67,14±5,86	0,0008*	62,77±6,99	66,05±7,50	0,0032*
СВ, л/мин	3,43±0,95	4,40±0,99	0,0002*	3,65±0,87	4,12±1,02	0,0031*
СИ	1,97±0,43	2,57±0,57	0,00003*	2,16±0,43	2,55±0,90	0,0076*
УО, л/мин/м ²	43,21±11,59	58,11±16,34	0,0002*	48,65±16,27	55,82±18,48	0,0004*
ЛСС, дин*с*см ⁻⁵	1544,5±583,96	1143,0±646,42	0,00001*	1226±511,64	1041,30±489,64	0,0107*

* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели. ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии, SaO₂ – сатурация кислорода в артериальной крови, SvO₂ – сатурация кислорода в венозной крови, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Рисунок 4. Динамика СИ, СВ, УО по данным КПОС у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии



* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели.

ный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) (табл. 3).

При сравнении динамики показателей гемодинамики по результатам КПОС отмечено, что 24-недельная терапия мацитентаном приводила к большему приросту ударного объема (УО), чем при назначении бозентана ($p=0,05$) (рис. 3, 4).

К 24-й неделе 3 больным в группе бозентана и 2 больным в группе мацитентана потребовалась эскалация ЛАГ-специфической терапии.

Лечение как бозентаном, так и мацитентаном не сопровождалось побочными реакциями, при ежемесячном контроле уровней печеночных трансаминаз в динамике ни у одного больного не отмечалось клинически значимых отклонений. Выживаемость больных в обеих группах в течение 24 недель составила 100%.

Обсуждение

Эффективность и безопасность терапии как бозентаном, так и мацитентаном у больных ЛАГ исследовалась в ряде пилотных работ и крупных рандомизированных клинических исследованиях [1, 4, 11–14]. Однако в настоящее время имеется очевидный дефицит работ по прямому сравнению эффективности бозентана и мацитентана у больных ЛАГ, и, следовательно, имеется потребность в проведении подобного рода исследований. В данной работе сравнивалась эффективность 24-недельной стартовой терапии мацитентаном и бозентаном у пациентов с ЛАГ (ИАГ, синдром Эйзенменгера).

Проведение 24-недельной терапии бозентаном и мацитентаном приводило к улучшению функционального

статуса и результатов клинико-инструментального обследования.

В группе бозентана Д6МХ достоверно возросла на 23,86 м, улучшился ФК (ВОЗ). При проведении ЭхоКГ отмечены значимое уменьшение передне-заднего размера ПЖ (–0,25 см), а также тенденция к снижению расчетного СДЛА (–5,63 мм рт. ст., $p=0,06$). При КПОС обнаружено улучшение профиля легочной гемодинамики в виде снижения СДЛА (–6,68 мм рт. ст.), ср.ДЛА (–5,77 мм рт. ст.), ЛСС (–184,7 дин×с×см^{–5}), увеличения СИ (+0,39 л/мин×м²), СВ (+0,47 л/мин), УО (+7,17 л/мин/м²) и сатурации венозной крови (+3,28%).

В выполненной ранее в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова пилотной работе по изучению эффективности 12-недельной терапии бозентаном у больных ЛАГ с исходными ФК II (35,3%), III (47,1%) и IV (17,6%) также отмечалось статистически значимое снижение ФК (ВОЗ) как в группе больных, получавших бозентан 125 мг в сутки, так и среди больных, получавших бозентан 250 мг в сутки. Кроме того, было отмечено сопоставимое с нашими данными статистически значимое снижение СДЛА (–5,4 мм рт. ст.) у пациентов, получающих бозентан в дозе 125 мг в сутки [11, 12]. У пациентов, принимавших рекомендованную дозу 250 мг в сутки, статистически значимых различий не отмечено. Если сравнивать с ранее проведенными работами, то средние значения снижения ср.ДЛА сопоставимы с данными исследования BREATHE-1 (–6,7 мм рт. ст.) [11, 12]. Дельта снижения ЛСС в данной работе была несколько меньше, а абсолют-

ное значение достигнутого ЛСС несколько выше ($936,9 \pm 400,2$ дин $\times$ сек/см⁻⁵), чем в первом исследовании, выполненном в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова [2, 12].

Как и в других работах, 24-недельная терапия бозентаном приводила к улучшению ФК (ВОЗ): 16% пациентов улучшили ФК до I, число больных с ФК III уменьшилось в 2,1 раза. Прирост ДбМХ в нашей работе составил 23,86 м, что оказалось несколько меньше, чем в исследовании BREATHE-1 (+44 м) и пилотной российской работе (+46,4 м) [11, 12].

Проведенная 24-недельная терапия как бозентаном, так и мацитентаном приводила к уменьшению размеров кардиометрических показателей. Причем динамика изменения КТИ была достоверно более выражена на фоне приема мацитентана. В ранее проведенных работах указаний на оценку динамики кардиометрических показателей по результатам рентгенографии органов грудной клетки не было.

В группе пациентов, получавших терапию мацитентаном 10 мг в сутки на протяжении 24 недель, отмечено снижение ФК (ВОЗ), увеличение ДбМХ (+41,45 м), а также улучшение гемодинамических параметров по данным КПОС в виде снижения СДЛА (-8,45 мм рт. ст.), ср.ДЛА (-5,82 мм рт. ст.), ЛСС (-401,5 дин $\times$ с $\times$ см⁻⁵), увеличения СИ (+0,6 л/мин $\times$ м²), СВ (+0,97 л/мин), УО (+14,9 л/мин/м²) и сатурации венозной крови (+3,78%).

В гемодинамическом субанализе первого рандомизированного клинического исследования, оценивающего эффективность и безопасность терапии мацитентаном у больных ЛАГ, SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) было продемонстрировано сопоставимое с нашими данными достоверное снижение ср.ДЛА (-6,4 мм рт. ст.) и увеличение СИ (+0,63 л/мин/м²) [13]. Однако в нашей работе отмечено более выраженное снижение ЛСС (-401,5 дин $\times$ с $\times$ см⁻⁵). Интересно сопоставить полученные результаты с данными исследования Tahara N. с соавт. В данную работу были включены больные с ЛАГ преимущественно II (53,3%) и III (43,3%) ФК, получавшие стартовую терапию мацитентаном в дозе 10 мг в сутки на протяжении 24 недель, в результате которой было обнаружено увеличение СИ на 0,41 л/мин $\times$ м², снижение ср.ДЛА на 6,0 мм рт. ст. и ЛСС на 250 дин $\times$ с $\times$ см⁻⁵. 24-недельная терапия приводила к увеличению ДбМХ на 67 м, улучшению ФК у 46,4% больных [14].

При сравнении групп бозентана и мацитентана отмечены более выраженное снижение индекса одышки по Боргу, а также достоверно более высокие значения УО среди больных, получавших мацитентан 10 мг в сутки на протяжении 24 недель. Другие сравниваемые показатели были сопоставимы между группами.

Выживаемость больных в обеих группах в течение 24 недель составила 100%. Вместе с тем как в группе бозентана, так и в группе мацитентана не было отмечено нежелательных явлений.

Ограничения исследования

Из ограничений данного исследования следует отметить отсутствие рандомизации, малую выборку при формировании групп, ретроспективный анализ.

Заключение

Таким образом, 24-недельная терапия такими АРЭ, как бозентан и мацитентан, позволяет улучшить функциональный статус пациентов с ИЛГ и ЛАГ с синдромом Эйзенменгера II–III ФК (ВОЗ). Мацитентан достоверно сильнее, чем бозентан, снижает выраженность одышки в данной группе больных. В группе мацитентана спустя 24 недели терапии 23% больных достигли I ФК (ВОЗ), на 67% уменьшилась доля больных с III ФК (ВОЗ).

Терапия мацитентаном в сравнении с бозентаном влияет на улучшение кардиометрических показателей, в частности к 24-й неделе в группе мацитентана уменьшились значения КТИ.

У больных, получавших бозентан на протяжении 24 недель, отмечены обратное ремоделирование ПЖ, а также тенденция к снижению расчетного СДЛА по данным ЭхоКГ.

К 24-й неделе терапии бозентаном и мацитентаном достоверно улучшаются параметры легочной гемодинамики. Причем на фоне приема мацитентана в сравнении с бозентаном отмечается существенно больший прирост УО.

Терапия как бозентаном, так и мацитентаном отличалась хорошим профилем переносимости. 24-недельная выживаемость больных в обеих группах составила 100%.

Финансирование

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Янссен, ООО «Джонсон & Джонсон».

Статья поступила 18.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pul-

monary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International

- al Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
2. Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. – М.: LLC Medical news Agency; 2018. – 304 p. [Russian: Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 304 с]. ISBN 978-5-604-00080-9
3. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive*. 2014;86(9):4–23. [Russian: Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4–23]
4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
5. Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal J-M, Fischli W, Gray GA et al. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature*. 1993;365(6448):759–61. DOI: 10.1038/365759a0
6. Stewart DJ. Endothelin in cardiopulmonary disease: factor paracrine vs neurohumoral. *European Heart Journal*. 1993;14(Suppl I):48–54. PMID: 7904941
7. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A et al. Pharmacology of Macitentan, an Orally Active Tissue-Targeting Dual Endothelin Receptor Antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;327(3):736–45. DOI: 10.1124/jpet.108.142976
8. Raja SG. Macitentan, a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2010;11(9):1066–73. PMID: 20730702
9. Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(23):16066–8. PMID: 1644793
10. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017;2:20–7. [Russian: Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;2:20–7]
11. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2001;358(9288):1119–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X
12. Martynyuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal E.A., Eruslanova K.A., Danilov N.M., Chazova I.E. Use of non-selective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and look into the future. *Systemic Hypertension*. 2011;8(4):51–7. [Russian: Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., Ерусланова К.А., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый Российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*. 2011;8(4):51–7]
13. Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2017;38(15):1147–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx025
14. Tahara N, Dobashi H, Fukuda K, Funauchi M, Hatano M, Ikeda S et al. Efficacy and Safety of a Novel Endothelin Receptor Antagonist, Macitentan, in Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal*. 2016;80(6):1478–83. DOI: 10.1253/circ.CJ-15-1305

Гусева В. П., Рябиков А. Н., Воронина Е. В., Малютина С. К.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДОЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕЕ КОНТРОЛЯ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Цель	Оценка изменения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) по данным глобальной продольной деформации (GLS) и скорости деформации (GSR) миокарда ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и в зависимости от эффективности контроля артериального давления (АД) в российской популяционной выборке, у лиц в возрасте старше 55 лет.
Материалы и методы	Кросс-секционное исследование базировалось на популяционной когорте (НАРПЕЕ, Новосибирск). В случайной выборке (n=1004, 55–84 лет) при эхокардиографии исследованы параметры GLS и GSR миокарда ЛЖ. Для статистического анализа применяли мультивариантные модели логистической регрессии.
Результаты	Распространенность АГ в обследованной выборке составила 78,4%. Средние значения GLS составили – 19,1% (SD 4,07) и были меньше у мужчин, чем у женщин, $p=0,001$. Средняя GSR составила – 0,86 с^{-1} (SD 0,19) и не различалась в зависимости от пола. У лиц с АГ абсолютная величина GLS была ниже, чем у нормотензивных лиц: – 18,8% (SD 4,04) против – 20,2% (SD 4,03), $p<0,001$; различие сохранялось независимо от возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ) ($p=0,027$) и индекса массы миокарда ЛЖ ($p=0,05$). При разделении лиц с АГ на группы наименьшие абсолютные значения GLS были среди «неэффективно леченных» или не получающих терапию ($p<0,001$ против нормотензивной группы). АГ увеличивала риск снижения GLS ЛЖ в 1,6 раза. У лиц с АГ абсолютная величина GSR была ниже, чем у лиц с нормотензией: – 0,85 с^{-1} (SD 0,19) против – 0,92 с^{-1} (SD 0,18), $p<0,001$; различие сохранялось в мультивариантных моделях. Наименьшие абсолютные значения GSR были в группе «неэффективно леченных» независимо от пола, возраста, ИМТ ($p=0,036$ против нормотензивной группы). АГ увеличивала риск снижения GSR ЛЖ в 2 раза, что частично объяснялось вкладом ИМТ и индекса массы миокарда.
Заключение	В изученной популяционной выборке параметры GLS и GSR ЛЖ независимо ассоциировались с АГ. Наименьшие показатели GLS и GSR получены среди «неэффективно леченных» лиц с АГ, что может отражать начальное снижение систолической функции ЛЖ при недостаточном контроле АД.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; контроль артериального давления; деформация левого желудочка; скорость деформации; эхокардиография
Для цитирования	Guseva V.P., Ryabikov A.N., Voronina E.V., Malyutina S.K. The changes of left ventricular longitudinal systolic function depending on hypertension and its control: analysis in a population. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):36–43. [Russian: Гусева В.П., Рябиков А.Н., Воронина Е.В., Малютина С.К. Изменения продольной систолической функции левого желудочка в зависимости от артериальной гипертензии и эффективности ее контроля: популяционный анализ. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):36–43]
Автор для переписки	Гусева Варвара Петровна. E-mail: gusevaofficial@gmail.com

Введение

Ультразвуковая оценка систолической деформации миокарда применяется для изучения сократимости миокарда и идентификации ранних стадий сердечной недостаточности, в том числе при сохраненной фракции выброса желудочков. Показано, что при артериальной гипертензии (АГ) с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) происходит снижение продольной деформации миокарда ЛЖ, однако эти результаты преимущественно получены в клинических группах пациентов с манифестной АГ [1, 2]. В неселективной популяционной выборке ва-

риабельность параметров артериального давления (АД) существенно шире и выраженность АГ варьирует от начальной до манифестной стадии. Выявление более ранних, чем гипертрофия, структурно-функциональных изменений сердца при повышении АД позволило бы взглянуть по-новому на профилактику прогрессирования АГ и развития ее осложнений.

Данные об изменениях глобальной систолической продольной деформации (GLS) ЛЖ при АГ в общей популяции, как правило, единичны [3–5], а популяционное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование пара-

метров деформации ЛЖ в Российской Федерации ранее не проводилось. Кроме того, известен прогностический феномен снижения GLS и параллельного увеличения популяционного риска сердечно-сосудистых исходов, однако механизмы его реализации не выяснены [6, 7].

На популяционной подвыборке в Новосибирске был предварительно выполнен пилотный анализ GLS ЛЖ, результаты которого опубликованы ранее [8]. Настоящая работа является вторым этапом исследования GLS ЛЖ в популяции на выборке более 1000 человек с применением мультивариантного анализа.

Целью исследования явилась оценка изменений систолической функции ЛЖ по данным GLS и скорости деформации (GSR) миокарда у пациентов с АГ и в зависимости от эффективности контроля АД в популяционной выборке у лиц в возрасте старше 55 лет.

Материалы и методы

Исследование проводилось на материале популяционной когорты (проект НАРПЕЕ, Новосибирск), этап повторного обследования поддержан грантом Российского фонда фундаментальных исследований. Настоящая работа выполнена на случайной выборке мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет ($n=1004$), обследованной с откликом 85%. Проводилась ЭхоКГ с оценкой GLS ЛЖ и сохранением цифровых записей. Из анализа исключены лица с технически невозможной оценкой деформации миокарда и неполными данными скрининга по каким-либо параметрам, используемым в настоящем анализе (43 человека; 4,2%); в анализ включен 961 человек (мужчины 415/женщины 546). Дизайн работы – кросс-секционное исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ, все участники подписали информированное согласие.

ЭхоКГ исследование осуществлялось на сканере Vivid 7 Dimension/Vivid q (GE HealthCare) секторным датчиком 1,5–3,7 МГц. Анализ данных выполнен в режиме off-line одним специалистом. Оценивали GLS миокарда ЛЖ методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D speckle tracking imaging) при частоте кадров не менее 60/сек. После мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 3-, 4- и 2-камерных апикальных срезах определяли посегментные (17 с) и глобальные показатели GLS и GSR для субэндокардиальных слоев миокарда. Оценку воспроизводимости проводили в подгруппе ($n=34$) путем двукратных измерений основным оператором и сопоставлении измерений оператор/супервайзер в «слепом» подходе. Коэффициенты воспроизводимости субэндокардиальной GLS по Bland–Altman составили в интраоператорской серии 2,9% ($r=0,85$), в серии оператор/супервайзер 5,8% ($r=0,67$).

Протокол исследования также включал оценку анамнеза АГ, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД) 2 типа и их лечения, трехкратное измерение офисного АД с последующим усреднением, антропометрию, оценку прочих факторов риска ССЗ, социально-демографические показатели. АД измеряли на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха, с точностью 2 мм рт. ст., использовали среднее из трех измерений. АГ устанавливали по стандартным эпидемиологическим критериям при среднем уровне офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [9] и/или приеме гипотензивной терапии в течение двух предшествующих недель.

Выделяли общепринятые в эпидемиологии категории АГ: (1) лица с АГ, получающие гипотензивную терапию с эффективным контролем АД ($n=156$); (2) лица с АГ, получающие гипотензивную терапию с неэффективным контролем АД ($n=406$); (3) лица с АГ, не получающие гипотензивную терапию ($n=72$); (4) лица с впервые выявленной АГ, не информированные о повышении АД ($n=120$). Группу контроля (0) составили нормотензивные лица ($n=207$). Критерием эффективного контроля АД считались средние уровни офисного систолического АД (САД) <140 и диастолического АД (ДАД) <90 мм рт. ст. на фоне приема гипотензивной терапии. Критерием неэффективного лечения считались уровни САД ≥ 140 или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. на фоне приема любой гипотензивной терапии в течение последних двух недель.

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) устанавливали по эпидемиологическим критериям при стенокардии напряжения (Rose), или ишемических изменениях электрокардиограммы (МК 1, 4, 5 классы), или анамнезе инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, коронарной реваскуляризации (подтвержденных госпитализацией). Категорию ССЗ устанавливали при ИБС по указанным критериям или анамнезе мозгового инсульта (подтвержденного госпитализацией). СД 2 типа устанавливали при указании на СД 2 типа с лечением в анамнезе или уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л.

Статистическую обработку проводили на основе пакета программ SPSS v.13.0. Проверка гипотезы о гауссовском распределении проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде среднего арифметического, среднеквадратичного отклонения (M, SD). Распределение показателей GLS и GSR отличалось от нормального ($p<0,01$), и при расчете параметрических статистик далее пользовались логарифмированными значениями.

Исследованные группы различались по ряду параметров, что было учтено при выборе ковариат

в мультивариантном анализе. На первом этапе оценку ассоциаций показателей GLS и GSR с наличием АГ и вариантами контроля АД выполняли с помощью анализа вариации ANOVA (GLM), использовали критерий F (Фишера). Анализ проводили в нестандартизированной модели (модель 1) и в мультивариантных моделях, стандартизованных по возрасту и полу (модель 2), по возрасту, полу и ИМТ (модель 3), по возрасту, полу и индексированной на площадь поверхности тела [10] массе миокарда (ИММ) ЛЖ (модель 4).

На втором этапе в логистическом регрессионном анализе оценивали отношение шансов (ОШ) иметь сниженные показатели деформации ЛЖ в зависимости от наличия АГ и ее контроля. Зависимыми переменными были дихотомизированные GLS и GSR (за снижение считали IV квартиль распределения). Независимые переменные включали 4 группы АГ (референсная – нормотензия) и потенциально связанные ковариаты в мультивариантных моделях 2–4 (аналогично анализу ANOVA) и модели 5 в условиях стандартизации по возрасту, полу, ИМТ, ММ, курению и наличию основных ССЗ и СД2. Критический уровень значимости p во всех видах анализа составлял $<0,05$.

Результаты

Описательные характеристики выборки представлены в таблице 1.

Распространенность АГ составила 78,5%. Средние значения GLS составили – 19,1% (SD 4,07) и были ниже у мужчин – 18,6% (SD 4,05), чем у женщин – 19,5% (SD 4,04); $p=0,001$. Средний показатель GSR составил – 0,86 с^{-1} (SD 0,19) и не различался в зависимости от пола. В таблице 2 представлены клинические и ультразвуковые характеристики в группах АГ. Группы различались по полу, возрасту, параметрам АД, ИМТ (все $p<0,001$), уровню глюкозы ($p=0,003$) и триглицеридов крови ($p=0,002$), частоте СД 2 типа ($p<0,001$), ИБС ($p=0,012$), основных ССЗ ($p<0,001$), а также по ряду ЭхоКГ параметров.

По результатам анализа ANOVA у лиц с АГ абсолютная величина GLS была ниже, чем у нормотензивных лиц: – 18,8% (SD 4,04) против – 20,2% (SD 4,03), $p<0,001$; различие сохранялось независимо от возраста, пола ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,027$) и ИММ ЛЖ ($p=0,05$). При разделении лиц с АГ на подгруппы в зависимости от статуса лечения и контроля АД, наименьшие показатели GLS отмечены среди не контролируемых АД («неэффективно леченных» или при впервые выявленной АГ) – достоверно ниже, чем в нормотензивной группе независимо от возраста и пола (модель 2; $p<0,001$). При включении в модели ИМТ или ИММ нивелирова-

лась значимость ассоциаций ($p=0,165$ и $p=0,239$ соответственно), таблица 3.

У лиц с АГ абсолютная величина GSR была ниже, чем у лиц с нормотензией: – 0,85 с^{-1} (SD 0,19) против – 0,92 с^{-1} (SD 0,18), $p<0,001$; различие сохранялось в мультивариантных моделях независимо от пола, возраста, ИМТ, но нивелировалось вкладом ИММ. При разделении лиц с АГ на подгруппы в зависимости от статуса лечения и контроля АД, показатель GSR в группе «неэффективно леченных» был достоверно ниже, чем в нормотензивной группе независимо от пола, возраста и ИМТ ($p=0,036$). При дополнительной стандартизации по ИММ ЛЖ (модель 4) значимость ассоциаций GSR с контролем АД нивелировалась (таблица 4).

По результатам мультивариантного регрессионного анализа, риск сниженного GLS (табл. 5) при АГ возрастал в 1,6 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–2,59) независимо от других факторов, включая СД 2 типа, ИБС или комплекс ССЗ ($p=0,042$, модель 5). При оценке в группах АГ шансы сниженной GLS бы-

Таблица 1. Клинико-популяционные характеристики обследованной популяционной выборки (n=1004, мужчины и женщины 55–84 года, Новосибирск)

Клинико-популяционные характеристики	Средние значения и частота, М (SD), n (%)
Всего обследовано	1004
Мужчины/Женщины, n (%)	439 (43,7)/565 (56,3)
Возраст, лет	68,2 (6,8)
САД, мм рт. ст.	145,7 (21,6)
ДАД, мм рт. ст.	84,1 (11,4)
ИМТ, кг/м ²	29,1 (5,28)
ОХС, ммоль/л	5,57 (1,17)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,35)
ТГ, ммоль/л	1,48 (0,84)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 (1,05)
Глюкоза, ммоль/л	6,38 (1,76)
Курение, n (%)	
Не курит	658 (65,5)
Бывший курильщик	199 (19,8)
Курит	147 (14,6)
АГ, n (%)	787 (78,4)
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	584 (74,2)
СД 2 типа, n (%)	195 (19,4)
Лечение СД 2 типа (среди лиц с СД 2 типа), n (%)	99 (50,7)
ИБС, n (%)	128 (12,8)
ССЗ, n (%)	188 (18,8)

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Характеристики подгрупп нормотензии и АГ (n=961, мужчины и женщины 55–84 года, Новосибирск)

Характеристики	Группы. Средние значения и частота М (SD); n (%)					Р, межгрупповое сравнение
	(0) Нормотензия	(1) АГ: контроль АД	(2) АГ: неэффективная терапия	(3) АГ: нет терапии	(4) АГ: не информирован, нет терапии	
Всего обследовано	207	156	406	72	120	
Мужчины/ Женщины, n (%)	96 (46,4) / 111 (53,6)	46 (29,5) / 110 (70,5)	149 (36,7) / 257 (63,3)	41 (56,9) / 31 (43,1)	83 (69,2) / 37 (30,8)	<0,001
Возраст, лет	65,3 (6,2)	68,9 (6,63)	69,2 (6,82)	67,6 (6,64)	68,6 (6,78)	<0,001
САД, мм рт. ст.	123,3 (10,3)	126,8 (9,24)	160,3 (16,5)	159,3 (16,2)	153,7 (13,1)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	75,7 (7,03)	75,8 (6,9)	88,9 (10,8)	90,6 (9,68)	88,7 (9,75)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	26,6 (4,68)	29,1 (4,68)	30,8 (5,38)	29,1 (4,96)	28,0 (4,43)	<0,001
ППТ, м ²	1,78 (0,18)	1,78 (0,19)	1,84 (0,2)	1,84 (0,18)	1,85 (0,18)	<0,001
ОХС, мг/дл	217,6 (45,5)	209,4 (46,8)	217,0 (45,7)	220,9 (40,3)	213,5 (45,1)	0,292
ХС ЛПВП, мг/дл	52,3 (12,6)	49,6 (13,9)	49,6 (14,5)	50,1 (14,1)	49,1 (12,0)	0,147
ТГ, мг/дл	113,1 (58,2)	130,9 (75,6)	139,6 (79,4)	125,4 (57,7)	124,0 (64,7)	0,001
ХС ЛПНП, мг/дл	142,5 (42,8)	133,5 (41,5)	139,3 (41,5)	145,6 (36,7)	139,5 (36,6)	0,195
Глюкоза, ммоль/л	6,01 (1,24)	6,4 (1,6)	6,59 (1,93)	6,33 (1,79)	6,28 (1,73)	0,003
Курение, n (%)						
Не курит	123 (59,9)	112 (71,8)	293 (72,2)	42 (58,3)	62 (51,7)	<0,001
Бывший курильщик	40 (19,3)	30 (19,2)	76 (18,7)	15 (20,8)	28 (23,3)	
Курит	43 (20,8)	14 (9)	37 (9,1)	15 (20,8)	30 (25)	
СД 2 типа, n (%)	14 (6,8)	42 (26,9)	102 (25,1)	13 (18,1)	16 (13,3)	<0,001
Лечение СД 2 типа (среди лиц с СД 2 типа), n (%)	5 (35,7)	24 (57,1)	59 (57,8)	3 (23,1)	4 (25,0)	0,016
ИБС, n (%)	16 (7,8)	25 (16)	62 (15,3)	5 (7)	10 (8,3)	0,012
ССЗ, n (%)	20 (9,7)	38 (24,4)	96 (23,7)	7 (9,9)	15 (12,5)	<0,001
ММ ЛЖ, г	171,9 (51,1)	186,2 (55,5)	200,9 (57,3)	203,6 (71,4)	196,0 (48,8)	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	95,5 (22,5)	103,6 (27,1)	108,6 (25,7)	109,4 (34,5)	104,9 (22,0)	<0,001
ФВ ЛЖ (Simpson), %	52,7 (7,63)	52,2 (8,36)	51,6 (8,48)	51,6 (7,51)	51,8 (7,51)	0,545
ИО ЛП, мл/м ²	22,7 (8,16)	25,6 (10,2)	28,1 (11,2)	26,7 (12,4)	23,7 (9,29)	<0,001
Е/А, у.е.	0,90 (0,23)	0,88 (0,27)	0,87 (0,32)	0,83 (0,27)	0,82 (0,25)	0,127
GLS, %	–20,2 (3,82)	–19,4 (4,02)	–18,6 (4,19)	–18,8 (3,92)	–18,7 (3,88)	<0,001
GSR, с ^{–1}	–0,92 (0,18)	–0,87 (0,19)	–0,83 (0,19)	–0,87 (0,19)	–0,87 (0,17)	<0,001

САД, ДАД – систолическое, диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела;
 ППТ – площадь поверхности тела; ОХС – общий холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности;
 ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет;
 ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда;
 ИММ – индекс массы миокарда; ФВ – фракция выброса; ИО ЛП – индекс объема левого предсердия;
 Е/А – отношение пиковых скоростей наполнения ЛЖ; GLS – глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ;
 GSR – скорость глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ.

Таблица 3. Средние показатели систолической продольной деформации GLS миокарда ЛЖ в зависимости от АГ и контроля АД в популяционной выборке (n=961, мужчины и женщины 55–84 года, Новосибирск)

Категории АГ / нормотензия	n	Средний GLS, М (SD) %			
		Модель 1*	Модель 2*	Модель 3*	Модель 4*
(0) Нормотензия	207	– 20,2 (4,03)	–20,2 (4,09)	–19,6 (4,08)	–19,5 (4,06)
(1) АГ	754	–18,8 (4,04)	–18,7 (4,06)	–18,8 (3,95)	–18,9 (3,98)
p	-	<0,001	<0,001	0,027	0,050
(0) Нормотензия	207	–20,2 (4,03)	–20,2 (4,09)	–19,6 (4,07)	–19,5 (4,06)
(1) АГ: контроль АД	156	–19,3 (4,03)	–18,9 (4,39)	–18,8 (4,24)	–18,9 (4,23)
(2) АГ: неэффективная терапия	406	–18,6 (4,04)	–18,5 (4,16)	–18,8 (4,08)	–18,8 (4,11)
(3) АГ: нет терапии	72	–18,7 (4,03)	–18,7 (4,03)	–18,7 (3,89)	–18,8 (3,89)
(4) АГ: не информирован, нет терапии	120	–18,7 (4,03)	–18,7 (4,33)	–18,6 (4,19)	–18,6 (4,18)
p, межгрупповое сравнение	–	<0,001	<0,001	0,165	0,239
P ₀₋₁ **	–	0,414	0,052	0,999	0,999
P ₀₋₂ **	–	<0,001	<0,001	0,242	0,498
P ₀₋₃ **	–	0,078	0,091	0,999	0,999
P ₀₋₄ **	–	0,015	0,038	0,462	0,470

* – ANOVA, модель 1 – нестандартизованная, модель 2 – стандартизация по возрасту и полу, модель 3 – стандартизация по возрасту, полу и индексу массы тела, модель 4 – стандартизация по возрасту, полу и индексу массы миокарда ЛЖ.

** – p при попарном сравнении с группой нормотензии.

ли независимо повышены среди неэффективно леченных, ОШ=1,66 (95% ДИ: 1,01–2,72) и не получающих лечение, ОШ=1,86 (95% ДИ: 1,02–3,37). Риск сниженной GSR при АГ (табл. 6) возрастал в 2,0 раза (95% ДИ: 1,29–3,18) независимо от пола и возраста (модель 2),

но значимость связи нивелировалась при учете других факторов. При разделении АГ на группы шансы сниженной GSR были повышены независимо от прочих факторов только среди неэффективно леченных, ОШ=1,71 (95% ДИ: 1,03–2,83).

Таблица 4. Средние показатели скорости продольной деформации GSR миокарда ЛЖ в зависимости от АГ и контроля АД в популяционной выборке (n=961, мужчины и женщины 55–84 года, Новосибирск)

Категории АГ / нормотензия	n	Средняя GSR, М (SD), с ⁻¹			
		Модель 1*	Модель 2*	Модель 3*	Модель 4*
(0) Нормотензия	207	–0,92 (0,18)	–0,92 (0,2)	–0,89 (0,2)	–0,89 (0,19)
(1) АГ	754	–0,85 (0,19)	–0,85 (0,19)	–0,85 (0,19)	–0,86 (0,19)
p	-	<0,001	<0,001	0,013	0,029
(0) Нормотензия	207	–0,92 (0,18)	–0,92 (0,18)	–0,9 (0,20)	–0,89 (0,20)
(1) АГ: контроль АД	156	–0,87 (0,19)	–0,87 (0,21)	–0,86 (0,21)	–0,87 (0,21)
(2) АГ: неэффективная терапия	406	–0,83 (0,20)	–0,83 (0,20)	–0,84 (0,20)	–0,85 (0,20)
(3) АГ: нет терапии	72	–0,87 (0,19)	–0,86 (0,19)	–0,86 (0,19)	–0,87 (0,19)
(4) АГ: не информирован, нет терапии	120	–0,87 (0,19)	–0,86 (0,20)	–0,86 (0,20)	–0,86 (0,20)
p, межгрупповое сравнение	–	<0,001	<0,001	0,074	0,151
P ₀₋₁ **	–	0,135	0,252	0,999	0,999
P ₀₋₂ **	–	<0,001	<0,001	0,036	0,103
P ₀₋₃ **	–	0,584	0,520	0,999	0,999
P ₀₋₄ **	–	0,189	0,324	0,999	0,999

* – ANOVA, модель 1 – нестандартизованная; модель 2 – стандартизация по возрасту и полу; модель 3 – стандартизация по возрасту, полу и индексу массы тела; модель 4 – стандартизация по возрасту, полу и индексу массы миокарда ЛЖ.

** – p при попарном сравнении с группой нормотензии.

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ ассоциаций GLS с АГ и контролем АД (n=961, мужчины и женщины 55–84 года, Новосибирск)

Независимые переменные	Модель 1*, ОШ (95% ДИ)	Модель 2*, ОШ (95% ДИ)	Модель 3*, ОШ (95% ДИ)	Модель 4*, ОШ (95% ДИ)	Модель 5*, ОШ (95% ДИ)
Нормотензия	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
АГ	2,35 (1,538–3,589), p<0,001	2,497 (1,621–3,847), p<0,001	1,771 (1,13–2,775), p=0,013	1,75 (1,107–2,768), p=0,017	1,623 (1,018–2,589), p=0,042
(1) АГ: контроль АД	1,581 (0,926–2,698), p=0,093	1,769 (1,026–3,052), p=0,040	1,404 (0,801–2,459), p=0,236	1,37 (0,776–2,419), p=0,278	1,243 (0,688–2,247), p=0,472
(2) АГ: неэффективная терапия	2,4 (1,561–3,705), p<0,001	2,617 (1,681–4,074), p<0,001	1,714 (1,077–2,728), p=0,023	1,665 (1,038–2,672), p=0,035	1,66 (1,014–2,719), p=0,044
(3) АГ: нет терапии	2,25 (1,186–4,269), p=0,013	2,219 (1,163–4,234), p=0,016	1,667 (0,857–3,244), p=0,133	1,62 (0,822–3,193), p=0,163	1,791 (0,896–3,581), p=0,099
(4) АГ: не информирован, нет терапии	2,134 (1,232–3,696), p=0,007	1,999 (1,142–3,498), p=0,015	1,633 (0,921–2,897), p=0,093	1,707 (0,955–3,052), p=0,071	1,857 (1,023–3,37), p=0,042

* – модель 1 – нестандартизованная, модель 2 – стандартизация по возрасту и полу, модель 3 – стандартизация по возрасту, полу, ИМТ, модель 4 – стандартизация по возрасту, полу, индексу массы миокарда, модель 5 – стандартизация по возрасту, полу, ИМТ, ММ, СД2, ИБС, курению.

Таблица 6. Логистический регрессионный анализ ассоциаций GSR с АГ и контролем АД (n=961, мужчины и женщины 55–84 года, Новосибирск)

Независимые переменные	Модель 1*, ОШ (95% ДИ)	Модель 2*, ОШ (95% ДИ)	Модель 3*, ОШ (95% ДИ)	Модель 4*, ОШ (95% ДИ)	Модель 5*, ОШ (95% ДИ)
Нормотензия	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
АГ	2,195 (1,408–3,421), p=0,001	2,029 (1,292–3,184), p=0,002	1,56 (0,979–2,486), p=0,061	1,54 (0,958–2,475), p=0,075	1,43 (0,883–2,317), p=0,146
(1) АГ: контроль АД	1,586 (0,903–2,784), p=0,108	1,489 (0,841–2,637), p=0,172	1,26 (0,705–2,254), p=0,435	1,229 (0,682–2,217), p=0,492	1,098 (0,597–2,02), p=0,763
(2) АГ: неэффективная терапия	2,629 (1,672–4,133), p<0,001	2,446 (1,542–3,878), p<0,001	1,826 (1,13–2,95), p=0,014	1,774 (1,09–2,888), p=0,021	1,709 (1,032–2,832), p=0,037
(3) АГ: нет терапии	1,652 (0,814–3,352), p=0,165	1,552 (0,762–3,161), p=0,226	1,261 (0,612–2,6), p=0,529	1,222 (0,586–2,55), p=0,592	1,298 (0,614–2,748), p=0,495
(4) АГ: не информирован, нет терапии	1,402 (0,757–2,595), p=0,283	1,27 (0,679–2,374), p=0,455	1,093 (0,58–2,058), p=0,783	1,144 (0,603–2,169), p=0,681	1,193 (0,622–2,288), p=0,596

* – модель 1 – нестандартизованная, модель 2 – стандартизация по возрасту и полу, модель 3 – стандартизация по возрасту, полу, ИМТ, модель 4 – стандартизация по возрасту, полу, ИММ, модель 5 – стандартизация по возрасту, полу, ИМТ, ММ, СД2, ИБС, курению.

Обсуждение

В обследованной нами популяционной выборке в возрасте 55–84 лет выявлена ассоциация снижения показателей глобальной продольной деформации GLS и скорости деформации GSR миокарда ЛЖ в связи с наличием АГ независимо от других факторов.

Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований [11, 12]. Так, J. Chen с соавт. (2007) отметили ранние локальные нарушения систолической функции при АГ с гипертрофией ЛЖ [11]. В работе H. Kouzu с соавт. (2011) при обследовании лиц с АГ была показана более низкая GLS по сравнению с группой контроля [12]. Таким образом, последовательно показан вклад увеличения массы миокарда в снижение GLS ЛЖ у лиц с АГ и ги-

пертрофией ЛЖ [1, 2, 11, 12]. В мультицентровом проекте EROGN [13] АД было независимо связано с параметрами деформации и скорости деформации ЛЖ, хотя авторы не учитывали вклад массы миокарда. Наш популяционный анализ позволил на большой выборке выявить снижение деформации ЛЖ при АГ независимо от пола, возраста, ИМТ, а также ИММ ЛЖ, ССЗ и СД 2 типа. Показатель GSR также снижался при АГ, но ассоциация в большей степени зависела от вклада массы тела и массы миокарда.

Среди гипертензивных лиц наименьшие параметры GLS ЛЖ и GSR получены нами в группе «неэффективно леченных» и не получающих терапию лиц с АГ. Сходные результаты были получены в небольшом кросс-

секционном исследовании М. Reza, (2018) [14], где авторы продемонстрировали статистически значимые различия GLS между группами контролируемой и неконтролируемой АГ. Показатель GSR продемонстрировал в нашем исследовании ассоциацию со степенью контроля АГ, независимую от спектра факторов. Данный показатель рассматривается прокси-индикатором таких фундаментальных свойств миокарда, как податливость и показатель dp/dt [15].

Возможным механизмом снижения абсолютной деформации и GSR миокарда ЛЖ при АГ, помимо собственно гипертрофии ЛЖ, может быть развитие субэндокардиального фиброза при гипертоническом поражении миокарда. Это согласуется с данными новой ультразвуковой технологии 3D-STI о снижении эндокардиальной GSR, но не эпикардиальных показателей у лиц с АГ [16]. У нелеченных лиц с АГ также показана корреляция снижения GLS с уровнем тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1, маркером метаболизма коллагена миокардиального фиброза [17]. С клинической точки зрения, в нашем исследовании группа «неэффективного контроля АГ» по сравнению с другими группами гипертонических лиц отличалась большим стажем АГ, более высокими средним уровнем АД, значениями ИММ ЛЖ и индекса объема левого предсердия, а также самыми низкими показателями релаксации ЛЖ (по данным тканевой доплерографии митрального кольца), что свидетельствует о более тяжелом поражении миокарда как органа-мишени.

Исследование имеет ряд ограничений. Использовали только офисное измерение АД, что не учитывает маскированную или гипертонию белого халата. Однако стандартизованное трехкратное измерение АД и дублирующие вопросы о лечении минимизируют это ограничение в идентификации АГ. Настоящее исследование имеет кросс-секционный дизайн, что не позволяет оценить прогностическое значение снижения деформации ЛЖ.

При последующем наблюдении нашей выборки будет возможным проанализировать вклад деформации ЛЖ с учетом других миокардиальных фенотипов (масса миокарда, изменение предсердий) в риск ССЗ для уточнения роли снижения деформации миокарда в детерминации риска сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

1. В обследованной популяционной выборке 55–84 лет (Новосибирск) наличие АГ увеличивало риск снижения глобальной систолической продольной деформации ЛЖ в 1,6 раза независимо от пола, возраста, индексов массы тела и массы миокарда и других кардиометаболических заболеваний.
2. Шанс снижения скорости систолической деформации миокарда в связи с АГ возрастал в 2 раза, и это частично объяснялось вкладом массы тела и гипертрофии ЛЖ.
3. Среди гипертонических лиц «неэффективно леченные» или не получающие гипотензивную терапию имели наименьшие показатели GLS и GSR независимо от других факторов.
4. Снижение параметров систолической продольной деформации ЛЖ при недостаточном контроле АД в популяции отражает начальное снижение систолической функции ЛЖ и может рассматриваться, как один из потенциальных механизмов популяционного риска сердечно-сосудистых исходов при АГ.

Финансирование

Проект НАРПЕЕ поддержан грантом Wellcome Trust (WT081081AIA). Настоящее исследование поддержано грантом РФФИ №19-013-00954 и бюджетом РАН (0324-2018-0001).

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dzyak G.V., Kolesnyk M.Yu. Myocardial Deformation and Rotation in Hypertensive Men with Different Degrees of Left Ventricular Hypertrophy. *Kardiologiya*. 2014;54(6):9–14. [Russian: Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и разной степенью гипертрофии левого желудочка. *Кардиология*. 2014;54(6):9–14]
2. Soufi Taleb Bendib N, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, Methia N, Latreche S, Henaoui L et al. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(14):1463–72. DOI: 10.1177/2047487317721644
3. Kuznetsova T, Nijs E, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Haddad F et al. Temporal changes in left ventricular longitudinal strain in general population: Clinical correlates and impact on cardiac remodeling. *Echocardiography*. 2019;36(3):458–68. DOI: 10.1111/echo.14246
4. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(12):1301–9. DOI: 10.1002/ehf.154
5. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(3):e005521. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521
6. Cheng S, McCabe EL, Larson MG, Merz AA, Osypuk E, Lehman BT et al. Distinct Aspects of Left Ventricular Mechanical Function Are Differentially Associated with Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in the Community. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10):e002071. DOI: 10.1161/JAHA.115.002071

7. Sharma RK, Volpe G, Rosen BD, Ambale-Venkatesh B, Donekal S, Fernandes V et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Dys-synchrony for Major Adverse Cardiovascular Events in Asymptomatic Women and Men: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4):e000975. DOI: 10.1161/JAHA.114.000975
8. Ryabikov A.N., Guseva V.P., Voronina E.V., Palekhina Yu.U., Shakhmatov S.G., Holmes M. et al. Relationship between longitudinal strain of left ventricle and hypertension and blood pressure control in a general population. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(Suppl 2):S18–S4. DOI: 10.1177/2047487318786175
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. 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
11. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Wang Z. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2007;23(12):957–61. DOI: 10.1016/S0828-282X(07)70857-7
12. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, Doi T, Yamamoto H, Shimoshige S et al. Left Ventricular Hypertrophy Causes Different Changes in Longitudinal, Radial, and Circumferential Mechanics in Patients with Hypertension: A Two-Dimensional Speckle Tracking Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(2):192–9. DOI: 10.1016/j.echo.2010.10.020
13. Sakiewicz W, Kuznetsova T, Kloch-Badelek M, D'hooge J, Ryabikov A, Kunicka K et al. Tissue Doppler indexes of left ventricular systolic function in relation to the pulsatile and steady components of blood pressure in a general population. *Journal of Hypertension*. 2012;30(2):403–10. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834ea41b
14. Reza M, Brm AS, Soerarro R. 4 The difference on strain and strain rate parameter of left ventricle function between controlled hypertension and uncontrolled hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36:e1–2. DOI: 10.1097/01.hjh.0000544369.88925.04
15. Alekhin M.N. Ultrasound methods for assessment of myocardial deformation and their clinical significance. – М.: Видар-М; 2012. – 88 p. [Russian: Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. – М.: Видар-М, 2012. – 88с]. ISBN 978-5-88429-164-5
16. Saeki M, Sato N, Kawasaki M, Tanaka R, Nagaya M, Watanabe T et al. Left ventricular layer function in hypertension assessed by myocardial strain rate using novel one-beat real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography with high volume rates. *Hypertension Research*. 2015;38(8):551–9. DOI: 10.1038/hr.2015.47
17. Kang S-J, Lim H-S, Choi B-J, Choi S-Y, Hwang G-S, Yoon M-H et al. Longitudinal Strain and Torsion Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Correlate with the Serum Level of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, a Marker of Myocardial Fibrosis, in Patients with Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(8):907–11. DOI: 10.1016/j.echo.2008.01.015

Шпагина Л. А.¹, Камнева Н. В.¹, Куделя Л. М.¹, Котова О. С.¹, Шпагин И. С.¹, Кузнецова Г. В.¹, Аникина Е. В.¹, Герасименко Д. А.¹, Сараскина Л. Е.², Суровенко Т. Н.³, Пономарева А. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» Минобрнауки России, Красноярск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Цель	Сердечная недостаточность (СН) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное коморбидное состояние. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) – отдельный фенотип, что позволяет предположить особенности развития СН. Трудности диагностики СН у таких больных определяют актуальность поиска дополнительных маркеров. Цель работы: выявить маркеры СН у больных ПХОБЛ.
Материал и методы	В одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование были включены 345 больных. Основная группа – больные ПХОБЛ, группа сравнения – больные ХОБЛ вследствие курения табака, контрольная группа – условно здоровые лица. Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия, способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа», ковариаты для сопоставления – продолжительность ХОБЛ, пол, возраст. В каждую группу включены 115 больных. Основными неблагоприятными производственными факторами были кремнийсодержащая пыль и органические растворители. Диагноз ХОБЛ устанавливали по критериям GOLD, СН – в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. Определение маркеров проводили методом многофакторной логистической регрессии. Анализ вероятности событий с учетом времени до их наступления выполняли методом Каплан–Мейера.
Результаты	СН у больных ПХОБЛ характеризовалась бивентрикулярным поражением, сохраненной фракцией выброса левого желудочка, частыми госпитализациями в связи с декомпенсацией (17,5% в сравнении с 9,5% при ХОБЛ у курильщиков табака). Маркерами СН у больных ПХОБЛ были стаж работы более 20 лет, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) более 35 мм рт. ст. по данным доплер-эхокардиографии, диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL _{CO}) менее 50%, повышение сывороточных концентраций хемокин-лиганда 18 (CCL18), протеина S-100-бета и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). Диагностическая чувствительность многофакторной модели составила 84%, специфичность – 81%. Для целей скрининга предложены две модели, включающие следующие параметры: стаж работы, воздействие ароматических углеводородов, снижение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, более 60 м в год и стаж работы, воздействие неорганической пыли, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду более 55 мл в год.
Заключение	Маркерами развития СН у больных ПХОБЛ являются стаж работы более 20 лет, СДЛА более 35 мм рт. ст., DL _{CO} менее 50%, повышение сывороточных концентраций CCL18, протеина S-100-бета и NT-pro-BNP.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; диагностика; прогноз
Для цитирования	Shpagina L.A., Kamneva N.V., Kudelya L.M., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V. et al. Diagnostic and Prognostic Markers of Chronic Heart Failure in Patients With Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):44–52. [Russian: Шпагина Л.А., Камнева Н.В., Куделя Л.М., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В. и др. Оптимизация диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):44–52]
Автор для переписки	Котова Ольга Сергеевна. E-mail: ok526@yandex.ru

Сочетание хронической сердечной недостаточности (СН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – одно из наиболее часто встречаемых коморбидных состояний. По данным разных источников, распространенность ХОБЛ у больных СН варьирует

от 8 до 41 %, СН у больных ХОБЛ – от 16 до 70% [1–3]. В условиях коморбидности наблюдают увеличение тяжести и ухудшение прогноза как СН, так и ХОБЛ [4, 5]. В настоящее время известно несколько механизмов взаимосвязи двух заболеваний. Правожелудочковая недо-

статочность может быть непосредственным осложнением ХОБЛ и развиваться вследствие увеличения постнагрузки при развитии легочной гипертензии (ЛГ) [6]. ХОБЛ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся этиологическими факторами СН [2]. Из-за эмфиземы изменяется анатомия органов грудной клетки, что приводит к нарушению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [7]. Однако наиболее значимым считается системное воспаление. Иммунный ответ на воздействие ингалированных повреждающих частиц сопровождается не только ремоделированием респираторной системы с развитием ХОБЛ, но и проникновением провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода, металлопротеиназ, профиброзных факторов роста в системный кровоток. Это способствует прогрессированию гипертрофии и фиброза сосудистой стенки с увеличением постнагрузки на ЛЖ, фиброзу и ремоделированию миокарда, что в дальнейшем приводит к нарушению функции [8]. ХОБЛ – гетерогенное состояние, при котором клеточно-молекулярные механизмы, системная активность воспаления в разных случаях могут существенно отличаться. Профессиональная ХОБЛ (ПХОБЛ) является результатом срыва адаптации при взаимодействии легких как барьерного органа и агрессивных факторов производственной среды – промышленных аэрозолей [9]. Ряд исследований показал специфичность воспаления и фенотипа ПХОБЛ [10], что позволяет предположить и особенности развития коморбидной СН.

Существующие программы периодических медицинских осмотров ориентированы на выявление ХОБЛ. Диагностика СН у таких больных затруднена из-за общности симптомов двух заболеваний [11]. Кроме того, уровень стандартного диагностического маркера СН N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ХОБЛ может быть повышен вследствие ЛГ, что дополнительно затрудняет дифференциальный диагноз [12]. Раннее выявление СН и своевременная эффективная терапия способствуют увеличению продолжительности жизни и сохранению трудоспособности больных. Таким образом, исследование закономерностей развития и поиск дополнительных предикторов СН у больных ПХОБЛ являются актуальными.

Цель исследования: выявить маркеры развития СН у больных ПХОБЛ.

Материал и методы

Выполнено одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование с участием 345 больных.

Основная исследуемая группа представлена больными ПХОБЛ (n=115). Группу сравнения составили больные ХОБЛ (n=115) вследствие курения табака без профессиональных рисков здоровью. Результаты исследования молекулярных маркеров сравнивали с данными условно здоровых лиц группы контроля (n=115).

Больных включали в исследование в случае, если они соответствовали следующим критериям: информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 45 до 70 лет, диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD, – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика 70% или меньше [13]; в группу ПХОБЛ – воздействие промышленных аэрозолей с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) в воздухе рабочей зоны, стаж работы на момент первых симптомов ХОБЛ не менее 5 лет; в группу сравнения – курение табака не менее 5 лет, индекс пачка-лет не менее 10 и отсутствие профессиональных рисков здоровью.

Критериями отказа от включения были другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (допускали наличие простого хронического бронхита), ССЗ и СН до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей и появления респираторных симптомов, инфекционный эндокардит и другие заболевания клапанного аппарата сердца, воспалительные заболевания миокарда, тиреотоксикоз, сахарный диабет, ожирение III степени, наличие противопоказаний к диагностическим процедурам исследования.

По критериям в основную группу включены 117 больных, в группу сравнения – 121. На следующем этапе проведено формирование исследуемых групп методом подбора по индексу соответствия. Способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа». Ковариаты для сопоставления: продолжительность ХОБЛ, пол, возраст. В результате численность каждой группы составила 115 больных.

Экспертиза связи ХОБЛ с профессией проведена в центре профпатологии г.Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГКБ №2»). Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно Р. 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Использованы данные из санитарно-гигиенических характеристик условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания либо из результатов специальной оценки условий труда, предоставленных работодателями. Больные ПХОБЛ были работниками предприятий машиностроения (ОКВЭД 30.30), производства стекла

(ОКВЭД 23.13). Основными неблагоприятными факторами на рабочих местах были неорганическая пыль в концентрациях, превышающих предельно допустимые в 2–9,7 раза, органические растворители в пределах 1,5–6,5 ПДК, пары металлов с превышением ПДК до 1,5 раза. Другими неблагоприятными производственными факторами были нагревающий микроклимат, общая и/или локальная вибрация, шум. Стаж работы составил 26 [19; 36] лет.

Оценка статуса курения показала, что доля курящих и бывших курильщиков в основной исследуемой группе ПХОБЛ составила 30,4% (35 человек), в группе контроля – 32,2% (37 человек), в группе сравнения – 100% больных ($p=0,002$, различия достоверны по отношению к группе сравнения). Длительность курения была 31 [26; 38] год в основной группе, 32 [25; 40] года в группе сравнения и 30 [25; 37] лет в группе контроля ($p=0,76$). Индекс пачка-лет составил в основной группе 25 [22; 33], в группе сравнения – 29 [25; 37], в группе контроля – 27 [23; 31], различия недостоверны ($p=0,08$).

Конечная точка – хроническая СН, т.е. наличие любых признаков нарушения функции миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или повышения уровня NT-pro-BNP более 125 пг/мл [14].

Правожелудочковую, левожелудочковую или бивентрикулярную СН диагностировали на основании преобладания симптомов и эхокардиографических признаков поражения соответствующего отдела сердца.

Декомпенсацию СН констатировали при быстром нарастании симптомов СН, требующем экстренной госпитализации и изменения терапии [14].

Характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1.

Все больные получали лечение согласно рекомендациям Российского респираторного общества и GOLD 2018–2020.

Для выявления отличий СН у больных ПХОБЛ выполнена оценка симптомов, результатов доплер-ЭхоКГ, определены сывороточные концентрации NT-pro-BNP. Этиологию СН оценивали по данным медицинской документации. Для поиска факторов, ассоциированных с СН, всем больным выполнены оценка симптомов, частоты обострений, результатов исследования функции легких, цитологическое исследование индуцированной мокроты, эозинофилов крови, состояния гемодинамики малого круга кровообращения, гигиенических параметров условий труда, молекулярных маркеров системного воспаления и органических повреждений. Симптомы оценивали с помощью анкеты COPD assessment test (CAT) [15], обострение диагностировали согласно определению GOLD [13]. Для оценки функции легких проведены спирография с пробой с бронхолитиком (в соответствии со стандартом ATS/ERS 2005 [16]), тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), исследование насыщения (сатурации) крови кислородом, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) дважды с интервалом 12 мес, бодиплетизмография.

Допплер-ЭхоКГ выполнена на ультразвуковом сканере Mindray DC-N3. Определяли время изоволюметрического расслабления правого и левого желудочков (IVRT), отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и подъема его основания в раннюю диастолу (E/ϵ), трансмитральный кровоток (E/A), индекс объема левого предсердия, максимальную скорость трикуспидальной регургитации, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), фракцию укорочения левого желудочка, конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка, конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка, базальный размер правого желудочка, площадь правого желудочка в систолу и диастолу,

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных

Показатель	ПХОБЛ (n=115)	ХОБЛ у курильщиков табака (n=115)	Контрольная группа (n=115)	p
Возраст, годы	61 [54; 63]	60 [55; 62]	57 [54; 59]	0,120
Пол, абс. (%)				
М	80 (69,6)	78 (67,8)	75 (65,2)	0,185
Ж	35 (30,4)	37 (32,2)	40 (34,8)	0,185
Раса (европеоид) абс. (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	1,000
Продолжительность ХОБЛ, годы	11 [8; 14]	10 [8; 13]	–	0,433
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	61,2±3,10	54±4,53	102,5±6,13	0,011*
ОФВ ₁ , %	60,3±4,92	55,7±3,47	101,7±5,39	0,011*
Группа по GOLD, абс. (%)				
A	2 (1,7)	5 (4,3)	–	0,048**
B	66 (57,4)	41 (35,7)	–	0,048
C	5 (4,3)	15 (13,0)	–	0,002
D	42 (36,5)	54 (47,0)	–	0,120

* – различия достоверны по отношению к группе контроля; ** – сравнение групп при помощи точного теста Фишера; ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

фракцию изменения площади правого желудочка, систолические размеры предсердий, толщину задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, толщину передней стенки правого желудочка, диаметр выносящего тракта правого желудочка, диаметр выносящего тракта левого желудочка, систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), систолическое давление в легочной артерии. Концентрации в системном кровотоке хемокин-лиганда 18 (CCL18), общей лактатдегидрогеназы (ЛАДГ), тропонина Т, протеина S-100-бета, NT-proBNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка определены методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (8-канальный планшетный фотометр Expert Plus,) при стандартной длине волны измерения 450 нм с помощью наборов фирм-производителей.

Продолжительность исследования составила 16 [12; 18] мес.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программного обеспечения SPSS 24.0 и Statistica 9.0. Соответствие данных нормальному распределению оценивали методом Колмогорова–Смирнова. При сравнении более двух групп в расчет статистических тестов вводили поправку Бонферрони. Данные описательной статистики представлены в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$) для непрерывных переменных при нормальном распределении, медианы и межквартильного интервала (Me [25-й процентиль; 75-й процентиль] при распределении, отличном от нормального, и в виде долей для качественных переменных. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Крускала–Уоллиса, по качественным – критерия хи-квадрат. Анализ вероятности событий с учетом времени до их наступления выполняли методом Каплана–Мейера, различия между группами рассчитывали при помощи критерия Гехана. Определение маркеров проводили методом одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа. Непрерывные переменные переводили в дихотомические, в качестве точки отсечения принимали 25-й или 75-й процентиль. Рассчитывали коэффициент регрессии (B), отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ). Значимость отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда. Анализ практической ценности прогноза проводили методом построения ROC-кривых соотношений чувствительности и специфичности. Площадь под ROC-кривой 50% и более означала приемлемую различающую способность модели. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также с со-

блюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

Доля больных с СН в группе ПХОБЛ была выше, чем в группе ХОБЛ вследствие курения табака: 63 (54,8%) и 41 (35,6%) соответственно ($\chi^2=6,2$; $p=0,002$). Критерию повышения NT-pro-BNP сыворотки крови соответствовали все случаи диагностированной СН, значения составили у больных ПХОБЛ и СН $2195 \pm 122,5$ пг/мл, в группе сравнения – $943 \pm 54,2$ пг/мл ($p=0,001$). В подгруппе ПХОБЛ и СН у 61 (96,8%) больного, в подгруппе ХОБЛ и СН у 40 (97,6%) больных одновременно наблюдали изменения Е/е и/или снижение фракции выброса (ФВ) левого и/или правого желудочков. Значения Е/е составили $16,2 \pm 5,03$ и $13,5 \pm 3,12$ соответственно ($p=0,01$); значения ФВ правого желудочка – $70,3 \pm 4,92$ и $55,1 \pm 4,30$ ($p=0,01$), ФВ ЛЖ – $69,2 \pm 3,16$ и $57,0 \pm 4,54$ соответственно ($p=0,01$).

У больных ПХОБЛ преобладала бивентрикулярная СН – 44 (69,8%) случая. Только правожелудочковую недостаточность наблюдали у 15 (23,8%) больных, левожелудочковую – у 4 (6,3%). У больных ХОБЛ табакокурения число случаев бивентрикулярной и только правожелудочковой недостаточности было сопоставимо – 19 (46,3%) и 17 (41,5%) соответственно, число больных с левожелудочковой недостаточностью – 5 (12,2%). В обеих группах большинство случаев СН было представлено вариантом с сохраненной ФВ ЛЖ: у больных ПХОБЛ – 47 (74,6%), у больных ХОБЛ табакокурения – 23 (56,1%) ($p=0,002$).

Оценка этиологии СН показала, что у больных ПХОБЛ причинами были ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – 15 (23,8%) случаев, АГ – 15 (23,8%), вторичные кардиомиопатии (кроме указанных в критериях исключения) – 14 (22,2%), ИБС – 12 (19,1%), АГ – 7 (11,1%). У больных ХОБЛ вследствие курения табака причинами СН были АГ и ЛГ – по 14 (34,1%) случаев, ИБС в сочетании с АГ – 6 (14,6%), ИБС – 5 (12,2%), вторичные кардиомиопатии – 2 (5,0%).

В течение года в подгруппе ПХОБЛ и СН было 11 случаев декомпенсации СН, потребовавших госпитализации, в подгруппе ХОБЛ табакокурения и СН – 4 случая. По данным анализа с помощью метода Каплана–Мейера выживаемость без декомпенсации СН у больных ПХОБЛ была достоверно больше, чем при ХОБЛ табакокурения – 91 и 83% соответственно ($p=0,032$).

Таблица 2. Взаимосвязи клинико-функциональных и молекулярных маркеров с развитием СН у больных ПХОБА (однофакторный анализ)

Показатель	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	p
Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на момент появления респираторных симптомов более 20 лет	3,31	От 1,21 до 9,01	5,43	0,020
Воздействие органических растворителей	3,57	От 1,30 до 9,72	6,12	0,013
Воздействие неорганической пыли	2,19	От 1,04 до 4,64	4,21	0,040
Индекс САТ более 10 баллов	2,61	От 1,14 до 5,94	5,19	0,023
Расстояние в ТШХ менее 250 м	2,32	От 1,07 до 5,00	4,55	0,033
Уменьшение расстояния в ТШХ более чем на 60 м в год	2,42	От 1,02 до 5,70	4,04	0,044
ОФВ ₁ <50%	2,78	От 1,06 до 7,26	4,34	0,037
Насыщение крови кислородом в покое менее 95%	3,30	От 1,33 до 8,22	6,64	0,010
СДЛА более 35 мм рт. ст.	3,57	От 1,31 до 9,72	6,18	0,013
DL _{CO} менее 50%	2,83	От 1,03 до 7,83	4,03	0,045
Госпитализации в связи с обострением ХОБА в течение года	2,25	От 1,01 до 5,01	3,93	0,047
CCL18 более 15 нг/мл	3,20	От 1,08 до 9,45	4,44	0,035
Тропонин Т более 0,06 нг/мл	2,45	От 1,06 до 5,65	4,43	0,035
Протеин S-100-бета более 0,25	5,3	От 1,11 до 10,06	4,40	0,036
NT-proBNP более 125 пг/мл	3,8	От 1,16 до 12,12	4,88	0,027
Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,56	От 1,01 до 6,43	3,99	0,046

СН – сердечная недостаточность; ПХОБА – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; САТ – COPD assessment test, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБА – хроническая обструктивная болезнь легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; CCL18 – хемокин-лиганд 18; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

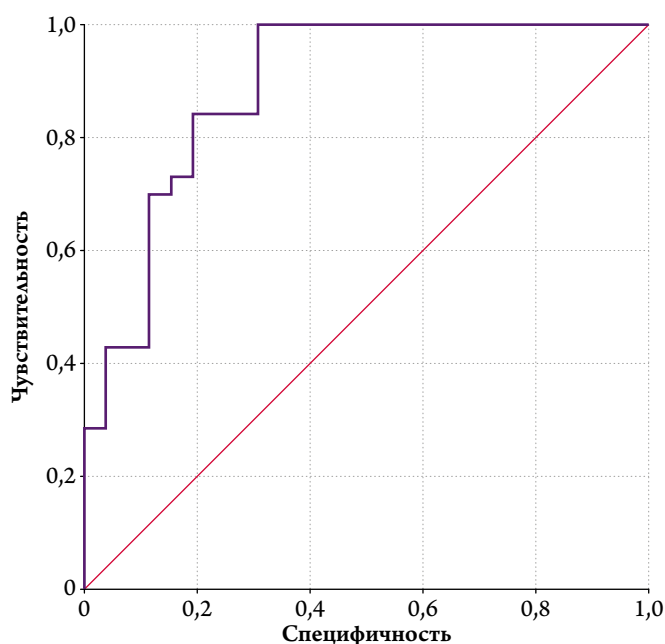
По данным однофакторного логистического регрессионного анализа определены связи с риском развития СН гигиенических параметров, фенотипа ПХОБА и сывороточных биохимических маркеров (табл. 2). У больных ХОБА, вызванной курением табака, с риском развития СН были ассоциированы выраженность симптомов ХОБА – индекс САТ более 10 баллов (ОШ 1,55 при 95% ДИ от 1,03 до 2,62; $p=0,045$), тяжесть бронхообструкции – ОФВ₁ <50% (ОШ 1,69 при 95% ДИ от 1,15 до 3,51; $p=0,040$), дистанция ТШХ менее 350 м (ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 3,46; $p=0,048$), обострение ХОБА в течение года (ОШ 1,39 при 95% ДИ от 1,74 до 2,08; $p=0,048$).

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что в наибольшей степени с риском развития СН у больных ПХОБА были связаны стаж работы на момент появления респираторных симптомов более 20 лет, ЛГ, DLCO менее 50%, повышенные сывороточные концентрации CCL18, протеина S-100-бета, NT-proBNP (табл. 3).

При значении решения уравнения логистической регрессии, большем или равном 0,55, диагностическая чувствительность модели составляла 84%, специфичность 81%. Площадь под кривой чувствительность–специфичность составила 0,89 (при 95% ДИ от 0,83 до 0,95; $p=0,001$; рис. 1).

Значение 2 Log правдоподобия было 48,4, значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,445, R-квадрата Найджелкерка – 0,495, т.е. модель объясняет до 49,5% дисперсии распространенности СН.

Рисунок 1. ROC-кривая многофакторной модели оценки вероятности развития сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких



Для периодических медицинских осмотров необходимы недорогие, простые для выполнения и требующие минимальных затрат времени методы обследования. Использование соответствующих данным критериям пред-



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксацефином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



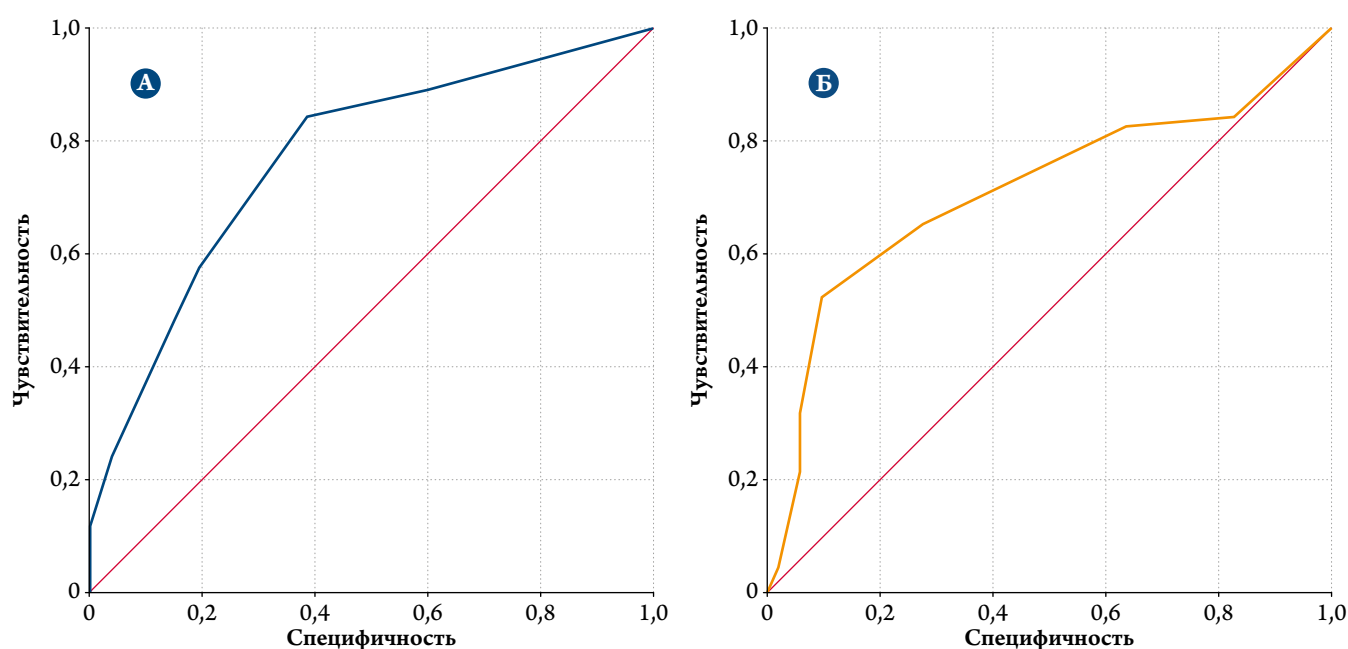
Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок 5
Тел.: [495] 785-01-00, факс: [495] 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

Таблица 3. Риск развития СН у больных ПХОБЛ по данным многофакторного анализа

Показатель	В	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	Р
Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на момент появления респираторных симптомов более 20 лет	1,50	4,45	От 1,19 до 4,32	4,95	0,026
СДЛА более 35 мм рт. ст.	1,43	4,17	От 1,13 до 3,99	4,60	0,032
DL _{CO} менее 50%	1,11	3,03	От 1,01 до 10,91	4,01	0,045
CCL18 более 15 нг/мл	1,50	4,47	От 1,21 до 5,48	5,02	0,025
Протеин S-100-бета более 0,25 мкг/л	1,46	4,31	От 1,56 до 8,34	5,13	0,014
NT-proBNP более 125 пг/мл	1,38	3,97	От 1,05 до 7,16	4,13	0,042

СН – сердечная недостаточность; ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; CCL18 – хемокин-лиганд 18; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 2. ROC-кривые моделей скрининговой диагностики сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких



А – при воздействии органических растворителей; Б – при воздействии кремнийсодержащей пыли.

кторов позволило составить две диагностические модели. Первая модель включала наличие в составе промышленных аэрозолей органических растворителей (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 1,02 до 7,78), стаж работы более 20 лет (ОШ 1,4 при 95% ДИ от 1,04 до 7,05), уменьшение расстояния в ТШХ более чем на 60 м в год (ОШ 2,03 при 95% ДИ от 1,55 до 9,24). Комбинация трех указанных критериев позволяла диагностировать СН у больных ПХОБЛ с чувствительностью 82% и специфичностью 71%, площадь под кривой чувствительность–специфичность составила 0,76 (при 95% ДИ от 0,68 до 0,86; $p=0,01$). Вторая модель включала наличие в составе промышленного аэрозоля неорганической пыли (ОШ 2,5 при 95% ДИ от 1,74 до 4,30), стаж работы в указанных условиях более 10 лет (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 1,1 до 3,49), снижение ОФВ₁ более чем на 55 мл/год (ОШ 2,6

при 95% ДИ от 1,3 до 5,29). Три критерия диагностировали СН у больных ПХОБЛ с чувствительностью 80% и специфичностью 65%. Площадь под кривой чувствительность – специфичность составила 0,72 (при 95% ДИ от 0,62 до 0,81; $p=0,005$; рис. 2).

Значение-2 Log правдоподобия достигало 68,2 и 70,1. Модели объясняли 35,5 и 37,4% дисперсии СН соответственно.

Обсуждение

Таким образом, вероятность развития СН у больных ПХОБЛ была взаимосвязана с условиями труда, стажем работы, клинико-функциональными особенностями респираторной патологии. У большинства исследуемых больных ХОБЛ развивалась коморбидная СН с сохраненной ФВ ЛЖ, что соответствует из-

вестным данным [11]. При этом дополнительно определено, что частота данного варианта СН при ПХОБЛ больше, чем при ХОБЛ табакокурения. Наблюдали бивентрикулярное поражение без явного преобладания дисфункции правого или левого желудочка, что можно объяснить системным воспалением. Результаты исследования молекулярных маркеров позволяют предположить, что отличием системных проявлений ПХОБЛ, коморбидной с СН, может быть субклиническое повреждение органов. Субфенотип был ассоциирован с маркерами воспаления легочной паренхимы (CCL18) [17] и повреждений сердца (тропонин Т) [18], головного мозга (белок S-100-бета) [19], эндотелия (фактор Виллебранда) [20]. Из особенностей фенотипа ПХОБЛ, коморбидной с СН, следует отметить снижение диффузионной способности легких. Вероятно, что в условиях коморбидности интерстициальный компонент ремоделирования легких больше, что усиливает системную и тканевую гипоксемию и способствует системным повреждениям. Дополнительными факторами, определяющими особенности развития СН у больных ПХОБЛ, могут быть прямое влияние кардиотоксичных компонентов промышленных аэрозолей, в том числе органических растворителей, на сосуды и миокард [21], а также проатерогенное влияние химических веществ и пыли [22, 23].

Ранее в проведенных исследованиях доказано, что при сочетании ХОБЛ и СН увеличивается тяжесть симптомов, снижается переносимость физической нагрузки, увеличивается частота обострений ХОБЛ и декомпенсаций СН [24, 25]. В исследуемых группах наблюдали те же закономерности.

Выявленные отличия позволили рассчитать модель множественной логистической регрессии, дифференци-

рующую коморбидное состояние ПХОБЛ и СН. Дополнительно разработаны две скрининговые диагностические модели, основанные на параметрах, определяемых с минимальными затратами времени. Эти модели могут быть использованы при проведении периодических медицинских осмотров работающих больных ПХОБЛ для определения лиц группы риска, нуждающихся в обследовании в целях выявления СН.

Основным ограничением данного исследования является набор больных в условиях одного центра. Необходимо дальнейшая валидация выявленных маркеров на независимых когортах больных.

Заключение

В условиях коморбидности с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких характерно развитие бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Стаж работы более 20 лет, систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт.ст., диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50%, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100-бета более 0,25 мкг/л, NT-pro-BNP более 125 пг/мл являются маркерами сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-74-30011).

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Figueira Gonçalves JM, Dorta Sánchez R, Rodríguez Pérez M del C, Viña Manrique P, Díaz Pérez D, Guzmán Saenz C et al. Comorbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Canarias (estudio CCECAN). *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(4):149–56. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.01.003
2. 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
3. Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A et al. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2011;25(3):443–51. PMID: 22023769
4. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Hazova E.V., Hasanov N.R., Oslopov V.N. Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Kardiologia*. 2019;59(6S):S1–60. [Russian: Газизьянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н. Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(6S):S1–60]. DOI: 10.18087/cardio.2674
5. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction – A report from the JASPER registry. *Journal of Cardiology*. 2019;73(6):459–65. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.01.005
6. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodríguez-Roisin R, Rios J et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:1313–20. DOI: 10.2147/COPD.S78180
7. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):217–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0808836
8. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, Montes A, Molina-Molina M, Manresa F et al. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction: Inflammatory pattern in COPD and LVDD. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;11(6):859–66. DOI: 10.1111/crj.12428

9. Sakolchik M.A., Gorblyansky Yu.Yu., Podmogilnaya K.V., Fedyakina V.V. Epidemiological features of occupational chronic obstructive lung disease. *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;7:51–5. [Russian: Сакольчик М.А., Горблянский Ю.Ю., Подмоги́льная К.В., Федякина В.В. Эпидемиологические особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;7:51–5]. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-51-55
10. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE et al. Occupational Exposures Are Associated with Worse Morbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(5):557–65. DOI: 10.1164/rccm.201408-1407OC
11. Muñoz-Ferrer A, Rodriguez-Pons L, Garcia-Olivé I, Lupón J, de Antonio M, Domingo M et al. Airflow limitation in patients with heart failure: Prevalence and associated factors. *Medicina Clínica*. 2019;153(5):191–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.016
12. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. Natriuretic peptides as markers of development and prognosis of the severity of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(6):333–7. [Russian: Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мержоева З.М. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(6):333–7]
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 report. Av. at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMVP.pdf.
14. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
15. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648–54. DOI: 10.1183/09031936.00102509
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
17. Muñoz-Esquerre M, Aliagas E, López-Sánchez M, Escobar I, Huetas D, Penín R et al. Vascular disease in COPD: Systemic and pulmonary expression of PARC (Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine). *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177218. DOI: 10.1371/journal.pone.0177218
18. Neukamm AMC, Høiseth AD, Hagve T-A, Søyseth V, Om-land T. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. *Heart*. 2013;99(6):382–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303429
19. Deboevere N, Marjanovic N, Sierecki M, Marchetti M, Dubocage M, Magimel E et al. Value of copeptin and the S-100b protein assay in ruling out the diagnosis of stroke-induced dizziness pattern in emergency departments. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2019;27(1):72. DOI: 10.1186/s13049-019-0651-1
20. Bártholo TP, Costa CH da, Rufino R. Evaluation of von Willebrand factor in COPD patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40(4):373–9. DOI: 10.1590/S1806-37132014000400004
21. Tretiakov S.V., Shpagina L.A. Spirometry and veloergometry in evaluating physical performance of individuals exposed to organic solvents. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;6:27–31. [Russian: Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Спирометрия и велоэргометрия в оценке физической работоспособности лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;6:27–31]
22. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G., Courierov N.N., Sokur O.V. Topical issues of improving working conditions and preserving the health of employees of mining enterprises. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(7):424–9. [Russian: Бухтияров И.В., Чеботарев А.Г., Курьеров Н.Н., Сокур О.В. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(7):424–9]. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-7-424-429
23. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. Prevalence of cardiovascular pathology in workers of the aluminum industry. Hygiene and sanitation. 2019;98(3):276–9. [Russian: Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Семёнова Е.А., Панев Р.Н. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности. *Гигиена и санитария*. 2019;98(3):276–9]. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-276-279
24. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, Teece L, McCann G, Khuntia K et al. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation With the Risk of Hospitalization or Death in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Network Open*. 2018;1(8):e185489. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5489
25. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respiratory Research*. 2017;18(1):31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2

Сычева Н. А.¹, Королёва Л. Ю.¹, Носов В. П.¹,
Ковалёва Г. В.², Пайкова Н. Н.², Волкова А. Т.¹, Кисель А. М.¹

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

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В СОСТАВЕ ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Изучение эффективности и безопасности тройной антитромботической терапии с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) и варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в течение 12 месяцев после выписки из стационара.
Материалы и методы	Одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе РСЦ № 2 ГБУЗ НО Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко, включало 402 пациента. На протяжении 12 месяцев удалось сохранить связь с 206 пациентами, которые были разделены на 2 группы – получающие ПОАК (n=105) и получающие варфарин (n=101) в составе тройной антитромботической терапии при выписке. Клиническое наблюдение было выполнено спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки посредством структурированного телефонного опроса. Предварительно определенными конечными точками эффективности были сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, тромбоз стента, ишемический инсульт. Конечными точками безопасности были кровотечения, которые определялись как мелкие, средние (клинически значимые) и крупные в соответствии с классификацией TIMI.
Результаты	Через 12 месяцев наблюдения продолжали прием ПОАК 80 пациентов (76,19%), прием варфарина – 39 пациентов (38,61%, $p < 0,001$), при этом регулярно контролировали МНО всего 25 человек (24,75%). При регулярном контроле МНО и TTR > 70% смертность в группах варфарина и ПОАК не различалась, однако были получены различия по достижению комбинированной конечной точки эффективности ($p = 0,048$) – ишемические события случались статистически значимо чаще в группе пациентов на варфарине по сравнению с группой ПОАК.
Выводы	Приверженность к приему ПОАК в составе антитромботической терапии через 12 месяцев после выписки из стационара была статистически значимо выше, чем к приему варфарина. В сравнении с варфарином тройная антитромботическая терапия с ПОАК оказалась безопаснее по количеству геморрагических осложнений и эффективнее в плане предотвращения ишемических событий, преимущественно за счет отсутствия необходимости контроля лабораторных показателей.
Ключевые слова	Антикоагулянты; ПОАК; фибрилляция предсердий; тройная антитромботическая терапия; острый коронарный синдром
Для цитирования	Sycheva N.A., Koroleva L.Yu., Nosov V. P., Volkova A. T., Kisel A.M., Kovaleva G.V. et al. Efficacy and safety of new oral anticoagulants as part of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. Data from an observational study. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):53–63. [Russian: Сычева Н.А., Королёва Л.Ю., Носов В.П., Ковалёва Г.В., Пайкова Н.Н., Волкова А.Т. и др. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):53–63]
Автор для переписки	Сычева Наталья Алексеевна. E-mail: natashasar@mail.ru

Введение

Проблема лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в настоящее время является одной из самых обсуждаемых в кардиологии. Вопрос наиболее оптимального антитромботического лечения этих пациентов до сих пор не решен. По различным данным, распространен-

ность ФП среди пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, составляет 5–23% [1–4].

Фибрилляция предсердий чаще всего встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых имеются различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сер-

ца (ИБС), сахарный диабет или хроническая болезнь почек [5]. Для профилактики атеротромботических осложнений у таких пациентов часто используются антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) [6]. Двойная антиагрегантная терапия, по многочисленным данным, является обязательной после перенесенного ОКС и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для снижения риска инфаркта миокарда и тромбоза стента [7], при этом пациентам с ФП также необходимо длительное лечение оральными антикоагулянтами для предотвращения инсульта или системной эмболии [5]. В соответствии с этим таким пациентам согласно современным рекомендациям должна назначаться тройная терапия с антикоагулянтом и двумя антиагрегантами в течение не менее 1 месяца после перенесенного ОКС [5]. Очевидно, что такая мощная антитромботическая терапия сопровождается повышенным риском кровотечений [8]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются подходящей альтернативой варфарину для профилактики инсульта при неклапанной ФП, и их использование в клинической практике быстро расширяется [9, 10].

Эффективность и безопасность дабигатрана в профилактике ишемического инсульта изучались в исследовании RE-LY у 18113 пациентов с неклапанной ФП, в котором было показано, что дабигатран не хуже варфарина по эффективности тромбопрофилактики и более безопасен в отношении развития кровотечений [11]. Исследование ROCKET AF продемонстрировало, что при неклапанной ФП схема, предполагающая прием ривароксабана 20 мг (15 мг) 1 раз в сутки, лучше защищает пациентов от развития инсульта по сравнению с варфарином, при этом имеет хороший профиль безопасности и обладает дополнительным удобством для пациентов [12, 13]. В исследовании ARISTOTLE было показано, что прямой ингибитор фактора Ха апиксабан уменьшал частоту инсультов или системных эмболий, вызывал по сравнению с варфарином меньше кровотечений и снижал смертность [14]. В исследовании ENGAGEAF-TIMI 48 эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз/день не уступал варфарину и значительно снижал вероятность развития инсультов и системных эмболий (на 21%), а также больших кровотечений (на 20%) в сравнении с варфарином [5]. Эти 4 регистрационных исследования обусловили применение ПОАК в качестве препаратов первой линии для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Однако у пациентов с ФП после перенесенного ОКС выбор оптимального антикоагулянта и место прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в составе тройной антитромботической терапии остаются недостаточно изучены. Современные рекомендации говорят о необходимости назначения одного из существующих

антикоагулянтов: антагонисты витамина К (АВК), прямой ингибитор тромбина (дабигатран), селективные ингибиторы Ха-фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан) [15]. На современном этапе появились результаты исследований, в которых изучалась преимущественно двойная терапия с ПОАК: в 2016 г. закончилось исследование PIONEER AF-PCI с ривароксабаном [7], в сентябре 2017 г. опубликованы результаты REDUAL PCI с дабигатраном [15, 16]. В марте 2019 г. завершено исследование AUGUSTUS с апиксабаном [17], также в 2019 г. получены данные по ENTRUST-AF-PCI с эдоксабаном. Еще до завершения указанных исследований, после появления рекомендаций 2014 г. [18], которые позволили назначать ПОАК в составе антитромботической терапии, на базе РСЦ № 2 ГБУЗ НО Нижегородской областной больницы им. Н. А. Семашко было начато активное изучение применения ПОАК в составе тройной антитромботической терапии.

Цель исследования

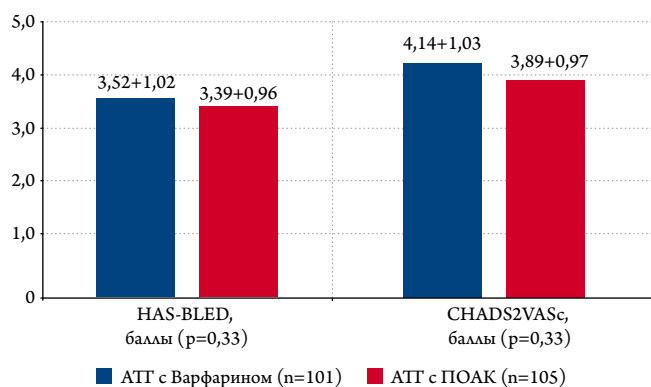
Изучение эффективности и безопасности тройной антитромботической терапии с ПОАК и варфарином у пациентов с ФП, перенесших ОКС, в течение 12 месяцев после выписки из стационара.

Материалы и методы

Одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе Регионального сосудистого центра РСЦ № 2 ГБУЗ НО Нижегородской областной больницы им. Семашко, направленное на последовательную регистрацию всех пациентов с ФП, госпитализированных по поводу ОКС в 2014–2017 гг., включало 402 пациента. На протяжении 12 месяцев удалось сохранить связь с 206 пациентами, которые были разделены на 2 группы – получающие ПОАК (n=105) и получающие варфарин (n=101) в составе тройной антитромботической терапии при выписке. Клиническое наблюдение было выполнено спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки посредством структурированных телефонных опросов. В ходе опроса учитывались приверженность пациентов к лечению, неблагоприятные клинические события, а также госпитализации в течение исследуемого периода по любым причинам.

Предварительно определенными конечными точками эффективности были сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, тромбоз стента, ишемический инсульт в течение 12 месяцев после выписки. Учитывались все случившиеся за время наблюдения события. Конечными точками безопасности были кровотечения, которые определялись как мелкие, средние (клинически значимые) и крупные в соответствии с классификацией TIMI. Фиксировались все случаи кровотечений, случив-

Рисунок 1. Оценка риска тромбоза и кровотечений



АТТ – антитромботическая терапия,
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

шихся в течение 12 месяцев. Приверженность к длительной терапии антикоагулянтами оценивалась с помощью структурированного опроса, критерием приверженности считался ежедневный прием антикоагулянта в рекомендованной при выписке дозе. Для пациентов, получающих варфарин, критерием приверженности считался контроль международного нормализованного отношения (МНО) не реже 1 раза в месяц и Time in Therapeutic Range (TTR) >70%. В случае прекращения приема антикоагулянта пациенту задавался «прямой» вопрос о причинах и сроках отмены антикоагулянтной терапии. При ненадлежащем контроле МНО (TTR <70% или контроль реже 1 раза в месяц) с пациентами проводились беседы о необходимости регулярного контроля МНО с поддержанием показателя в целевом диапазоне, в случае невозможности регулярного и эффективного контроля МНО предлагалась замена варфарина на ПОАК.

В отделение неотложной кардиологии все пациенты были госпитализированы экстренно с клинической картиной ОКС. Показания для ЧКВ определялись в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента рекомендациями [19–21] и включали ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Всем пациентам в стационаре выполнялись эхокардиографическое исследование, Холтеровское мониторирование ЭКГ, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, при наличии показаний дополнительно были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопия.

Исследование носило наблюдательный характер, схема лечения не отличалась от антитромботической терапии пациентов, не участвующих в исследовании, и была назначена в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента стандартами лечения пациентов с ФП и ОКС [5, 19–22]. Выбор между назначением варфарина или одного из ПОАК осуществлялся с учетом по-

желаний пациента (финансовая возможность покупать препарат после выписки, возможность регулярного контроля МНО, а также с учетом вероятности поддержания пациентом целевого МНО, оценивавшейся по шкале SAMe2-TT2R2). Пациентам, получавшим прежде пероральные антикоагулянты, было предложено продолжить предшествующую антикоагулянтную терапию.

В соответствии со стандартами лечения все пациенты с ОКС получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) 150–300 мг и клопидогрела 300–600 мг, нефракционированный гепарин (НФГ) вводили болюсно в дозе 70–100 ед/кг. Процедура ЧКВ выполнялась трансфеморальным или лучевым доступом.

Оценивалась эффективность, безопасность и приверженность пациентов к антитромботической терапии.

Все пациенты имели показания к длительной антикоагулянтной терапии в связи с наличием неклапанной постоянной, пароксизмальной или персистирующей ФП и факторов риска, определявшихся по шкале CHADS2VASc ≥2 баллов (для мужчин) и ≥3 баллов для женщин (рис. 1).

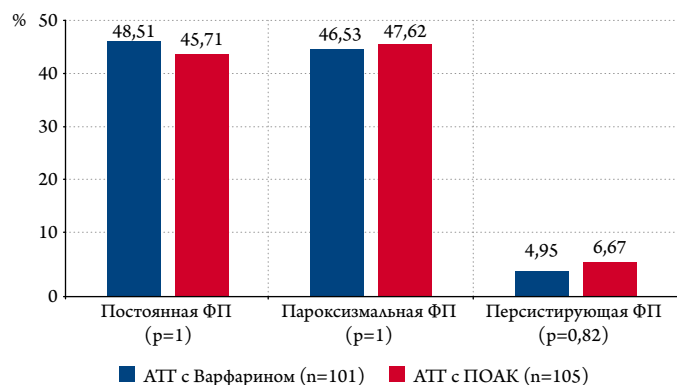
Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ R Studio. Оценка распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении признака рассчитывались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Непараметрические методы статистического анализа применяли при ненормальном распределении признака. В таком случае для количественных показателей рассчитывались медиана (Me) и квартили (25-й квартиль; 75-й квартиль). Для сравнения двух групп по количественным показателям применялся t-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей использовались: критерий χ^2 , двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для построения кривой выживаемости и кривой достижения конечных точек эффективности был выполнен логранговый тест. Статистически значимыми считались различия при значении двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В проспективное наблюдательное исследование были включены 206 пациентов с сочетанием постоянной (n=97, 47,0%), пароксизмальной (n=97, 47,0%) или персистирующей (n=12, 5,83%) ФП и ОКС, с которыми удалось сохранить связь в течение 12 месяцев (рис. 2). Из них стентирование было выполнено 88 (42,72%) пациентам (рис. 3).

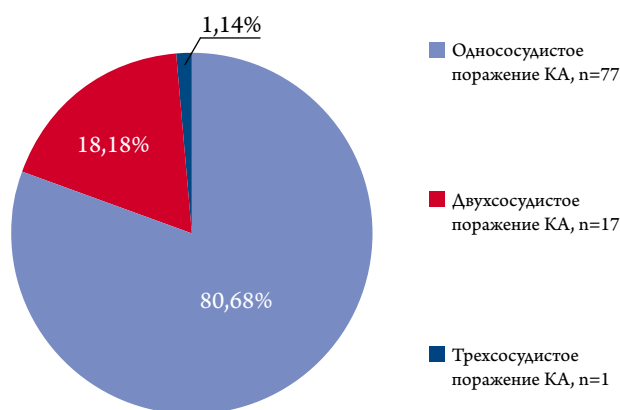
Всего пациентам было установлено 150 стентов, из них стентов с лекарственным покрытием было уста-

Рисунок 2. Клинические формы ФП



ФП – фибрилляция предсердий, АТТ – анти тромботическая терапия, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

Рисунок 4. Количество пораженных коронарных артерий

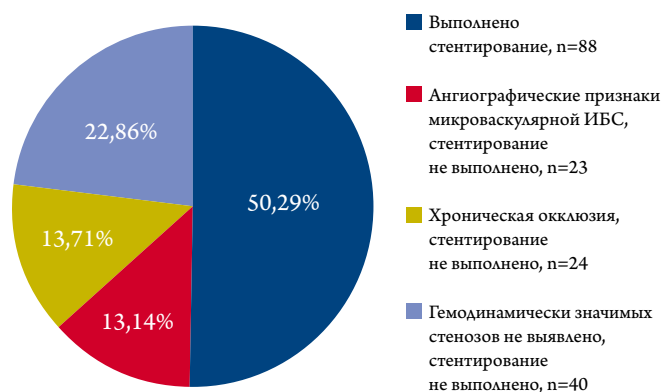


КА – коронарные артерии.

новлено всего 38 (25,33%). Преимущественно стенты устанавливались в одну пораженную артерию (рис. 4), реже требовалось стентирование двух и трех коронарных артерий (КА). Среднее количество стентов на одного пациента составило 2 (± 1). Целевые артерии при проведении ЧКВ представлены на рисунке 5.

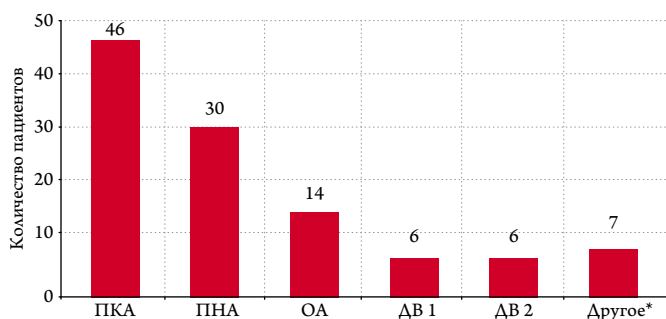
Все пациенты (n=206) были разделены на 2 группы: получающие варфарин в составе тройной анти тромботической терапии (n=101) и получающие ПОАК в составе тройной анти тромботической терапии (n=105). ПОАК в составе комбинированной анти тромботической терапии назначались в сниженной дозе в соответствии с рекомендациями [5]. Ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки был назначен 65 пациентам, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки – 34, апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки – 6 пациентам. Всем пациентам на 12 месяцев был назначен клопидогрел в дозе 75 мг в сутки, а также АСК 100 мг на 1 месяц или на 6 месяцев в зависимости от риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Группы были сопоставимы по основ-

Рисунок 3. Результаты селективной коронарографии (n=175*)



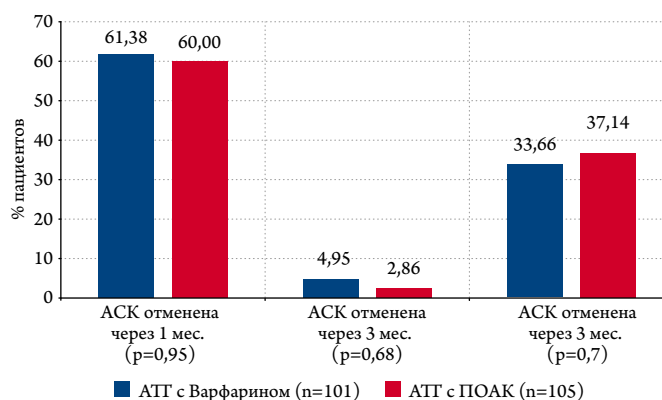
* – отказ от селективной коронарографии (СКГ) – 31 (15,05%) пациент.

Рисунок 5. Целевая артерия при проведении ЧКВ



* – ЗБВ, ВТК 1, ВТК 2, стентирование шунта. ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ДВ 1 – первая диагональная ветвь, ДВ 2 – вторая диагональная ветвь, ЗБВ – задняя боковая ветвь, ВТК 1 – первая ветвь тупого края, ВТК 2 – вторая ветвь тупого края.

Рисунок 6. Длительность приема ацетилсалициловой кислоты



АСК – ацетилсалициловая кислота, АТТ – анти тромботическая терапия.

ным параметрам (табл. 1). Все пациенты получали АСК в дозе 100 мг в сутки, большей части пациентов АСК была назначена в течение 1 месяца после развития ОКС (рис. 6).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Признак	АТТ с Варфарином (n=101)	АТТ с ПОАК (n=105)	p value
Возраст, лет	67,95±9,41	68,09±8,31	0,88
Мужчины, n (%)	55 (54,46)	66 (62,86)	0,28
ОСН I и II ст. по Killip, n (%)	91 (90,1)	100 (95,2)	0,25
ОСН III и IV ст. по Killip, n (%)	10 (9,9)	5 (4,76)	0,25
ФВ ЛЖ, %	50 [41; 55]	53 [46; 55]	0,11
Нестабильная стенокардия, n (%)	51 (50,49)	68 (64,76)	0,1
ИМ без подъема ST, n (%)	17 (16,83)	9 (8,57)	0,26
ИМ с подъемом ST, n (%)	33 (32,67)	28 (26,67)	0,43
Гипертоническая болезнь, n (%)	100 (99,0)	104 (99,05)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	44 (43,56)	27 (25,71)	0,09
Инсулинотерапия, n (%)	17 (16,83)	10 (9,52)	0,59
Ожирение, n (%)	35 (34,65)	33 (31,43)	0,26
ИМТ, кг/м ²	30±5,33	29,05±4,9	0,18
ХОБЛ, n (%)	14 (13,86)	15 (14,29)	0,93
Анемия, n (%)	16 (15,84)	10 (9,52)	0,35
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	36 (35,64)	32 (30,48)	0,52
Дислипидемия, n (%)	71 (70,3)	74 (70,48)	0,35
Общий холестерин, ммоль/л	6,25±2,31	6,18±2,68	0,82
Болезни периферических сосудов, n (%)	16 (15,84)	14 (13,33)	0,9
Язвенная болезнь желудка, n (%)	2 (1,98)	4 (3,8)	0,71
ХБП, n (%)	43 (42,57)	36 (34,2)	0,43
СКФ, мл/мин/1,72 м ²	68,0±18,49	70,06±16,98	0,4
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (0,99)	2 (1,9)	1,0
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (9,9)	19 (18,1)	0,2
Геморрагический инсульт в анамнезе, n (%)	1 (0,99)	2 (1,9)	1,0
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	8 (7,92)	14 (13,33)	0,19
ФП впервые выявлена, n (%)	26 (25,74)	29 (27,62)	0,76
Курение, n (%)	48 (47,52)	40 (38,09)	0,21
РЧА в анамнезе, n (%)	3 (2,97)	0	0,23
СССУ, n (%)	15 (14,85)	15 (14,29)	1,0
Наличие ЭКС, n (%)	7 (6,93)	11 (10,48)	0,51
Тромболизис на догоспитальном этапе, n (%)	7 (6,93)	8 (7,62)	1,0
Сопутствующая терапия амиодароном, n (%)	21 (20,79)	30 (28,57)	0,26
Сопутствующая терапия ИПП, n (%)	9 (8,91)	6 (5,71)	0,54
ЧКВ со стентированием, n (%)	50 (49,5)	38 (36,19)	0,13
Голометаллический стент, n (%)	42 (41,58)	30 (28,57)	0,16
Стент с лекарственным покрытием, n (%)	12 (11,88)	12 (11,43)	0,39
ЧСС, уд./мин	71,5±18,99	73,09±17,12	0,53
САД при поступлении, мм рт. ст.	146,39±23,93	148,55±30,87	0,57
САД к моменту выписки, мм рт. ст.	127,08±14,58	124,34±12,59	0,15
Общий холестерин, ммоль/л	6,25±2,31	6,18±2,68	0,82

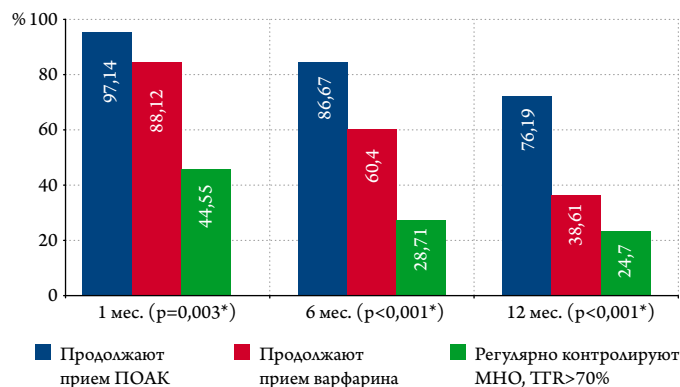
АТТ – антитромботическая терапия, ОСН – острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, РЧА – радиочастотная абляция, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭКС – электрокардиостимулятор, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление.

Приверженность к длительному приему антикоагулянта

В ходе исследования было выявлено, что продолжали прием ПОАК в течение всего наблюдения статистически

значимо большее число пациентов. Спустя 12 месяцев после выписки лечение ПОАК продолжают 80 (76,19%) пациентов, прием варфарина – 39 (38,61%) пациентов, $p < 0,001$; при этом регулярно контролируют МНО всего

Рисунок 7. Приверженность к антикоагулянтной терапии в течение 12 месяцев после выписки из стационара



* – достоверность различий указана между группой, продолжающей прием ПОАК, и группой, продолжающей прием варфарина.

25 (24,75%) человек. Критерием регулярного контроля МНО считалось определение МНО не реже 1 раза в месяц, дополнительным обязательным условием было нахождение МНО в терапевтическом диапазоне более 70% исследований (показатель TTR > 70%) (рис. 7).

В группе варфарина в течение 12 месяцев случилось 28 (27,72%) смертельных исходов, 11 (10,89%) пациентов умерли после отмены антикоагулянта, 4 (3,96%) пациента – на фоне приема варфарина и регулярного контроля МНО с TTR > 70%, 13 (12,87%) пациентов – на фоне приема варфарина с неэффективным контролем МНО (TTR < 70%, либо контроль МНО реже 1 раза в месяц). Среди 9 (8,57%) пациентов, умерших в группе ПОАК, 6 (5,88%) пациентов продолжали прием препарата, 3 (2,86%) пациента умерли после отмены антикоагулянта. Среди пациентов, сменивших группу антикоагулянта (замена варфарина на ПОАК, либо ПОАК на варфарин), не было зафиксировано смертельных исходов.

Причины отмены препарата были различны для двух групп: варфарин чаще всего был отменен в связи с трудностями контроля МНО (41,3% случаев отмены) и по причине кровотечений (30,43%). Для ПОАК самой частой причиной отмены оказалась стоимость препаратов (47,37%). Подробнее причины отмены антикоагулянтов представлены на рисунке 8.

Сравнение безопасности тройной антитромботической терапии с ПОАК и варфарином

Безопасность антитромботической терапии в плане предотвращения кровотечений анализировалась с учетом всех кровотечений, в том числе повлекших за собой отмену препарата. Для оценки безопасности была сформирована выборка пациентов, продолжающих прием антикоагулянтной тера-

Рисунок 8. Причины отмены антикоагулянтов



Рисунок 9. Число пациентов с геморрагическими осложнениями в течение 12 месяцев после выписки из стационара

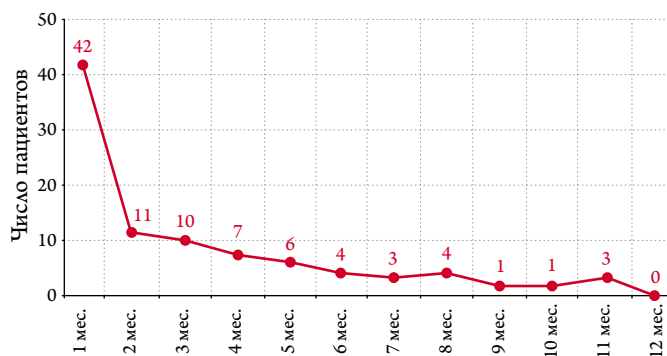
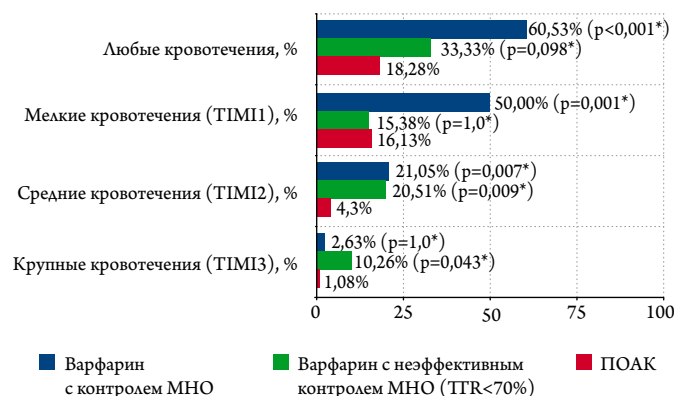


Рисунок 10. Кровотечения на фоне антитромботической терапии в течение 12 месяцев после выписки из стационара



* – достоверность различий указана в сравнении с группой ПОАК.

пии по крайней мере до развития кровотечения. Среди пациентов на ПОАК таких было 93, на варфарине – 77, в том числе 38 пациентов, контролирующих МНО не менее 1 раза в месяц и TTR > 70%, и 39 па-

циентов с неэффективным контролем МНО (TTR <70%, или контроль МНО реже одного раза в месяц). Оценивались все эпизоды кровотечений, случившиеся на фоне антикоагулянтной терапии в течение 12 месяцев. В течение первого месяца после выписки из стационара число пациентов, у которых наблюдались кровотечения, было значительно больше, чем в последующем наблюдении, различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). В первый месяц геморрагические осложнения зафиксированы у 42 пациентов из 206 (20,39%), при дальнейшем наблюдении число пациентов с геморрагическими осложнениями значительно снизилось (рис. 9), в том числе за счет случаев отмены антикоагулянта после кровотечения, а также за счет прекращения приема АСК большей частью пациентов в соответствии с назначенным лечением (61,38% всех пациентов на варфарине и 60,0% всех пациентов на ПОАК получали АСК в течение 1 месяца).

У большего числа пациентов, получающих варфарин с контролем МНО и TTR >70%, по сравнению с пациентами, получающими ПОАК, зафиксированы кровотечения: 23 из 38 (60,53%) против 17 из 93 (18,28%) ($p < 0,001$). Общее число пациентов с кровотечениями в группе варфарина с неэффективным контролем МНО составило 13 из 39 (33,33%) и было сопоставимо с количеством кровотечений на ПОАК ($p = 0,098$).

Различия в группах варфарина с контролем МНО и ПОАК были получены за счет мелких и средних кровотечений (по классификации TIMI). Мелкие кровотечения на варфарине с контролем МНО зафиксированы у 19 (50,0%) пациентов из 38, в группе ПОАК – у 15 (16,13%) пациентов из 93 ($p = 0,0001$). Средние кровотечения случились у 8 (21,05%) пациентов на варфарине с контролем МНО и у 4 (4,3%) пациентов на ПОАК ($p = 0,007$). По числу крупных кровотечений различий не получено в связи с малым количеством зафиксированных эпизодов – по 1 крупному кровотечению в обеих группах.

Интересным оказался результат анализа кровотечений в группе варфарина без контроля МНО по сравнению с группой ПОАК. Несмотря на то, что группы не различались по общему количеству кровотечений ($p = 0,098$), степень тяжести кровотечений была различна: в группе варфарина без контроля МНО оказалось больше средних (8 (20,51%) пациентов, $p = 0,009$) и крупных (4 (10,26%) пациента, $p = 0,043$) кровотечений. Количество мелких кровотечений в группах варфарина без контроля МНО и ПОАК было сопоставимо – 6 (15,38%) пациентов и 15 (16,13%) пациентов соответственно ($p = 1$) (рис. 10).

Сравнение эффективности тройной антитромботической терапии с ПОАК и варфарином

Для оценки эффективности антитромботической терапии необходимо было учесть все ишемические события, случившиеся на фоне приема антикоагулянтов. Для построения кривой выживаемости и кривой достижения конечных точек эффективности была сформирована выборка пациентов, которые продолжали прием антитромботической терапии в течение всего периода наблюдения, либо, по крайней мере, до наступления конечной точки эффективности или смерти. Число таких пациентов составило 56 в группе варфарина (39 продолжали прием в течение всего наблюдения, 17 умерли на фоне терапии) и 86 в группе ПОАК (80 продолжали прием в течение всего наблюдения, 6 умерли на фоне терапии). Поскольку часть пациентов прекратила прием антикоагулянта после кровотечения, из анализа исключались пациенты, отменившие антикоагулянты до наступления конечной точки эффективности либо сменившие группу препарата в ходе лечения. В ходе исследования 16 (15,84%) пациентов из группы варфарина заменили варфарин на ПОАК, также 2 пациента из группы ПОАК (1,9%) заменили ПОАК на варфарин в связи с финансовой доступностью препарата. Среди пациентов, сменивших группу антикоагулянта (замена варфарина на ПОАК, либо ПОАК на варфарин), не было зафиксировано смертельных исходов. Антитромботическая терапия и смертельные исходы спустя 12 месяцев после выписки представлены на рисунке 11.

Среди пациентов, сменивших группу антикоагулянта (замена варфарина на ПОАК, либо ПОАК на варфарин), не было зафиксировано смертельных исходов.

Чтобы оценить эффективность антитромботической терапии с варфарином и ПОАК в плане предотвращения ишемических событий, был проведен логранговый тест, построена кривая выживаемости и кривая достижения конечных точек эффективности для группы пациентов, получающих ПОАК ($n = 86$) и получающих варфарин ($n = 56$). Пациенты из группы варфарина были разделены на две подгруппы – с контролем МНО ($n = 29$) и без контроля МНО ($n = 27$).

Выживаемость пациентов (рис. 12) была сопоставима в группе ПОАК и в группе варфарина с контролем МНО ($p = 0,39$). Достоверно выше ($p < 0,001$) была смертность среди пациентов на варфарине без контроля МНО, она достигла 48,14% в сравнении с 13,79% в группе с контролем МНО и 6,98% в группе ПОАК.

Комбинированная конечная точка эффективности (рис. 13) за весь период наблюдения была достигнута у 37 пациентов: 11 (12,79%) исходов – в группе ПОАК, 26 (46,43%) исходов – в группе варфарина, при этом 8 (27,59%) исходов было в группе с контро-

Рисунок 11. Антикоагулянтная терапия и смертельные исходы спустя 12 месяцев после выписки из стационара



* – среди 28 смертельных исходов в группе варфарина 11 пациентов умерли после отмены антикоагулянта, 4 пациента – на фоне приема варфарина и регулярного контроля МНО, 13 пациентов – на фоне приема варфарина без контроля МНО. ** – среди 9 пациентов, умерших в группе ПОАК, 6 пациентов продолжали прием препарата, 3 пациента умерли после отмены антикоагулянта.

Рисунок 12. Выживаемость в течение 12 мес.

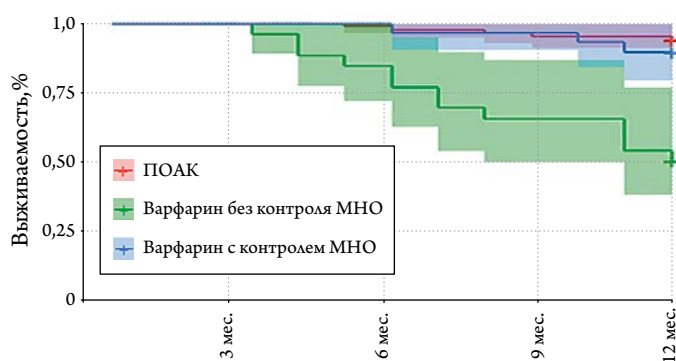
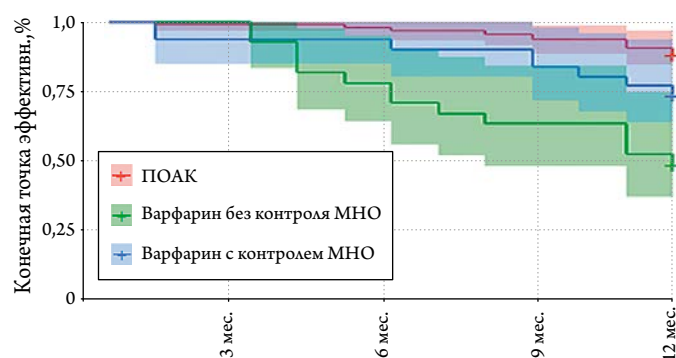


Рисунок 13. Конечная точка эффективности



лем МНО и 14 (51,85%) исходов в группе без контроля МНО. Достоверные различия были получены между пациентами в группе ПОАК и пациентами в группе варфарина без контроля МНО ($p < 0,001$). Также при проведении логрангового теста за 12 месяцев больше ишемиче-

ских событий случилось в группе варфарина с контролем МНО по сравнению с группой ПОАК ($p=0,048$).

Обсуждение

На сегодняшний день завершено несколько крупных исследований, в которых изучалась антитромботическая терапия с ПОАК и варфарином у пациентов с ФП, перенесших ОКС. Однако до сих пор остается неизученным вопрос о продолжительности тройной антитромботической терапии у пациентов с сочетанием ФП и ОКС, не была достаточно изучена ее эффективность и безопасность. Рекомендации по ведению данной группы пациентов основаны на данных одного крупного рандомизированного клинического исследования по применению двойной антитромботической терапии (класс рекомендаций IА, уровень В) [5].

В исследовании WOEST сравнивалась двойная и тройная терапия с варфарином. В исследование вошли 573 пациента, часть из них получала варфарин с клопидогрелом, другая часть – варфарин с клопидогрелом и АСК. Через 1 год в группе двойной антитромботической терапии геморрагические события были зафиксированы у 19,4% пациентов, в то время как в группе тройной антитромботической терапии – у 44,4% пациентов [отношение шансов (ОШ) 0,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,50; $p < 0,0001$]. В группе двойной антитромботической терапии пациентам существенно реже проводились гемотрансфузии (3,9% против 9,5%; $p < 0,0001$). Снижение частоты кровотечений в основном отмечалось за счет снижения частоты развития мелких кровотечений [23]. Необходимо учесть, что исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки различий между группами по смертности, в связи с чем к полученным результатам необходимо относиться с осторожностью. Помимо того, что в исследование WOEST было включено слишком малое число больных, важно упомянуть, что фибрилляция предсердий была не у всех, а только у 70% [24].

В исследовании PIONEER AF-PCI было показано, что схемы антитромботической терапии на основе ривароксабана достоверно снижают частоту кровотечений по сравнению с варфарином в сочетании с двойной антиагрегантной терапией [15]. В исследовании RE-DUAL PCI двойная терапия с дабигатраном не уступала тройной терапии с варфарином в отношении риска тромботических осложнений и была безопаснее по количеству геморрагических осложнений [15]. В исследовании AUGUSTUS, которое завершилось в 2019 г., первичная конечная точка исследования – частота больших и не-больших клинически значимых кровотечений – была зарегистрирована у 10,5% пациентов, получавших аликсан и у 14,7% пациентов, принимавших варфарин (ОШ

0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$). Частота ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, подтвержденный тромбоз стента, экстренная повторная реваскуляризация) оказалась сопоставима в группах апиксабана и варфарина. У получающих апиксабан частота инсультов была вдвое ниже, чем у принимавших варфарин (что могло быть обусловлено относительно низкими значениями времени в терапевтическом диапазоне МНО у получавших варфарин) [17, 25]. Таким образом, исследование AUGUSTUS показало, что у пациентов с ФП и формальными показаниями к двойной антиагрегантной терапии лечение апиксабаном в комбинации с клопидогрелом ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых кровотечений, а также уменьшением частоты госпитализаций по сравнению с пациентами, получающими антитромботическую терапию с варфарином [25].

В исследовании ENTRUST-AF PCI было установлено, что двойная антитромботическая терапия с эдоксабаном после стентирования коронарных артерий не уступает тройной комбинированной терапии с варфарином в отношении влияния на первичный показатель безопасности «большие и небольшие клинически значимые кровотечения». При этом был продемонстрирован меньший риск больших и клинически значимых кровотечений на двойной антитромботической терапии с эдоксабаном в сравнении с комбинированной терапией с варфарином [26].

В публикациях по результатам представленных рандомизированных исследований говорится о том, что все эти исследования не имели достаточной статистической мощности для оценки эффективности профилактики тромбоэмболических событий [27]. Вместе с тем данные указанных исследований и мета-анализа послужили основанием для уточнения продолжительности тройной и двойной антитромботической терапии, а также выбора препаратов в новых рекомендациях: в целенаправленном обновлении рекомендаций ESC по двойной антитромботической терапии при ИБС 2017 г. и в рекомендациях ESC по реваскуляризации миокарда 2018 г. по сравнению с рекомендациями ESC по ФП 2016 г. [28–30].

В нашем исследовании изучалась тройная антитромботическая терапия, полученные результаты свидетельствуют о большей безопасности назначения ПОАК в составе тройной антитромботической терапии по сравнению с варфарином, а также о большей эффективности ПОАК в плане предотвращения ишемических событий.

При изучении эффективности и безопасности антитромботической терапии у пациентов с ФП после ОКС в реальной клинической практике мы сталкиваемся с тем, что большая часть пациентов на варфарине испытывают

трудности с контролем МНО и часто прекращают прием антикоагулянтной терапии. По многочисленным литературным данным, неадекватная антикоагулянтная терапия ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов. По данным мета-анализа 21 исследования [30], низкое МНО (менее 2) при лечении варфарином у больных с ФП сопровождалось увеличением риска ишемических исходов в 5,07 раза по сравнению с таковым при целевом МНО $\geq 2,0$, в то время как у больных с МНО $> 3,0$ вероятность кровотечений повышалась в 3,21 раза [30]. Сходные данные приводят и другие авторы [31].

В нашем исследовании спустя 12 месяцев после выписки продолжают прием и поддерживают МНО в целевом диапазоне только 24,75% пациентов. Конечно, такой показатель нельзя считать удовлетворительным. Опрос пациентов показал, что стоимость препарата является основной причиной прекращения приема ПОАК. Однако на сегодняшний день дабигатран, ривароксабан и апиксабан уже включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и входят в перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача бесплатно. Таким образом, цена не должна быть фактором, ограничивающим врача в назначении эффективного и безопасного лечения, тем более что современные антикоагулянты могут быть вполне доступны для наших пациентов. Необходимо однако отметить, что мы не должны приуменьшать достоинства антагонистов витамина К – несмотря на все их ограничения, они являются препаратами выбора в некоторых ситуациях (например, при наличии у пациента искусственных клапанов). В этом случае пациентам должен быть назначен только варфарин [5, 32].

Количество геморрагических осложнений у пациентов на варфарине, контролирующих МНО, оказалось выше за счет мелких и средних кровотечений, что часто влекло за собой отмену препарата. Пациенты на варфарине без контроля МНО находились в состоянии «мнимого благополучия» – они реже страдали от мелких кровотечений, что, вероятно, связано с уровнем МНО менее 2 для большинства пациентов этой группы. В то же время бесконтрольный прием варфарина достоверно чаще приводил к средним и крупным кровотечениям. Также в группе без контроля МНО было зафиксировано достоверно больше ишемических событий.

Необходимость проведения бесед с пациентами о важности контроля МНО и приема назначенных препаратов не вызывает сомнений, что еще раз было подтверждено в рамках данного исследования.

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике пациентов с ФП перенесших ОКС, продолжающих прием

ПОАК в составе антитромботической терапии в течение года, было достоверно больше, чем пациентов, продолжающих терапию варфарином. В сравнении с варфарином тройная антитромботическая терапия с ПОАК оказалась более безопасной по количеству геморрагических осложнений и более эффективной в плане предотвращения ишемических событий, преимущественно за счет отсутствия адекватного контроля МНО пациентами на варфарине.

При регулярном контроле МНО и TTR >70% смертность в группах варфарина и ПОАК не различалась, однако комбинированная конечная точка эффективности, включающая ишемический инсульт, тромбоз стента, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смертность в течение 12 месяцев, чаще встречалась

в группе пациентов на варфарине даже при условии эффективного контроля МНО.

Этические аспекты публикаций

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено местным этическим комитетом. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 21.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *American Heart Journal*. 2002;143(3):519–27. DOI: 10.1067/mhj.2002.120410
- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969–74. PMID: 10704162
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries*. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406–13. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00194-0
- Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *American Heart Journal*. 2000;140(6):878–85. PMID: 11099991
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7–86. [Russian: Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(7):7–86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
- Moiseev S.V. Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;27(1):18–25. [Russian: Моисеев С.В. Подбор антиагрегантной/антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;27(1):18–25]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-18-25
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133(11):1135–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000336
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(16):1433–1441. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271
- Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*. 2015;17(2):187–93. DOI: 10.1093/europace/euu225
- Kaidalova N.A., Koroleva L.Yu., Nosov V.P., Volkova A.T., Koryazina A.M., Kovalyova G.V. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(2):141–5. [Russian: Кайдалова Н.А., Королева Л.Ю., Носов В.П., Волкова А.Т., Корязина А.М., Ковалева Г.В. и др. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):141–5]. DOI: 10.17116/kardio201912021141
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y et al. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *American Heart Journal*. 2014;167(5):646–52. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.024
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35(47):3346–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu367
- Wood S. Apixaban Noninferior to Warfarin in AF Patients: ARISTOTLE. 2011. [Internet] 2011. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/745190>
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139

17. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V et al. ESC/EACTS recommendations for myocardial revascularization 2014. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(2):5–81. [Russian: Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J-P., Cremer J., Falk V. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(2):5–81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-5-81
20. Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. ESC guidelines for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(3):9–63. [Russian: Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(3):9–63]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63
21. Study Group Esc. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):103–58. [Russian: Рекомендации EOK по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103–58]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
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. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
23. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
24. Fox KAA. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? *The Lancet*. 2013;381(9872):1080–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60054-9
25. Mehta SR. Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1580–1. DOI: 10.1056/NEJMe1902214
26. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1335–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0
27. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2018;39(19):1726–1735a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy162
28. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
29. 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
30. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C et al. Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2004;126(6):1938–45. DOI: 10.1378/chest.126.6.1938
31. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(9):749–54. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70536-1
32. Shlyakhto E.V. Cardiology. National guide. 2-nd edition. -M.: GEOTAR-Media;2015. - 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. 2-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0

Филатова А. Ю., Шлевкова Г. В., Потехина А. В., Осокина А. К., Ноева Е. А., Щинова А. М., Кузнецова Т. В., Масенко В. П., Арефьева Т. И., Меркулов Е. В., Самко А. Н., Проваторов С. И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В КРОВИ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА СТЕНТА

Цель	Проанализировать взаимосвязи между содержанием высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови в динамике и развитием рестеноза через 12 мес после планового коронарного стентирования (КС).
Материал и методы	Ключевая роль в процессе атерогенеза, пролиферации неоинтимы и рестеноза принадлежит воспалению. В исследование был включен 91 пациент (медиана возраста 60 [56; 66] лет) со стабильной стенокардией напряжения с выполненным плановым КС с использованием стентов II поколения. Контрольная коронарография через 12 мес была проведена 60 больным. Содержание вч-СРБ оценивалось непосредственно перед КС, через 1, 3, 6 и 12 мес после КС. У 8 пациентов наблюдался рестеноз стентированного сегмента (50% или большей выраженности сужение стентированного сегмента либо участка сосуда, на протяжении 5 миллиметров проксимально или дистально прилегающего к стентированному сегменту).
Результаты	По данным ROC-анализа, наибольшей прогностической значимостью в отношении рестеноза обладало увеличение концентрации вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) через 1 мес после КС (площадь под ROC-кривой 0,89 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,79 до 0,99), чувствительность 87,5%, специфичность 82,8%; $p=0,0005$), которому уступало абсолютное значение концентрации вч-СРБ $> 3,0$ мг/л (площадь под ROC-кривой 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,96; $p=0,0007$).
Заключение	Увеличение концентрации вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) через 1 мес после КС ассоциируется с рестенозом стентированного сегмента коронарной артерии.
Ключевые слова	Атеросклероз; воспаление; коронарное стентирование; высокочувствительный С-реактивный белок
Для цитирования	Filatova A.Yu., Shlevkova G.V., Potekhina A.V., Osokina A.K., Noeva E.A., Shchinova A.M. et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein blood level after coronary stenting for the development of stent restenosis. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):64–71. [Russian: Филатова А.Ю., Шлевкова Г.В., Потехина А.В., Осокина А.К., Ноева Е.А., Щинова А.М. и др. Прогностическая значимость динамики содержания высокочувствительного С-реактивного белка в крови после планового коронарного стентирования в отношении развития рестеноза стента. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):64–71]
Автор для переписки	Филатова Анастасия Юрьевна. E-mail: AYFilatova@cardio.ru

В настоящее время главная роль в структуре сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Морфологическую основу ИБС составляет атеросклероз, который в настоящее время рассматривают как хроническое неспецифическое воспаление сосудистой стенки, а традиционные факторы риска (ФР), главным образом, нарушение липидного обмена, стимулируют этот процесс [2, 3]. Воспалительная теория атерогенеза считается доминирующей на протяжении трех десятилетий на основании обширной базы доказательств важнейшей роли воспалительного и аутоиммунного компонентов в инициации и прогрессировании атеросклероза [4, 5].

Стентирование коронарных артерий (КА) является широко применяемым методом лечения больных со стабильной стенокардией напряжения. Однако, несмотря

на совершенствование конструкции стентов, остается актуальным вопрос краткосрочных и долгосрочных исходов после вмешательства. Рестеноз стентированного сегмента сосуда продолжает оставаться важной клинической проблемой как причина рецидива симптомов стенокардии и необходимости повторного вмешательства и реваскуляризации [6]. В настоящее время активно изучаются различные предикторы повторного стеноза [7, 8], а также показана роль воспалительного статуса в развитии неблагоприятных клинических исходов после коронарного стентирования (КС) [9–14]. Так, у пациентов с зарегистрированным рестенозом, по данным контрольной коронарографии (КГ), через 12 мес после КС отмечались более высокая частота развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), более высокие уровни мочевой кислоты, холестерина липопро-

теинов низкой плотности (ХС ЛНП) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в крови, а также большая длина целевого поражения и длина имплантированного стента по сравнению с пациентами без рестеноза; при этом наличие СД, концентрация мочевой кислоты, ХС ЛНП и вч-СРБ крови являлись независимыми предикторами рестеноза [15].

Одним из наиболее универсальных маркеров воспаления при ИБС служит СРБ, который является представителем семейства белков острофазового ответа. Наличие СРБ можно обнаружить как в участках начального повреждения сосуда, так и в сформировавшейся атеросклеротической бляшке (АСБ) [16]. За счет наличия опсонизирующих свойств СРБ способствует усиленному накоплению моноцитов в АСБ и индукции дисфункции эндотелия путем ингибирования высвобождения оксида азота [17]. Кроме того, СРБ взаимодействует с большим количеством белков, включая окисленные ЛНП и лектиноподобные рецепторы 1-го типа к ним [18], скавенджер-рецепторы типа А [19], увеличивает экспрессию ингибитора активатора плазминогена и других молекул адгезии [17], стимулирует синтез макрофагами моноцитарного хемотаксического белка-1 и матриксных металлопротеиназ, которые участвуют в дестабилизации АСБ [20]. Проатерогенное действие СРБ продемонстрировано у апоЕ^{-/-}-мышей в результате ускорения развития атеросклеротического процесса в аорте [21]. В целом ряде клинических исследований показана взаимосвязь повышенных уровней вч-СРБ в крови с риском развития коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [22–25]. Так, согласно результатам мета-анализа, включавшего данные 6 проспективных исследований по изучению предикторов развития рестеноза стентированного сегмента КА у пациентов с ИБС, концентрация вч-СРБ перед процедурой была ассоциирована с повышенным риском рестеноза [26].

Изучение динамики воспалительных биомаркеров при КС и оценка их прогностической значимости имеют большое значение для максимально эффективно-го лечения. Мы предполагаем, что пролонгирование воспалительной реакции после КС может ассоциироваться с последующим рестенозом стентированного участка артерии.

Цель исследования: анализ взаимосвязи между содержанием вч-СРБ в крови в динамике и рестенозом стентированного сегмента КА через 12 мес после планового КС.

Материал и методы

В исследование был включен 91 пациент (медиана возраста 60 [56; 66] лет, 69 (76%) мужчин) со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса

по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, которым было выполнено плановое КС с имплантацией эверолимус- и зотаролимуссодержащих стентов II поколения.

В исследование не включали пациентов с анамнезом острого коронарного синдрома, инсульта и перенесших оперативные вмешательства в предшествующие 6 мес; больных с сопутствующей тяжелой соматической патологией, влияющей на прогноз; с анамнезом острых воспалительных или инфекционных заболеваний в предшествующие 2 мес; больных с декомпенсированным СД или нуждающихся в терапии инсулином; больных с новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями и принимающих иммуномодулирующие препараты.

Критериями исключения также являлись стентирование ствола левой КА, бифуркационное стентирование, имплантация стента с наложением на ранее имплантированный стент, имплантация более двух стентов в одну КА, реканализация хронической окклюзии КА.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Всем пациентам проводили стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее общеклиническое: сбор анамнеза, физикальные методы обследования, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое исследование, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, проба на стресс-индуцированную ишемию миокарда (тредмил-тест); селективная КГ.

На момент включения в исследование все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, статины, исходя из уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в соответствии с действующими рекомендациями, а также бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, нитраты по показаниям.

Образцы крови для клинического и биохимического анализов, а также для оценки содержания вч-СРБ были получены у каждого пациента перед проведением КС, через 1, 3, 6 и 12 мес после него. Образцы периферической крови брали из локтевой вены через 12 ч после приема пищи между 8 и 10 ч утра. Образцы крови забирали в цитратный антикоагулянт и хранили не более 2 ч до анализа содержания вч-СРБ.

Количественное определение уровня вч-СРБ в сыворотке крови проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматическо-

го анализатора BN ProSpec при использовании реагента CardioPhase hsCRP.

КГ осуществляли при помощи аппарата AlluraXper FD 10/10 или Coroscor радиальным или феморальным доступом. Оценивали состояние магистральных артерий и их боковых ветвей диаметром не менее 2 мм на участках, доступных визуализации. Каждый участок сосуда, подлежащего визуализации, оценивали минимум в двух проекциях. Состояние коронарного русла оценивали исходно и после внутрикоронарного введения 125 мкг нитроглицерина. Количественную оценку просвета сосуда и выраженности стеноза КА выполняли с помощью программы XceleraR2.2L 1 SP2. Ангиограммы оценивались двумя независимыми операторами.

Контрольную КГ через год после КС осуществляли при возобновлении у пациента стенокардии или нарастании ее функционального класса либо в случае положительной/неинформативной нагрузочной пробы. Контрастирование сосуда выполнялось в тех же проекциях, что и при исходной КГ. Рестеноз стентированного участка сосуда определяли как появление 50% или большей выраженности сужения стентированного сегмента либо участка сосуда, на протяжении 5 миллиметров проксимально или дистально прилегающего к стентированному сегменту.

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 9.0 и SPSS Statistics 20.0. Исследуемые признаки представлены как медиана и интерквартильный размах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Число случаев в группах обозначалось буквой «n». При статистической обработке динамики показателей относительно исходных уровней использовали критерий W Вилкоксона, для попарных межгрупповых сравнений – критерий U Манна–Уитни. Для сопоставления групп по качественным признакам применяли двусторонний критерий Фишера. Для анализа диагностической ценности различных показателей применялся ROC-анализ с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 20. Наибольшее значение площади под ROC-кривой характеризовало наивысшую диагностическую ценность показателя. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты, перенесшие КС и включенные в исследование ($n=91$), находились под наблюдением в течение 12 мес после вмешательства. За это время случаев развития инфаркта миокарда (ИМ) или смерти не зафиксировано.

Исходная ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Контрольная КГ через 12 мес после КС была проведена 60 пациентам (66% от общего числа больных, включенных в исследование). Рестеноз стентированного сегмента был выявлен у 8 пациентов (13% от количества ангиографического контроля), отсутствие рестеноза – у 52 пациентов (87% от количества ангиографического контроля). Подгруппы пациентов были сопоставимы по диаметру и длине имплантированных стентов: 2,7 [2,5; 3,0] мм и 22,0 [20,0; 28,0] мм для пациентов с рестенозом и 2,7 [2,5; 3,0] мм и 20,0 [16,0; 26,0] мм для пациентов без рестеноза ($p=0,83$ и $p=0,26$ соответственно).

Перед проведением планового КС подгруппы статистически значимо не различались по наличию у паци

Таблица 1. Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=91$)

Показатель	Значение
Число пораженных магистральных коронарных артерий, n (%)	
1	55 (60)
2	26 (28)
3	10 (11)
Число имплантированных стентов у 1 пациента, n (% от общего числа имплантированных стентов)	
1	64 (70)
2	24 (27)
3	3 (3)
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента, мм	2,7 [2,5; 3,0]
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента, мм	20,0 [18,0; 27,0]

Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа – n (%) или медианы и интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов по данным контрольной КГ через 12 мес после КС

Показатель	Без рестеноза ($n=52$)	С рестенозом ($n=8$)	p
Пол, мужчины, n (%)	42 (81)	5 (63)	0,353
Мужчины >55 лет и женщины >65 лет, n (%)	34 (65)	5 (63)	1,000
Курение, n (%)	36 (69)	5 (63)	0,699
АГ, n (%)	43 (82)	6 (75)	0,631
ИМ в анамнезе, n (%)	35 (67)	3 (38)	0,129
СД 2-го типа, n (%)	6 (11)	2 (25)	0,287
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	18 (35)	2 (25)	0,707
ХС ЛНП перед КС, ммоль/л*	2,4 [2,0; 3,0]	2,4 [2,2; 3,4]	0,692
Общий ХС перед КС, ммоль/л*	4,1 [3,6; 4,7]	4,2 [3,8; 4,5]	0,391
вч-СРБ перед КС, мг/л*	1,7 [0,9; 2,9]	1,2 [0,8; 1,7]	0,143

* – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. КГ – коронарография; КС – коронарное стентирование; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС – холестерин; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 3. Динамика уровня вч-СРБ и ХС ЛНП у пациентов с/без рестеноза после КС по данным контрольной КГ

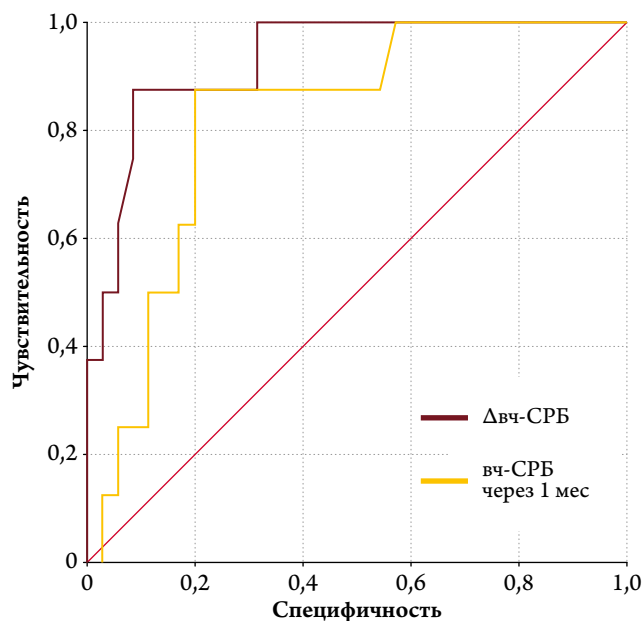
Показатель	Без рестеноза (n=52)	С рестенозом (n=8)
Перед КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,0; 3,0]	2,4 [2,2; 3,4]
вч-СРБ, мг/л	1,7 [0,9; 2,9]	1,2 [0,8; 1,7]
Через 1 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,7]	2,0 [1,8; 2,2]
вч-СРБ, мг/л	1,0 [0,6; 2,0]	2,9 [1,6; 4,2]**
Через 3 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,6]	2,0 [1,8; 2,3]
вч-СРБ, мг/л	1,3 [0,7; 2,0]	1,5 [1,1; 2,0]*
Через 6 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,0; 2,8]	2,3 [2,2; 2,4]
вч-СРБ, мг/л	1,1 [0,4; 1,9]	1,4 [1,0; 1,7]
Через 12 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,1; 2,8]	2,1 [1,8; 2,5]
вч-СРБ, мг/л	1,1 [0,5; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]

* – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением показателя в данной подгруппе; ** – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой пациентов без значимых изменений коронарных артерий в данной точке наблюдения. вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; КС – коронарное стентирование; КГ – коронарография.

ентов основных ФР развития ИБС (курение, АГ и СД, ИМ в анамнезе) и по содержанию общего ХС, ХС ЛНП и вч-СРБ в крови (табл. 2).

Мы проанализировали взаимосвязь между содержанием в крови вч-СРБ в динамике и развитием рестеноза через 12 мес после проведения планового КС (табл. 3).

У пациентов с развившимся рестенозом концентрация вч-СРБ в крови через 1 мес после КС существенно возросла по сравнению с таковой перед процедурой и была существенно выше, чем у пациентов без рестеноза. В дальнейшем, через 3 мес после КС, содержание вч-СРБ в крови у пациентов с формирующимся рестенозом статистически значимо снижалось. Начиная с 3-го месяца и в последующем содержание вч-СРБ в крови пациентов подгруппы рестеноза статистически значимо не менялось и не отличалось от такового в подгруппе пациентов без рестеноза. По данным ROC-анализа, в отношении развития рестеноза в течение года после вмешательства наибольшей прогностической ценностью обладает значение разницы («дельта») между концентрациями вч-СРБ в крови через 1 мес после КС и непосредственно перед вмешательством (площадь под ROC-кривой 0,93 при 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,85 до 1,0, чувствительность 88%, специфичность 91%; $p = 0,00009$), которому уступает абсолютное значение концентрации вч-СРБ в крови через 1 мес после КС $> 3,0$ мг/л (площадь под ROC-кривой 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,96; $p = 0,0007$). При этом

Рисунок 1. Результаты ROC-анализа для абсолютного значения вч-СРБ через 1 мес после КС и дельта (Δ) вч-СРБ, ассоциированных с развитием рестеноза после КС

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; КС – коронарное стентирование.

наилучшее соотношение чувствительности (87,5%) и специфичности (91,4%) было получено для дельты вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л (рис. 1) или повышения концентрации вч-СРБ на 25% (площадь под ROC-кривой 0,89 при 95% ДИ от 0,79 до 0,99, чувствительность 87,5%, специфичность 82,8%; $p = 0,0005$).

В нашем исследовании прогностической значимости традиционных ФР развития ИБС в отношении развития рестеноза по данным КГ через 12 мес после КС не выявлено, что, по всей видимости, можно объяснить малочисленностью выделенных подгрупп пациентов.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, атеросклероз – хроническое вялотекущее воспалительное и аутоиммунное заболевание артериальной стенки, которое стимулируется различными факторами, преимущественно нарушением липидного обмена [2, 3], что отражает тесную взаимосвязь между маркерами воспаления в крови и традиционными ФР развития атеросклероза.

В целом ряде исследований показано, что воспалительный статус служит прогностическим фактором ранних и поздних неблагоприятных исходов после КС [27–32]. Наиболее изученным среди растворимых маркеров воспалительной реакции при атеросклерозе является вч-СРБ, который рассматривается как са-

мостоятельный прогностический ФР развития сердечно-сосудистых осложнений [31]. В исследовании R. Oemrawsingh и соавт. [25] повышенный уровень вч-СРБ в момент проведения вмешательства ассоциировался с развитием ИМ и летальным исходом в течение 10 лет. По данным K. Dan и соавт. [32], у пациентов с хронической болезнью почек и повышенным уровнем вч-СРБ (≥ 3 мг/л) наблюдался наихудший прогноз после перенесенного КС. Ранее нами была выявлена взаимосвязь повышенного уровня вч-СРБ $\geq 2,6$ мг/л перед КС с прогрессированием коронарного атеросклероза в течение года [33].

Участие воспалительного статуса в развитии рестеноза также доказано в ряде исследований. По данным недавно опубликованного исследования [34], у пациентов с развившимся через 12 мес после КС рестенозом, по данным контрольной КГ, содержание провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли, интерлейкина (ИЛ)-6, -7A и -23 перед процедурой было выше, а содержание противовоспалительного ИЛ-4 ниже, чем у пациентов без формирования рестеноза; независимыми предикторами рестеноза являлись повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 и вч-СРБ перед процедурой, наличие гиперхолестеринемии и СД. В другом исследовании [35] независимыми предикторами развития рестеноза в течение года после КС являлись содержание вч-СРБ и гомоцистеина в раннем постпроцедурном периоде, СД, бифуркационное поражение и большая длина стента. У пациентов с зарегистрированным рестенозом (по данным КГ через 9 мес) после выполненного КС с применением внутрисосудистого ультразвука перед имплантацией стента размер некротического ядра АСБ оказался больше, чем у пациентов без рестеноза, но по данным многофакторного анализа, независимыми ФР развития рестеноза были только концентрация вч-СРБ перед процедурой и возраст [36]. В настоящем исследовании у пациентов с развившимся рестенозом было выявлено статистически значимое повышение концентрации вч-СРБ через 1 мес после КС по сравнению с исходным значением. При этом увеличение концентрации вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) в крови через 1 мес после КС обладало наибольшей прогностической значимостью в отношении развития рестеноза в течение года после КС, по сравнению с абсолютным значением показателя через 1 мес. Мы предполагаем, что пролонгирование воспалительной реакции, сравнимое с продолжительностью элюирования антипролиферативного агента с поверхности стента, может быть связано с большей вероятностью рестеноза стентированного сегмента.

Ключевым звеном во взаимосвязи между СРБ, липидами и атеросклеротическим процессом считают уча-

стие СРБ в опсонизации частиц модифицированных ЛНП с последующим их захватом макрофагами [16]. СРБ также является маркером хронического воспалительного статуса и ассоциируется с большей вероятностью дестабилизации ИБС [37]. По данным исследования IMPROVE-IT, у пациентов, состояние которых остается стабильным после острого коронарного синдрома, наибольшее снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений отмечалось при достижении «двойной» цели лечения – уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л и уровня вч-СРБ менее 2 мг/л [38]. Однако согласно результатам недавно опубликованного исследования ARIC [39], концентрация вч-СРБ $\geq 2,4$ мг/л независимо от уровня атерогенных фракций липопротеинов в крови была связана с риском развития ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании уровень вч-СРБ явился наиболее чувствительным маркером рестеноза, в то время как группы пациентов были сопоставимы по содержанию ХС ЛНП в крови.

Заключение

Исследование динамики воспалительных маркеров, в частности высокочувствительного С-реактивного белка, после коронарного стентирования может внести дополнительный вклад в выделение пациентов, имеющих склонность к формированию рестеноза стентированного сегмента. Нарастание концентрации высокочувствительного С-реактивного белка $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) в течение 1 мес после коронарного стентирования, по нашим данным, ассоциируется с большей вероятностью рестеноза. К ограничениям настоящего исследования следует отнести малочисленность обследованной группы больных и неполный охват включенных пациентов контрольным ангиографическим обследованием. Для определения прогностической значимости биохимических маркеров в отношении формирования рестеноза стента требуются дальнейшие исследования.

Финансирование

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А18-118031390106-1 «Изучение возможности использования маркеров воспаления и показателей клеточного иммунитета для оценки прогноза и выбора оптимальной дозы статинов у пациентов со стабильной ИБС при коронарном стентировании».

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 05.02.20

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓26%

Снижает риск СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН*⁴

УДОБСТВО:

**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА (FORXIGA)® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИТФОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА** у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевин (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ППП-1) экстендидом пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (НН):** **ОБЪЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ПО КЛАССИФИКАЦИИ NYHA** до снижения фракции выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показаниям сахарный диабет 2 типа; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показаниям сердечной недостаточности (в связи с ограниченными опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, повышенное значение гематокрита, применение в период беременности. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглитфозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглитфозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглитфозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. **ДАПАГЛИТФОЗИН** противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Мониторинг: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевин (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистом рецепторов ГПП-1 — экстендидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевин), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозы метформина следует увеличить. СКФ у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СКД более 15000 пациентов получали терапию дапаглитфозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглитфозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглитфозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СКД (DAPA-HF) 8574 пациента получали дапаглитфозин 10 мг и 8569 получали плацебо (средняя продолжительность 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглитфозина составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглитфозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглитфозин 10 мг и 2368 получали плацебо (средняя продолжительность 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СКД и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглитфозина в исследовании был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни один из них не зависел от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевин или инсулином); нечасто — диабетический кетоацидоз (при применении при СКД). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — дисурия, полиурия; нечасто — никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСН¹ФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

* Включая неопознанные обращения по причине СН. # Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглитфозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurtry JIV et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр. 30 этаж бизнес-центр «ЮКО». Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

FOR-HF-7882. Дата одобрения: 24.07.2020. Дата истечения: 23.07.2022.

- Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(11):687–98. DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5
- Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V., Baranov A.P., Voevoda M.I. Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):88–98. [Russian: Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П., Воевода М.И. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактической нутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):88–98]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-88-98
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z
- Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, Ruleva N, Masenko V, Noeva E et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):17–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088
- Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science*. 2018;132(12):1243–52. DOI: 10.1042/CS20180306
- Xience P. M. S. Group, PROMUS Element/Element Plus P.M.S. Group, Kozuma K, Kozuma K, Shinokaki T, Kashiwabara K et al. Multivariable prediction model to estimate the probability of restenosis at proximal edge after 2nd-generation drug-eluting-stent implantation: development and internal validation using a quantitative coronary angiography from the post-marketing surveillance studies of everolimus-eluting stent in Japan. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12928-020-00666-2
- Faggioni M, Baber U, Afshar AE, Giustino G, Sartori S, Sorrentino S et al. Effects of Body Mass Index on Clinical Outcomes in Female Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(1):68–76. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.06.060
- Geng N, Su G, Wang S, Zou D, Pang W, Sun Y. High red blood cell distribution width is closely associated with in-stent restenosis in patients with unstable angina pectoris. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):175. DOI: 10.1186/s12872-019-1159-3
- Wang Z, Liu C, Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis. *Angiology*. 2019;70(8):711–8. DOI: 10.1177/0003319719830495
- Bronze L. C-reactive protein/albumin ratio in the assessment of risk for in-stent restenosis: another small piece in the puzzle of vascular inflammation. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(4):279–80. DOI: 10.1016/j.repc.2019.04.007
- Rencuzogullari I, Karabağ Y, Çağdaş M, Karakoyun S, Seyis S, Gürsoy MO et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(4):269–77. DOI: 10.1016/j.repc.2018.08.008
- Filatova AY, Pylaeva EA, Potekhina AV, Ruleva NYu, Klesareva EA, Radyukhina NV et al. Low Blood Content of IL-10-Producing CD4+ T Cells as a Risk Factor for Progression of Coronary Atherosclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(3):330–3. DOI: 10.1007/s10517-019-04344-z
- Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(15):2169–75. PMID: 25070823
- Haybar H, Sadegh Pezeshki SM, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1573403X15666190620141129
- Wu Y, Fu X. Comprehensive analysis of predictive factors for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents implantation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019;33(2):e22666. DOI: 10.1002/jcla.22666
- Sumarokov A.B., Naumov V.G., Masenko V.P. C-reactive protein and cardiovascular disease. -Tver: ООО 'Трида';2006. -180 p. [Russian: Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. - Тверь: ООО 'Трида'; 2006. -180с]. ISBN 978-5-94789-150-8
- Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2004–13. DOI: 10.1056/NEJMra1216063
- Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V, Soskic S, Jovanovic A, Stanimirovic J et al. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(1):29–34. DOI: 10.1515/cclm-2014-0590
- Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R et al. C-Reactive Protein Uptake by Macrophage Cell Line via Class-A Scavenger Receptor. *Clinical Chemistry*. 2010;56(3):478–81. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140202
- Qamirani E, Ren Y, Kuo L, Hein TW. C-Reactive Protein Inhibits Endothelium-Dependent NO-Mediated Dilation in Coronary Arterioles by Activating p38 Kinase and NAD(P)H Oxidase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):995–1001. DOI: 10.1161/01.ATV.0000159890.10526.1e
- Paul A, Ko KWS, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ et al. C-Reactive Protein Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2004;109(5):647–55. DOI: 10.1161/01.CIR.0000114526.50618.24
- Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, Hilgendorf I et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(3):315–23. DOI: 10.1007/s00392-019-01511-0
- Liu H-H, Cao Y-X, Sun D, Jin J-L, Zhang H-W, Guo Y-L et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension Research*. 2019;42(11):1783–93. DOI: 10.1038/s41440-019-0293-8
- Tong DC, Whitbourn R, MacIsaac A, Wilson A, Burns A, Palmer S et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;4:81. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00081
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, Kardys I, Degertekin M, van Geuns R-J et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2016;12(3):345–51. DOI: 10.4244/EIJY15M07_04
- Zhu X, Chen Y, Xiang L, You T, Jiao Y, Xu W et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine*. 2018;97(27):e10679. DOI: 10.1097/MD.00000000000010679
- Li X, Guo D, Zhou H, Hu Y, Fang X, Chen Y et al. Pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and diffuse coronary reocclusions in elderly patients after coronary stenting. *Cytokine*. 2020;129:155028. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155028
- Shen Y, Li C, Zhang RY, Zhang Q, Shen WF, Ding FH et al. Association of increased serum CTRP5 levels with in-stent restenosis after coronary drug-eluting stent implantation: CTRP5 promoting inflammation, migration and proliferation in vascular smooth muscle cells. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:129–36. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.034
- Tscharre M, Vogel B, Tentzeris I, Freynhofer M, Rohla M, Wojta J et al. Prognostic Impact of Soluble P-Selectin on Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coro-

- nary Intervention. Thrombosis and Haemostasis. 2019;119(2):340–7. DOI: 10.1055/s-0038-1676563
30. Moon AR, Choi D-H, Jahng S-Y, Kim B-B, Seo H-J, Kim SH et al. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume as predictive values after percutaneous coronary intervention for long-term clinical outcomes: a comparable and additive study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27(1):70–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000398
31. Ogita M, Miyauchi K, Kasai T, Doi S, Wada H, Naito R et al. Impact of preprocedural high-sensitive C-reactive protein levels on long-term clinical outcomes of patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease who were treated with drug-eluting stents. *Journal of Cardiology*. 2015;66(1):15–21. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.10.010
32. Dan K, Miyoshi T, Nakahama M, Mizuno T, Kagawa K, Naito Y et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Cardiovascular and Renal Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Stent: Risk Stratification with C-Reactive Protein. *Cardiorenal Medicine*. 2018;8(2):151–9. DOI: 10.1159/000486971
33. Shchinova A.M., Shlevkova G.V., Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Osokina A.K., Romasov I.V. et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) decrease during intensive atorvastatin therapy: the presumable impact on atherosclerosis progression after coronary stenting. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):10–5. [Russian: Шчинова А.М., Шлевкова Г.В., Филатова А.Ю., Потехина А.В., Осокина А.К., Ромасов И.В. и др. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):10–5]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000144
34. Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao J, Jin X et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(3):e23108. DOI: 10.1002/jcla.23108
35. Cheng G, Chang F, Wang Y, You P-H, Chen H, Han W et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical Science Monitor*. 2019;25:240–7. DOI: 10.12659/MSM.908692
36. Seo D-J, Kim Y-K, Seo Y-H, Song I-G, Kim K-H, Kwon T-G et al. In-stent restenosis-prone coronary plaque composition: A retrospective virtual histology-intravascular ultrasound study. *Cardiology Journal*. 2018;25(1):7–13. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0124
37. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
38. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA et al. Achievement of Dual Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Sensitivity C-Reactive Protein Targets More Frequent With the Addition of Ezetimibe to Simvastatin and Associated With Better Outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132(13):1224–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381
39. Quispe R, Michos ED, Martin SS, Puri R, Toth PP, Al Suwaidi J et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(3):e013600. DOI: 10.1161/JAHA.119.013600

Ырысова М.Б.

«Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева», Бишкек, Кыргызстан

Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина» Минздрава КР, Бишкек, Кыргызстан

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ В ПЕРИОД С 2002 ПО 2017 ГОДЫ

Цель	Проведение анализа тенденции болезней системы кровообращения (БСК) в Кыргызской Республике (КР).
Материалы и методы	Медико-статистические сведения о заболеваемости, распространенности, смертности и первичной инвалидности от БСК у взрослого населения были получены в Республиканском медико-информационном центре (РМИЦ) Министерства здравоохранения КР и Национальном статистическом комитете КР. Для проведения сравнительного анализа рассчитаны относительные показатели на 100 тысяч и на 10 тысяч населения. Было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование распространенности, заболеваемости, смертности и первичной инвалидизации от БСК в многолетней динамике за 2002–2017 годы с расчетом темпа прироста (снижения) с использованием метода наименьших квадратов для выравнивания динамического ряда. Также был проведен анализ эпидемиологической ситуации БСК по полу и в девяти административно-территориальных единицах КР с расчетом среднеемноголетнего уровня заболеваемости (СМУ) за период с 2007 по 2017 гг. Статистическую обработку результатов провели с использованием специализированных компьютерных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5.
Результаты	БСК остаются основной причиной смертности (51,6% за 2017 г.) и первичной инвалидизации (19,68% в общей структуре первичной инвалидизации) населения КР. Показатели распространенности БСК имеют выраженную тенденцию к росту (темпы прироста по отношению к 2002 году составили 6,8%), а заболеваемость растет с умеренной тенденцией (темпы прироста 3,5%). Основную структуру БСК определяют гипертоническая болезнь (51,2%), ишемическая болезнь сердца (28,0%) и цереброваскулярные болезни (10,0%). У женщин БСК встречается чаще (среднее значение за 2007–2017 гг. составило 59,0%), чем у мужчин (41,0%) ($p < 0,001$). В различных областях и городах КР среднеемноголетние показатели БСК существенно различаются. Наибольший уровень первичной заболеваемости и распространенности БСК приходится на г. Бишкек (1546,90/0000 и 12415,40/0000). Относительно низкий уровень данных показателей отмечается в Таласской области (720,70/0000 и 3675,10/0000 соответственно).
Заключение	БСК остаются основной причиной смертности и первичной инвалидизации населения КР. Показатели распространенности БСК имеют выраженную тенденцию к росту, а заболеваемость растет умеренными темпами. Основную структуру БСК определяют гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни. У женщин БСК встречается статистически значимо чаще, чем у мужчин. В различных областях и городах КР среднеемноголетние показатели БСК существенно различаются. В связи с вышеперечисленным, в КР необходимо усилить профилактические меры и своевременно выявлять лиц с гипертонией на первичном уровне с мотивацией медицинских работников к повышению качества предоставляемой медицинской помощи населению (профилактика, выявление, лечение БСК).
Ключевые слова	Болезни системы кровообращения; заболеваемость; распространенность; смертность; инвалидизация; сердечно-сосудистые заболевания
Для цитирования	Yrysova M.B. Diseases of the circulatory system in the Kyrgyz Republic in the period of 2002–2017. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):72–77. [Russian: Ырысова М.Б. Болезни системы кровообращения в Кыргызской Республике в период с 2002 по 2017 годы. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):72–77]
Автор для переписки	Ырысова Миргуль Бакирбаевна. E-mail: miki76@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. 85% этих смертей произошло в результате сердечного приступа и инсульта. В Кыргызской Республике (КР) про-

блема ССЗ является актуальной на протяжении десятилетий. Рост болезней системы кровообращения (БСК) в КР является главной причиной смертности населения страны. Согласно данным официальной статистики, БСК занимают первое место в структуре общей смертности, составляя почти половину (51,6% по данным за 2017 г.) всех случаев смертей. В среднем, в КР от этих БСК умирает более 18 тыс. человек ежегодно и около 50 человек каждый день.

Целью исследования явилось проведение анализа тенденции БСК в КР.

Материалы и методы

Медико-статистические сведения о количестве новых случаев (инцидент, incidence), распространенности (превалент, prevalence), смертности и первичной инвалидности от БСК у взрослого населения были получены в Республиканском медико-информационном центре (РМИЦ) Министерства здравоохранения КР и Национальном статистическом комитете КР. Для проведения сравнительного анализа рассчитаны относительные показатели на 100 тысяч и на 10 тысяч населения. Было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование распространенности, заболеваемости, смертности и первичной инвалидизации от БСК в многолетней динамике за 2002–2017 гг. с расчетом темпа прироста (снижения) с использованием метода наименьших квадратов для выравнивания динамического ряда. Тенденция оценивается по величине значения темпа прироста или темпа снижения:

- от 0 до $\pm 1\%$ – заболеваемость считается стабильной;
- от $\pm 1,1\%$ до $\pm 5,0\%$ – тенденция оценивается как умеренная;
- более $\pm 5\%$ – тенденция выраженная.

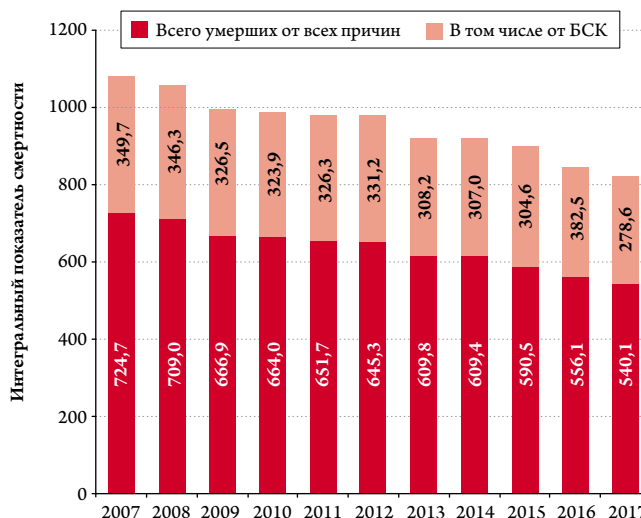
Также был проведен анализ эпидемиологической ситуации БСК по полу и в девяти административно-территориальных единицах КР с расчетом среднесного уровня заболеваемости (СМУ) за период с 2007 по 2017 гг.

Статистическую обработку результатов провели с использованием специализированных компьютерных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5.

Таблица 1. Структура общей смертности в КР в 2007–2017 гг.

Годы	Всего умерших от всех причин		В том числе от БСК		Другие причины		Травмы и отравления		Новообразования		Болезни органов дыхания		Болезни органов пищеварения	
	абс. число		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2007	38180		18422	48,3	6783	17,8	3722	9,7	3007	7,9	3588	9,40	2658	6,96
2008	38568		18421	47,8	6461	16,8	3777	9,8	3951	10,2	3372	8,74	2586	6,71
2009	35898		17578	49,0	6197	17,3	3466	9,7	3267	9,1	3005	8,37	2385	6,64
2010	36174		17644	48,8	6015	16,6	3954	10,9	3239	9,0	2861	7,91	2461	6,80
2011	36353		17992	49,5	5929	16,3	3613	9,9	3791	10,4	2602	7,16	2426	6,67
2012	36186		18570	51,3	5832	16,1	3470	9,6	3330	9,2	2536	7,01	2448	6,77
2013	34880		17627	50,5	5980	17,1	3150	9,0	3487	10,0	2169	6,22	2467	7,07
2014	35564		17913	50,4	6259	17,6	3107	8,7	3754	10,6	2193	6,17	2338	6,57
2015	35073		17959	51,2	6029	17,2	3111	8,9	3841	11,0	1839	5,24	2294	6,54
2016	33263		17006	51,1	5431	16,3	2776	8,3	3919	11,8	2003	6,02	2128	6,40
2017	33166		17105	51,6	5357	16,2	2849	8,6	3856	11,6	1905	5,74	2094	6,31

Рисунок 1. Данные по смертности от БСК за 2007–2017 гг.



Результаты

Среднегодовая численность постоянного населения КР на 2017 год составила 6 198,500 человек.

Анализ имеющихся статистических данных показал, что в КР сложилась напряженная эпидемиологическая ситуация в связи с распространением ССЗ, которые в течение многих лет являются основной причиной смертности у населения, занимая первое место в структуре общей смертности населения (табл. 1). В период с 2007 по 2017 гг. удельный вес БСК в структуре общей смертности населения увеличился в 1,07 раз.

За анализируемый период показатели смертности от БСК варьировали от 278,6 до 349,7/0000 с невыраженной тенденцией к снижению (0,3% по отношению к 2007 году) (рис. 1).

Установлено, что в целом по КР уровень распространенности БСК у взрослого населения в различные годы составляет от 4805,9 до 7879,50/0000 с выраженной тенденцией к росту данного показателя (темп прироста по отношению к 2002 г. составил 6,8%) (рис. 2). Показатели первичной заболеваемости колеблются от 1050,8 до 1344,30/0000, с умеренной тенденцией к росту (темп прироста 3,5%).

Из нозоформ, представленных в учетных документах РМИЦ за 2017 год, структуру БСК во многом определяют гипертоническая болезнь, удельный вес которой составил 51,2%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (28,0%) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ) (10%) (рис. 3). Ревмокардиты, эндартерииты, тромбангииты, пролапс митрального клапана и другие ССЗ вместе взятые составили лишь незначительную часть в структуре БСК (10,8%).

Указанные ССЗ не только являются основной причиной смертности населения в КР, но также определяют преждевременную потерю трудоспособности и инвалидизацию. По данным РМИЦ за 2007–2017 гг., в структуре причин первичной инвалидизации БСК составляют 19,68%, что значительно превышает аналогичные показатели по другим заболеваниям, занимая первое место на протяжении рассматриваемого периода (рис. 4).

Анализ распределения ССЗ по полу за 2007–2017 гг. (рис. 5) демонстрирует более высокую частоту БСК у женщин, чем у мужчин (59,0 и 41,0%, $p < 0,001$).

В КР насчитывается 9 административно-территориальных единиц, включающих в себя 7 областей и 2 города республиканского значения. По среднемноголетним данным (за 2007 по 2017 гг.), из девяти административных территорий КР наибольший уровень первичной заболеваемости (инцидент) и распространенности (превалент) БСК приходится на г. Бишкек (рис. 6). Также неблагоприятная ситуация складывается в Чуйской и Баткенской областях. Далее следуют Нарынская и Иссык-Кульская области. В г. Ош, Джалал-Абадской и Ошской областях почти одинаковый уровень среднемноголетних показателей распространенности и заболеваемости. Относительно низкий уровень данных показателей отмечается в Таласской области.

Обсуждение

Кыргызстан относится к странам очень высокого риска смерти от ССЗ (SCORE $\geq 10\%$), наряду с такими странами как Албания, Алжир, Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Латвия, Македония, Молдавия, Российская Федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан [1].

По данным ВОЗ, наиболее высокие показатели смертности от ИБС среди стран СНГ регистрируются в Респу-

Рисунок 2. Показатели распространенности и первичной заболеваемости БСК в КР за 2002–2017 гг.

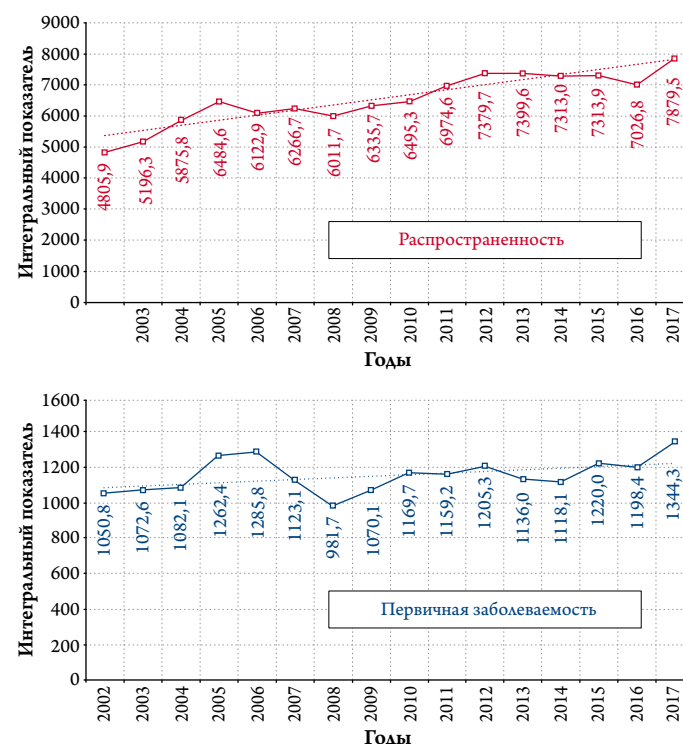


Рисунок 3. Структура БСК в 2017 г.



блике Молдова – 496,16 на 100 тыс. населения, в Украине (491,91), Кыргызстане (444,59), Российской Федерации (359,33), Литве (313,91), Латвии (248,88), Эстонии (199,15), Казахстане (181,32) [2].

В КР для достижения снижения уровня заболеваемости и смертности от БСК в соответствии с государственной политикой в области здравоохранения были разработаны различные программы: «Здоровое сердце каждому кыргызстанцу к 2010 году», «Манас Таалими 2006–2010», «Ден соолук» и «Комплексная программа контроля ССЗ 2009–2013». Но несмотря на прилага-

Рисунок 4. Удельный вес первичной инвалидизации от БСК в КР по среднемноголетнему уровню за период с 2007 по 2017 гг.



Рисунок 5. Распределение БСК по полу за 2007–2017 гг.

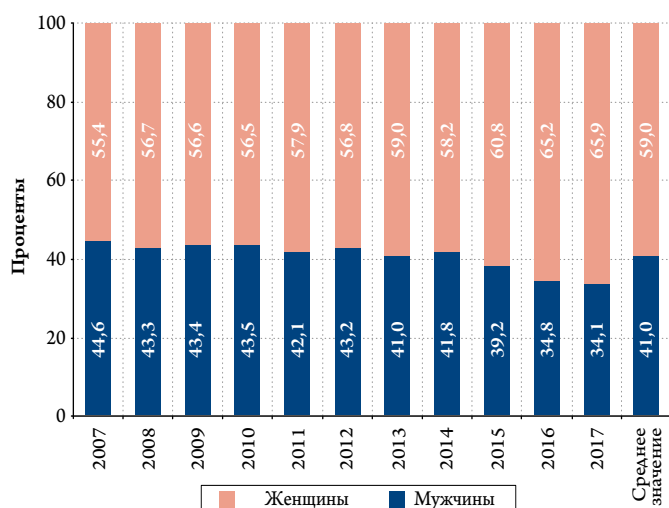
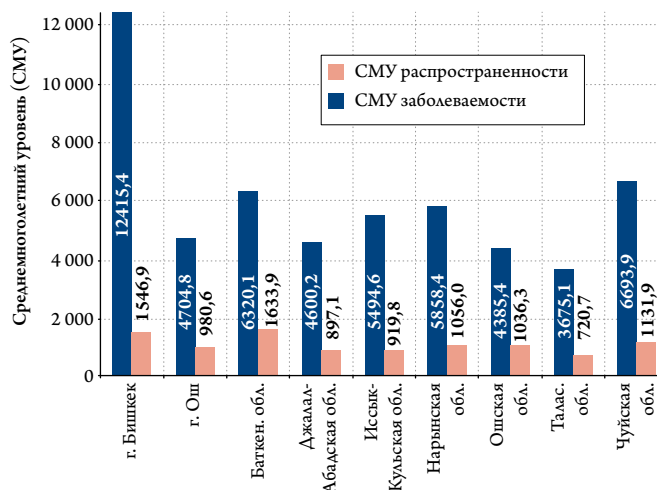


Рисунок 6. Среднемноголетний уровень (за 2007–2017 гг.) заболеваемости и распространенности БСК по административным территориям КР (на 100 тысяч населения)



емые усилия в области здравоохранения, БСК остаются на достаточно высоком уровне и являются первопричиной смертности населения КР. Наряду с этим, БСК приводят к потере трудоспособности и наносят огромный экономический ущерб государству [3, 4].

Полученные результаты анализа статистических данных по причинам смертности показывают, что БСК определяют общую смертность населения КР. Также за период с 2007 по 2017 гг. отмечается рост показателей смертности от сердечно-сосудистой патологии в структуре общей смертности. Авторы предыдущих исследований также отмечали рост смертности от ССЗ в КР, например, в период с 1991 по 1996 гг. на 25% [3, 4]. За последние 20 лет смертность от ССЗ у молодых людей в возрасте 30–39 лет увеличилась на 40,5%, а у людей трудоспособного возраста 40–59 лет в среднем на 18,1%. В республике от болезней сердца ежегодно умирает более 18 тыс. человек, а ежедневно – около 50 человек [5]. Аналогичные данные приводят и авторы из других стран. Так, например, в Республике Башкортостан основной причиной смерти остаются БСК – 52% смертей от общего числа умер-

ших [6, 7]. В Московской области в 2016 г. ССЗ составили 49% в структуре общей смертности [8]. В структуре причин смерти населения России сегодня по-прежнему преобладают БСК (44% от всех причин смерти у мужчин и 49,6% у женщин) [9].

Экономический ущерб от инвалидизации населения очень значительный. Это связано с тем, что основная часть признанных первично инвалидами является лицами трудоспособного возраста, которые из-за болезни оказываются выведенными из сферы общественного производства. Также государство тратит огромные средства на организацию социальной защиты, оказание медицинской помощи и реабилитацию инвалидов [10]. По данным на 2007 г., подсчитано, что в КР экономический ущерб только от первичного выхода на инвалидность составляет 9,7 млн сомов в год. Если к этому добавить экономический ущерб, наносимый преждевременной смертностью трудоспособного населения КР от ССЗ, то ежегодно экономические потери превысят 53 млн сомов. На сегодняшний день с учетом инфляции эти суммы многократно возросли. И это, не считая косвенных потерь и семейных

издержек, определяемых смертью члена семьи, часто основного кормильца [4].

В структуре причин первичной инвалидизации в Кыргызстане БСК занимают первое место с 2002 по 2017 гг, что согласуется с данными исследований авторов из других стран. К примеру, БСК в структуре первичной инвалидизации взрослого населения в разных регионах Российской Федерации в течение многих лет занимают первое место [11, 12]. В Республике Таджикистан основной причиной получения инвалидности также стали ССЗ [13, 14].

Анализ БСК по полу показывает, что в КР у женщин ССЗ встречается чаще, чем у мужчин. В Узбекистане у женщин показатели заболеваемости БСК (кроме инфаркта миокарда) также выше, чем у мужчин [15]. Во всем мире ССЗ являются главной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности как среди мужчин, так и среди женщин. Есть данные о снижении заболеваемости и смертности от ИБС у мужчин, но не у женщин [16]. По сравнению с мужчинами, у женщин худший прогноз ССЗ – больше женщин умирает от первого инфаркта миокарда, а также в течение первого года после него [17].

Артериальная гипертензия (АГ) является самостоятельным ССЗ, а также ведущим фактором риска, во многом определяющим развитие множества заболеваний по всему миру, таких как ИБС, сердечная недостаточность, ЦВБ, заболевания периферических артерий, хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий. В целом распространенность АГ среди взрослого населения ≥ 18 лет составляет 30–45% и резко повышается с возрастом [1].

В структуре БСК в Кыргызстане преобладает гипертоническая болезнь (51,2%), далее идут ИБС (28,0%), ЦВБ (10,0%) и другие ССЗ (10,8%). По данным Росстата, в структуре причин заболеваемости БСК в Российской Федерации в 2018 г. на долю АГ приходится 44,2%, ИБС – 21,4%, ЦВБ – 19,7% [12]. При изучении факторов риска ССЗ в Азербайджанской Республике распространенность АГ статистически достоверно преобладала при наличии ИБС по сравнению с ее отсутствием ($61,3 \pm 5,1\%$ и $38,7 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$) [18]. То, что АГ – один из главных факторов риска для ИБС, не подлежит сомнению, так как это установлено практически во всех эпидемиологических исследованиях. Распространенность АГ среди взрослого населения в Казахстане по официаль-

ным статистическим данным варьирует от 15,2 до 27% в зависимости от региона. В последние годы в КР отмечается неуклонный рост уровня заболеваемости АГ. Так, по данным Статистического агентства Республики Казахстан, в 2011 г. было зарегистрировано 1013,9 случая АГ на 100 тыс. населения, в то время как в 2010 г. этот показатель составлял 913,8 случаев на 100 тыс. населения [19].

Среднепогодные данные распространенности (с 2007 по 2017 гг.) в девяти административных территориях КР варьируют от 12415,40/0000 (г. Бишкек) до 3675,10/0000 (Таласская область), а заболеваемости – от 1633,90/0000 (Баткенская область) до 720,70/0000 (Таласская область). Региональные различия показателей заболеваемости и распространенности, по видимому, связаны с тем, что имеет место различный профессиональный уровень врачебного персонала и доступность лечебно-диагностических услуг в крупных городах и сельских регионах страны. Однако выявление региональных особенностей БСК, в частности, причин возникновения и факторов, приводящих к их развитию в разных группах населения, потребует проведения дополнительных исследований.

Выводы

- БСК остаются основной причиной смертности и первичной инвалидизации населения КР.
- Показатели распространенности БСК имеют выраженную тенденцию к росту, а заболеваемость растет умеренными темпами.
- Основную структуру БСК определяют гипертоническая болезнь, ИБС и ЦВБ.
- У женщин БСК встречается статистически значимо чаще, чем у мужчин.
- В различных областях и городах КР среднепогодные показатели БСК существенно различаются.
- В связи с вышеперечисленным, в КР необходимо усилить профилактические меры и своевременно выявлять лиц с гипертонией на первичном уровне с мотивацией медицинских работников к повышению качества предоставляемой медицинской помощи населению (профилактика, выявление, лечение ССЗ).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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

2. World Health Organization. WHO Mortality Database. [Internet] Available at: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/

3. Ibraimova D.D. Morbidity and mortality from diseases of the circulatory system in the Kyrgyz Republic. Herald of KRSU. 2014;14(10):117–20. [Russian: Ибраимова Д.Д. Заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения в Кыргызской Республике. Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2014;14(10):117–20]
4. Kydyralieva R.B., Ryskeldieva E.F. Cardiology problems in Kyrgyzstan Republic. Russian Journal of Cardiology. 2007;12(5):83–7. [Russian: Кыдыралиева Р.Б., Рыскелдиева Э.Ф. Проблемы кардиологии в Кыргызской Республике. Российский кардиологический журнал. 2007;12(5):83–7]
5. Komarevskaya L., Zyus O., Temirov A. Comparative analysis of the structure of hospitalizations of patients with cardiovascular diseases in the context of regions. - Bishkek: Center for health policy analysis, 2016. - 42p. Av. at: <http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/HospitalizationsRUSupdated.pdf>. 2016. [Russian: Комаревская Л., Зюс О., Темиров А. Сравнительный анализ структуры госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в разрезе регионов. - Бишкек: Центр анализа политики здравоохранения, 2016. - 42с. Доступно на: <http://hpac.kg/wp-content/uploads/2016/02/HospitalizationsRUSupdated.pdf>]
6. Askarov R.A., Davletshin R.A., Askarova Z.F., Sharipova I.A. The level and structure of mortality from diseases of blood circulation system in the regions of the republic of Bashkortostan (2002–2015). Health Care of the Russian Federation. 2019;61(6):300–8. [Russian: Аскаров Р.А., Давлетшин Р.А., Аскарова З.Ф., Шарипова И.А. Уровень и структура смертности от болезней системы кровообращения в регионах Республики Башкортостан (2002–2015 гг.). Здравоохранение Российской Федерации. 2017;61(6):300–8]. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-6-300-308
7. Vishnevsky A., Andreev E., Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic review. 2016;3(1):6–34. [Russian: Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;3(1):6–34]
8. Glezer M.G. Gender and Age Characteristics of Mortality from Diseases of the Circulatory System of the Moscow region. Data 2016 year. Kardiologiya. 2019;59(1):49–56. [Russian: Глезер М.Г. Половая и возрастная характеристика смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. Кардиология. 2019;59(1):49–56]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10215
9. Federal State Statistics Service. The Demographic Yearbook of Russia 2019. 2019. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России 2019] [Internet] 2019. Available at: https://www.gks.ru/bgd/regl/B19_16/Main.htm
10. Starinskaya M.A., Samorodskaya I.V., Masyakin A.V. The Causes of Mortality and Years of Potential Life Lost Due to Circulatory Diseases in Economically Active Age. Medical technology. Evaluation and selection. 2017;1(27):23–34. [Russian: Старинская М.А., Самородская И.В., Масыкин А.В. Нозологическая структура смертности и потерянных лет жизни от болезней системы кровообращения в экономически активном возрасте. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017;1(27):23–34]
11. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Efros L.A., Vatulina M.A. Problems one valuating and interpreting indexes of morbidity, mortality and disability as a result to blood circulation problems. Health manager. 2014;6:15–23. [Russian: Бойцов С.А., Самородская И.В., Эфрос Л.А., Ватулина М.А. Проблемы оценки и интерпретации показателей заболеваемости, смертности и инвалидности в результате болезней системы кровообращения. Менеджер здравоохранения. 2014;6:15–23]
12. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. -M.: Rosstat;2019. - 170 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2019. - 170с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
13. Kamilova G.I., Ashurova N.S., Chudinov A.V., Gaibova M.G. Main factors determining primary disability in the Republic of Tajikistan. Avicenna Bulletin. 2015;3(64):102–6. [Russian: Камилова Г.И., Ашурова Н.С., Чуудинов А.В., Гаибова М.Г. Основные факторы, обуславливающие первичную инвалидность населения Республики Таджикистан. Вестник Авиценны. 2015;3(64):102–6]
14. Sufishoev G., Odinaev F.I., Fayzullaev H.T., Odinaev Sh.F., Igamova M.G. Medico-social aspects of primary disability owing to coronary heart disease in the Republic of Tajikistan. Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. 2013;56(8):667–70. [Russian: Суфишоев Г., Одинаев Ф.И., Файзуллаев Х.Т., Одинаев Ш.Ф., Игамова М.Г. Аспекты первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в республике Таджикистан. Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2013;56(8):667–70]
15. Mirhamidova S.M., Botirova N.B., Kambarova S.A. Features of prevalence of cardiovascular diseases. Young Scientist. 2016;21(125):73–6. [Russian: Мирхамидова С.М., Ботирова Н.Б., Камбарова С.А. Особенности распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Молодой учёный. 2016;21(125):73–6]
16. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. Atherosclerosis. 2015;241(1):157–68. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.802
17. Abzaliev K.B., Aldangarova G.A., Abzalieva S.A., Aktaeva S.M., Musabekova Zh.B., Nasyrova N. Status of gender differences in heart disease and risk factors. The science of life and health. 2019;1:49–59. [Russian: Абзалиев К.Б., Алдангарова Г.А., Абзалиева С.А., Актаева С.М., Мусабекова Ж.Б., Насырова Н. Состояние вопроса гендерных различий при заболеваниях сердца и факторы риска. Наука о жизни и здоровье. 2019;1:49–59]. DOI: 10.24411/1995-5871-2019-10005
18. Ismayilova N.R. Influence of ethnicity on the Association of risk factors with coronary heart disease in the male population of 20–59 years of the Zakatala district of the Azerbaijan Republic. World of medicine and biology. 2011;7(3):085–90. [Russian: Исмаилова Н.Р. Влияние этнической принадлежности на связь факторов риска с ишемической болезнью сердца в популяции мужского пола 20–59 лет Закатальского района Азербайджанской Республики. Мир медицины и биологии. 2011;7(3):085–090]
19. Abuov D.Zh., Grzhibovsky A.M., Kalmantaeva Zh.A., Stepkina E.S., Rustemova A.Sh. Dynamics of providing antihypertensive drugs to privileged categories of the population in Almaty, Kazakhstan. Human ecology. 2014;12:21–5. [Russian: Абуов Д.Ж., Гржибовский А.М., Калмантаева Ж.А. Степкина Е.С., Рустемова А.Ш. Динамика обеспечения антигипертензионными препаратами льготных категорий населения в г. Алматы, Казахстан. Экология человека. 2014;12:21–5]

Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В., Солдатова А.М.

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Тюменский кардиологический научный центр, Россия

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА С ОТВЕТОМ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Сравнение диагностической ценности различных критериев полной блокады левой ножки пучка Гиса (пБЛНПГ) в предсказании обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).
Материалы и методы	В исследование были включены 93 пациента (81,7% мужчин, средний возраст на момент имплантации $56,6 \pm 9,3$ лет). Для оценки обратимости ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ учитывалось достижение максимального снижения конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в течение всего периода наблюдения. В соответствии с динамикой КСО ЛЖ пациенты были разделены на две группы: нереспондеры ($n=27$) и респондеры ($n=66$). пБЛНПГ была определена по 9 критериям (ESC 2006 и 2013 гг., AHA 2009 г., Strauss и использованным в крупных многоцентровых исследованиях MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT).
Результаты	В группе респондеров статистически значимо чаще встречалась пБЛНПГ, определенная по критериям AHA ($p=0,001$), ESC 2013 ($p=0,014$), Strauss ($p=0,002$), MADIT-CRT ($p=0,014$), REVERSE ($p=0,013$) и RAFT ($p<0,001$). Наибольшую специфичность продемонстрировали критерии AHA и RAFT (92,6%), наибольшую чувствительность и общую точность – критерий Strauss (80,3% и 72,04% соответственно). Критерии, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (AHA и ESC 2013), продемонстрировали сильную согласованность в отношении определения пБЛНПГ (коэффициент $\kappa=0,818$, 95% ДИ 0,7–0,936, $p<0,001$). Однако между критериями Strauss и ESC 2006/AHA/ESC 2013 была установлена минимальная согласованность в отношении выявления пБЛНПГ. Согласованность в определении пБЛНПГ для критериев, описанных в крупных многоцентровых исследованиях, в большинстве случаев была минимальной. Тем не менее в исследованиях, результаты которых послужили поводом для включения пБЛНПГ в качестве критерия отбора (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT), были использованы критерии с умеренной или сильной согласованностью.
Заключение	Обратимость ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ отличается у пациентов с пБЛНПГ, определяемой по разным критериям. Все актуальные критерии пБЛНПГ (AHA, ESC 2013 и Strauss) значимо чаще встречались в группе респондеров. Тем не менее эти критерии различаются показателями чувствительности и специфичности. В ряде крупных многоцентровых исследований использовали критерии, имеющие минимальную согласованность в определении пБЛНПГ, что следует учитывать при интерпретации результатов этих исследований.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия; блокада левой ножки пучка Гиса
Для цитирования	Kuznetsov V.A., Malishevskii L.M., Todosiychuk V.V., Soldatova A.M. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):78–85. [Russian: Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В., Солдатова А.М. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):78–85]
Автор для переписки	Малишевский Лев Михайлович. E-mail: levmalishevskii@gmail.com

Введение

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является эффективным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нарушениями желудочковой проводимости. Эта терапия направлена на ресинхронизацию электрической

активности желудочков, что приводит к восстановлению сократительной способности и улучшению функционального класса (ФК) СН. При этом снижается частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и увеличивается выживаемость пациентов [1]. Однако от 9 до 68% пациентов (в зависимости от выбранного критерия ответа: гемодинамического, клинического

или комбинированного) не получают положительного эффекта от терапии [2]. Стоит отметить, что разные критерии ответа имеют низкую корреляцию друг с другом, а менее выраженное снижение симптоматики и меньшее обратное ремоделирование ЛЖ на фоне СРТ не всегда связаны с меньшим улучшением прогноза на фоне СРТ [2, 3].

Одним из основных способов увеличения эффективности ресинхронизации является тщательный отбор пациентов на СРТ [4]. По результатам крупных многоцентровых исследований, полная блокада левой ножки пучка Гиса (пБЛНПГ) была признана одним из ключевых критериев отбора на СРТ [5–8]. Однако два мета-анализа, объединив результаты этих исследований, не продемонстрировали значимую связь морфологии комплекса QRS со снижением риска смертности от всех причин, госпитализации по поводу ХСН и смерти, в связи с чем использование этого критерия отбора часто ставится под сомнение [9, 10]. Одним из объяснений этих противоречий может быть отсутствие единого подхода при определении морфологии комплекса QRS [11].

Для определения пБЛНПГ существует множество критериев, включающих разные электрокардиографические признаки. При этом критерии пБЛНПГ различаются как в актуальных клинических рекомендациях Американской ассоциации сердца (АНА) и Европейского общества кардиологов (ESC), так и в крупных многоцентровых исследованиях, в которых оценивалась морфология комплекса QRS [5–7, 12–15]. Значимость разли-

чий между критериями пБЛНПГ изучена недостаточно, что делает актуальным сравнение эффективности СРТ у пациентов с пБЛНПГ, определенной по существующим критериям.

Цель исследования

Сравнение диагностической ценности различных критериев пБЛНПГ в предсказании обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ.

Материалы и методы

Были обследованы 93 пациента (81,7% мужчин, средний возраст на момент имплантации $56,6 \pm 9,3$ лет), включенные в «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» [16]. Основные критерии включения в исследование: продолжительность комплекса QRS ≥ 120 мс, отсутствие постоянной электрокардиостимуляции, ХСН II–IV ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Средний срок наблюдения от момента имплантации до завершения исследования или смерти пациента составил 39 [16; 61] месяцев. Обследование пациентов проводилось исходно перед установкой кардиостимулятора, через 1, 3 и каждые 6 месяцев в течение всего периода наблюдения. Для оценки обратимости ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ учитывалось достижение максимального снижения конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в течение всего периода наблюдения. В соответствии с динамикой КСО

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Респондеры (n=66)	Нереспондеры (n=27)	p
Возраст (лет)	57,5 [53; 62]	55 [49; 60]	0,18
Пол (муж), n (%)	54 (81,8)	22 (81,5)	0,97
Курение, n (%)	14 (21,2)	10 (37)	0,11
Срок наблюдения (месяцы) *	36,5 [12,75; 70,25]	22 [13; 37]	0,003
Смертность, n (%)	13 (19,7)	11 (40,7)	0,035
Смертность на 100 человеко-лет	5,57	19,5	–
ИБС, n (%)	41 (62,1)	20 (74,1)	0,27
III–IV ФК, n (%)	27 (40,9)	17 (63)	0,053
АГ, n (%)	51 (77,3)	20 (74,1)	0,74
ФП, n (%)	18 (27,3)	5 (18,5)	0,34
СД, n (%)	8 (12,1)	6 (22,2)	0,22
ИМ, n (%)	24 (36,4)	16 (59,3)	0,043
QRS (мсек)	168,5 [149,5; 187,75]	148 [138; 164]	0,006
ФВ ЛЖ, %	32 [27; 34]	30,5 [27,75; 34]	0,64
Тест 6-мин ходьбы (метры)	344 [290; 405]	290 [232; 348]	0,033
СРТ-Д, n (%)	45 (68,2)	23 (85,2)	0,093

* В группе респондеров время наблюдения рассчитывалось в период со дня визита, на котором впервые были выявлены критерии ответа, до последнего дня исследования или дня смерти; в группе нереспондеров – с первого визита до последнего дня исследования или дня смерти. Срок наблюдения в группе респондеров от момента имплантации до последнего дня исследования или дня смерти составил 45,5 [23,25; 75,75] месяцев, в группе нереспондеров – 21 [13; 38] мес.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс по классификации NYHA; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции.

Таблица 2. Электрокардиографические признаки, включенные в критерии пБАНПГ

Критерии	Признаки								
	ESC 2006	AHA 2009	Strauss 2011	ESC 2013	MIRACLE	CARE-HF	MADIT-CRT	REVERSE	RAFT
Длительность комплекса QRS (мс) $\geq$	120	120	ж – 130, м – 140	120	130	120	130	120	120
QS или rS в V ₁	+	–	+	+	–	+	+	+	–
Монофазный QS в V ₁	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Положительный зубец T в V ₁	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Нормальный интервал BO R в V ₁ –V ₃	–	+	–	–	–	–	–	–	+
Интервал BO R в V ₅ $\geq$ 60 мс	–	+	–	–	–	–	–	–	+
Интервал BO R в V ₆ $\geq$ 60 мс	+	+	–	–	–	–	–	–	+
Интервал BO R в I $\geq$ 60 мс	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Монофазный зубец R в V ₆	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V ₅ –V ₆	–	+	–	–	–	–	–	+	+
Зазубрина/сглаженность в середине QRS, как минимум, в двух отведениях: V ₁ –V ₂ , V ₅ –V ₆ , I, и aVL	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V ₅ –V ₆	–	–	–	+	–	–	+	–	–
Зазубренный/сглаженный зубец R в I и V ₆	–	–	–	–	–	+	–	–	–
Отсутствие зубца q в V ₅ –V ₆	–	+	–	+	–	+	+	+	+
Отсутствие зубца q в I–м отведении	–	+	–	–	–	+	–	–	+
QS с положительным зубцом T в aVR	+	–	–	–	–	–	–	–	–
rS в aVF	–	–	–	–	–	+	–	–	–
Дискордантный зубец T	+	+	–	–	–	+	–	–	–

пБАНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; интервал BO – интервал внутреннего отклонения, ж – женщины, м – мужчины.

При составлении критериев пБАНПГ, использованных в крупных многоцентровых исследованиях, мы анализировали непосредственно электрокардиографические признаки (при их наличии), приведенные в текстах статей.

ЛЖ пациенты были разделены на две группы: нереспондеры (уменьшение КСО ЛЖ $<15\%$ от исходного, $n=27$) и респондеры (уменьшение КСО ЛЖ $\geq 15\%$, $n=66$) [17]. В группе респондеров смертность учитывалась со дня визита, на котором впервые были выявлены критерии ответа, до дня смерти или последнего дня исследования, в группе нереспондеров – с первого визита (для оценки ответа) до дня смерти или последнего дня исследования. Все больные получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [8]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Электрокардиография была проведена в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с на аппаратах Поли-Спектр 8/Е (полоса пропускания сигнала: 0,05–250 Гц; сетевой фильтр: 50/60 Гц; 1 мм/мВ; Нейрософт, Россия) и CORINA Cardiosoft (полоса пропускания сигнала: 0,08–150 Гц; сетевой фильтр: 50/60 Гц; 1 мм/мВ; General Electric, USA). Продолжительность комплекса QRS измерялась только автоматически. пБАНПГ опреде-

лялась по 9 критериям (предложенные ESC 2006 и 2013 гг. [7, 18], AHA 2009 г. [12], разработанный D. Strauss с соавт. [19], использованные в крупных многоцентровых исследованиях или их субанализах: MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT [5, 6, 13–15]). Каждый критерий включал от 3 до 8 электрокардиографических признаков (табл. 2), которые были независимо определены двумя специалистами. В случае несовпадения мнения специалистов электрокардиографический признак оценивал третий эксперт, специалист высшей категории. Каждый признак был оценен отдельно, а пБАНПГ устанавливалась только при наличии всех признаков, включенных в определенный критерий. Зазубрина/сглаженность были определены в соответствии с рекомендациями J. Almer с соавт., а также E. Clark с соавт.: зазубрина (notching) – как внезапное изменение направления восходящего или нисходящего колен зубца под углом $\geq 90^\circ$; сглаженность (slurring) – как внезапное изменение направления под углом от 0° до 90° [20, 21].

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25. Для проверки распределения на нормальность были использованы критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерий Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение) при условии нормального распределения и $Me [25;75]$ (медианы с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей) при ненормальном распределении. Для анализа количественных величин при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – критерий Манна–Уитни. Анализ качественных данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки степени согласованности критериев пБАНПГ был определен коэффициент каппа Коэна (κ). При значении коэффициента κ менее 0,2 отмечали отсутствие согласованности; от 0,21 до 0,39 согласованность считали минимальной; от 0,40 до 0,59 – слабой; от 0,6 до 0,79 – умеренной; от 0,8 до 0,9 – сильной; более 0,9 – почти идеальной [22]. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Доля респондеров и нереспондеров с наличием пБАНПГ, определенной по различным критериям, представлена в таблице 3.

В группе респондеров статистически значимо чаще встречалась пБАНПГ, определенная по критериям, предложенным в актуальных клинических рекомендациях АНА 2009 г. и ESC 2013 г., а также по критерию, разработанному D. Strauss с соавт. Только у 29 пациентов была выявлена пБАНПГ одновременно по АНА, ESC 2013 и Strauss, что составляет 42% от числа пациентов с пБАНПГ, определенной по любому из этих критериев. По критериям: MADIT-CRT, REVERSE и RAFT так-

Таблица 3. Доля пациентов с пБАНПГ

	Все пациенты (n=93)	Респондеры (n=66)	Нереспондеры (n=27)	p
ESC 2006, n (%)	38 (40,9)	30 (45,5)	8 (29,6)	0,16
АНА 2009, n (%)	31 (33,3)	29 (43,9)	2 (7,4)	0,001
Strauss 2011, n (%)	66 (71)	53 (80,3)	13 (48,1)	0,002
ESC 2013, n (%)	39 (41,9)	33 (50)	6 (22,2)	0,014
MIRACLE, n (%)	19 (20,4)	16 (24,2)	3 (11,1)	0,154
CARE-HF, n (%)	27 (29)	22 (33,3)	5 (18,5)	0,153
MADIT-CRT, n (%)	39 (41,9)	33 (50)	6 (22,2)	0,014
REVERSE, n (%)	53 (57)	43 (65,2)	10 (37)	0,013
RAFT, n (%)	33 (35,5)	31 (47)	2 (7,4)	<0,001

же были обнаружены статистически значимые различия между группами.

Несмотря на высокую специфичность критериев АНА и RAFT (92,6%), а также прогностическую ценность положительного результата (93,6 и 93,9% соответственно), менее чем у половины респондеров была выявлена пБАНПГ по этим критериям (табл. 3, 4). С другой стороны, критерий Strauss имеет наибольшую чувствительность (80,3%) и прогностическую ценность отрицательного результата (51,9%) среди всех критериев, однако почти у половины нереспондеров была выявлена пБАНПГ по этому критерию (табл. 4). Критерий, который использовали в исследовании REVERSE, продемонстрировал наиболее сбалансированные, но относительно низкие показатели чувствительности и специфичности. Стоит отметить, что все критерии продемонстрировали относительно высокую прогностическую ценность положительного результата и низкую прогностическую ценность отрицательного результата. Критерий, разработанный Strauss с соавт., продемонстрировал наилучшую общую точность.

При анализе коэффициента κ для критериев, предложенных в клинических рекомендациях и исследователь-

Таблица 4. Диагностическая ценность критериев пБАНПГ в отношении обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ

	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата	Точность
ESC 2006, %	45,5 [38,3-51,3]	70,4 [52,8-84,6]	78,9 [66,4-89]	34,5 [25,9-41,5]	52,7 [42,5-60,9]
АНА, %	43,94 [37,5-46,4]	92,59 [76,8-98,7]	93,55 [79,8-98,9]	40,32 [33,5-43]	58,06 [48,9-61,6]
Strauss, %	80,3 [73,5-86,5]	51,85 [35,2-67]	80,3 [73,5-86,5]	51,85 [35,2-67]	72,04 [62,4-80,8]
ESC 2013, %	50 [42,9-55,1]	77,78 [60,3-90,1]	84,62 [72,5-93,2]	38,89 [30,2-45,1]	58,06 [47,9-65,2]
MIRACLE, %	24,2 [18-27,6]	88,9 [73,6-97]	84,2 [62,5-95,7]	32,4 [26,9-35,4]	43 [34,2-47,7]
CARE-HF, %	33,3 [26,5-37,9]	81,5 [64,8-92,6]	81,5 [64,8-92,6]	33,3 [26,5-37,9]	47,3 [37,6-53,8]
MADIT-CRT, %	50 [42,9-55,1]	77,78 [60,3-90,1]	84,62 [72,5-93,2]	38,89 [30,2-45,1]	58,06 [47,9-65,2]
REVERSE, %	65,15 [57,9-71,4]	62,96 [45,3-78,3]	81,13 [72,1-88,9]	42,5 [30,6-52,8]	64,52 [54,3-73,4]
RAFT, %	46,97 [40,5-49,5]	92,59 [76,8-98,7]	93,94 [81-98,9]	41,67 [34,6-44,4]	60,22 [51-63,8]

Таблица 5. Степень согласованности критериев пБАНПГ, предложенных в клинических рекомендациях и исследовательскими группами

Исследование	Значение коэффициента κ	p
ESC 2006 - АНА	0,519 [0,34-0,69]	<0,001
ESC 2006 - Strauss	0,241 [0,08-0,398]	0,005
ESC 2006 - ESC 2013	0,535 [0,36-0,709]	<0,001
АНА - Strauss	0,264 [0,128-0,399]	0,001
АНА - ESC 2013	0,818 [0,7-0,936]	<0,001
Strauss - ESC 2013	0,335 [0,18-0,49]	<0,001

κ – каппа Коэна.

скими группами, была установлена минимальная согласованность в выявлении пБАНПГ между критериями Strauss и ESC 2006/АНА/ESC 2013 (табл. 5). В то же время критерии, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (АНА и ESC 2013), продемонстрировали сильную согласованность в отношении определения пБАНПГ.

Согласованность в выявлении пБАНПГ для критериев, описанных в крупных многоцентровых исследованиях, в большинстве случаев была минимальной (табл. 6). Тем не менее в исследованиях, результаты которых послужили поводом для включения пБАНПГ в качестве критерия отбора (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT), были использованы критерии с умеренной или сильной согласованностью.

Обсуждение

После публикации субанализов многоцентровых исследований MADIT-CRT и REVERSE пБАНПГ была признана важным критерием отбора на СРТ, что нашло отражение в зарубежных и российских клинических рекомендациях [5–7]. В дальнейшем диагностическая значимость пБАНПГ была подтверждена в других крупных многоцентровых исследованиях [15]. Однако положительный эффект от СРТ в многоцентровых исследованиях также был отмечен среди пациентов с широким QRS без пБАНПГ, в связи с чем многие исследователи ставят под сомнение использование пБАНПГ в качестве критерия отбора на СРТ [13, 15, 23]. J. Cleland с соавт. в индивидуальном мета-анализе пяти рандомизированных исследований (CARE-HF, MIRACLE, MIRACLE ICD, REVERSE и RAFT) продемонстрировали, что только продолжительность комплекса QRS, но не его морфология, статистически значимо связана со снижением риска смертности от всех причин госпитализации по поводу ХСН и смерти [9].

Таблица 6. Степень согласованности критериев пБАНПГ, использованных в крупных многоцентровых исследованиях

Исследование	Значение коэффициента κ	p
MIRACLE - CARE-HF	0,199 [0-0,41]	0,048
MIRACLE - MADIT-CRT	0,334 [0,156-0,51]	<0,001
MIRACLE - REVERSE	0,245 [0,108-0,38]	0,001
MIRACLE - RAFT	0,377 [0,18-0,57]	<0,001
CARE-HF - MADIT-CRT	0,354 [0,166-0,54]	<0,001
CARE-HF - REVERSE	0,309 [0,15-0,468]	<0,001
CARE-HF - RAFT	0,412 [0,218-0,606]	<0,001
MADIT-CRT - REVERSE	0,664 [0,52-0,807]	<0,001
MADIT-CRT - RAFT	0,865 [0,76-0,969]	<0,001
REVERSE - RAFT	0,587 [0,44-0,734]	<0,001

κ – каппа Коэна.

Одним из объяснений противоречий в результатах исследований является использование разнородных критериев пБАНПГ [11]. В 2014 г. С. van Deursen с соавт. впервые одновременно сравнили критерии ESC, АНА, Strauss, MADIT-CRT и REVERSE [24]. Через 6 месяцев после имплантации наибольшее снижение КСО ЛЖ продемонстрировали пациенты с пБАНПГ, определенной по критерию Strauss.

В нашем исследовании все актуальные критерии пБАНПГ (АНА, ESC 2013 и Strauss) значимо чаще встречались в группе респондеров. При этом критерии, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (АНА и ESC 2013), продемонстрировали сильную согласованность в определении пБАНПГ (коэффициент $\kappa=0,818$, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,7–0,936, $p<0,001$). Тем не менее между критериями Strauss и ESC 2006/АНА/ESC 2013 была установлена минимальная согласованность в отношении выявления пБАНПГ.

В многоцентровом исследовании van Stipdonk с соавт. были выявлены различия в определении пБАНПГ при использовании критериев АНА, ESC, Strauss и MADIT-CRT [25]. Так, только у 13,8% пациентов пБАНПГ была определена сразу по всем четырем критериям, а показатели чувствительности и специфичности, а также согласованность в определении пБАНПГ значительно варьировали (коэффициент κ от 0,09 до 0,92). Однако несмотря на выявленные различия, наличие пБАНПГ, определенной по любому из этих критериев, обеспечивало сопоставимое значимое снижение частоты событий, входящих в комбинированную первичную конечную точку (смерть от любой причины, трансплантация сердца, имплантация вспомогательного устройства для поддержки функции ЛЖ). В исследовании М. Carupo с соавт. вероятность госпитализации по поводу ХСН, а также выживаемость были статистически значимо лучше у пациентов с пБАНПГ, определенной по всем актуальным критериям: ESC 2013 (отношение рисков (ОР) 0,55, 95% ДИ: 0,36–0,82,

$p=0,003$), Strauss (ОП 0,55, 95% ДИ: 0,38–0,82, $p=0,002$) и АНА (ОП 0,60, 95% ДИ: 0,37–0,97, $p=0,03$) [26]. Однако по комбинированной конечной точке (смерть и госпитализация по поводу ХСН) значимые различия наблюдались только у пациентов с пБЛНПГ по ESC 2009, ESC 2013 и Strauss. По данным мультивариантного анализа, только критерии ESC 2009 и 2013 гг. были статистически значимо связаны с ответом на СРТ (отношение шансов (ОШ) 8,8, 95% ДИ: 1,3–56,5, $p<0,01$ и ОШ 8,7, 95% ДИ: 1,4–56,4, $p<0,01$ соответственно).

В нашем исследовании, несмотря на сопоставимую связь анализируемых критериев пБЛНПГ с предсказанием обратного ремоделирования на фоне СРТ, чувствительность и специфичность этих критериев различались. Наибольшую чувствительность продемонстрировал критерий Strauss (80,3%), наибольшую специфичность – АНА (94,7%). Однако пБЛНПГ по АНА была выявлена менее чем у половины респондеров. Сходные результаты были получены и в многоцентровом исследовании van Stipdonk с соавт., где чувствительность и специфичность критерия АНА составили 21 и 87% соответственно [25]. Мы предполагаем, что высочайшая специфичность свидетельствует о более точном выявлении электрической диссинхронии при использовании этого критерия. Однако возможность обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ у части пациентов связана с другими причинами: наличием механической диссинхронии, выраженностью фиброза, его локализацией, взаимоотношением с локализацией желудочковых электродов, а также состоянием правого желудочка [27, 28]. С этим, вероятно, связана низкая чувствительность критерия АНА, нацеленного, по всей видимости, на изолированное выявление электрической диссинхронии.

Также стоит отметить, что несмотря на высокую чувствительность критерия Strauss, почти у половины нереспондеров была выявлена пБЛНПГ, что говорит об относительно низкой специфичности. Тем не менее этот критерий продемонстрировал наибольшую общую точность в отношении предсказания уменьшения КСО ЛЖ на фоне СРТ. При создании этого критерия авторы сделали акцент на более широком комплексе QRS и наличии зазубрины/уплощения в середине QRS, как минимум, в двух отведений из: V_1 – V_2 , V_5 – V_6 , I и aVL [19]. Ранее было показано, что пБЛНПГ, определенная по критерию Strauss, связана с более высокой выживаемостью и лучшим эхокардиографическим ответом на СРТ по сравнению с другими критериями пБЛНПГ [29–31]. Компьютерное моделирование продемонстрировало, что при наличии модели гипертрофии/дилатации ЛЖ и неполной БЛНПГ критерий Strauss имеет более высокую специфичность (100% против 48%) в сравнении с традиционным критерием пБЛНПГ (который авторы определили, как ширина QRS >120 мс и наличие QS или rS в V_1) [32].

Критерии пБЛНПГ, использованные в исследованиях, результаты которых послужили поводом к очередному пересмотру рекомендаций по применению СРТ и включению пБЛНПГ в качестве критерия для отбора (MADIT-CRT, REVERSE и RAFT), в нашей работе продемонстрировали статистически значимые различия между группами и умеренную или сильную согласованность в диагностике пБЛНПГ. Стоит отметить, что для критерия MADIT-CRT мы использовали электрокардиографические признаки, описанные в основном анализе W. Zareba с соавт. [5]. Однако авторы дополнительно провели post-hoc анализ, куда, помимо пациентов с пБЛНПГ, включили пациентов с морфологией, похожей на БЛНПГ: (1) преимущественно негативная морфология комплекса QRS в отведениях V_1 – V_3/V_4 и (2) наличие зубцов Q в V_5/V_6 или интервала BO R в V_5 – V_6 <60 мс. По нашим данным, такая морфология встречалась у 33,3% пациентов и имела отрицательную связь с обратным ремоделированием ЛЖ на фоне СРТ (ϕ Крамера = –0,251, $p=0,015$). При объединении пациентов с пБЛНПГ и пациентов с морфологией, похожей на БЛНПГ, было выявлено отсутствие статистической значимости в предсказании обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ ($p=0,864$). Однако в исследовании MADIT-CRT такая группа пациентов с объединенной морфологией комплекса QRS продемонстрировала снижение риска комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация из-за ХСН), что показывает невозможность использования обратного ремоделирования для анализа всех эффектов от СРТ [5].

Мы проанализировали 4 из 5 исследований (MIRACLE, CARE-HF, REVERSE, RAFT), включенных в индивидуальный мета-анализ Cleland с соавт. Только 2 из 4 критериев пБЛНПГ были статистически значимо связаны с обратным ремоделированием ЛЖ на фоне СРТ. пБЛНПГ была диагностирована у 59 пациентов хотя бы по одному из этих критериев. И только в 13,6% случаев пБЛНПГ была определена одновременно по всем четырем критериям. При этом в большинстве случаев согласованность между критериями в определении пБЛНПГ была минимальной (табл. 6). Объединение столь разных критериев в единый анализ могло привести к тому, что в исследовании J. Cleland с соавт. продолжительность комплекса QRS, но не его морфология, являлась единственным значимым электрокардиографическим предиктором улучшения прогноза на фоне СРТ. Тем не менее нами была установлена высокая чувствительность и общая точность подхода, предложенного J. Cleland с соавт. (QRS ≥ 140 мс), в отношении предсказания обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ (81,8 и 66,6% соответственно), однако специфичность составила 29,6%.

Заключение

Таким образом, обратимость ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ отличается у пациентов с пБЛНПГ, определяемой по разным критериям. Все актуальные критерии пБЛНПГ (АНА, ESC 2013 и Strauss) значимо чаще встречались в группе респондеров. Тем не менее эти критерии различаются показателями чувствительности и специфичности. В ряде крупных многоцентровых исследованиях использовали критерии, имеющие минимальную согласованность в определении пБЛНПГ, что следует учитывать при интерпретации результатов этих исследований.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений.

Во-первых, анализ проведен на относительно небольшой выборке.

Во-вторых, оценивалось только обратное ремоделирование миокарда ЛЖ на фоне СРТ, а не все эффекты терапии. При этом для определения ответа на СРТ был выбран один из наиболее распространенных, но не единственный гемодинамический критерий (уменьшение КСО ЛЖ $\geq 15\%$), а меньшее обратное ремоделирование ЛЖ на фоне СРТ не всегда связано с меньшим улучшением прогноза на фоне СРТ [2, 3].

В-третьих, при составлении критериев пБЛНПГ, использованных в крупных многоцентровых исследованиях, мы анализировали электрокардиографические признаки (при их наличии), приведенные в текстах статей. При этом в крупных многоцентровых ис-

следованиях не всегда однозначно описаны критерии пБЛНПГ. Так, в субанализе исследования RAFT отмечено, что был использован критерий АНА 2009 г., однако при описании электрокардиографических признаков, включенных в критерий, авторы не приводят два признака: QS или rS в V_1 и дискордантный зубец Т. В субанализах исследований MADIT-CRT и REVERSE использовали критерий пБЛНПГ, основанный на критериях Всемирной Организации Здравоохранения 1985 г. и АНА 2009 г. Однако при описании электрокардиографических признаков авторы также сократили эти критерии, исключив некоторые признаки (табл. 2). Эти изменения могут быть связаны как с сокращением текста статьи, так и с фактическим исключением признаков из критерия.

В-четвертых, информация о совпадении или несовпадении мнения специалистов при анализе электрокардиограммы не регистрировалась. Важно отметить, что каждый электрокардиографический признак, включенный в определенный критерий, был проанализирован независимо а решение о наличии пБЛНПГ принималось только при наличии всех признаков. В связи с этим специалисты оценивали электрокардиографические признаки, а не критерии пБЛНПГ, и в случаях несовпадения мнения прибегали к помощи третьего эксперта, что снижало риск описанных в литературе ошибок [33].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539–49. DOI: 10.1056/NEJMoa050496
2. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778
3. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnerholm S, Blomstrom P, Freemantle N et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European Heart Journal*. 2008;30(7):782–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn577
4. Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting Cardiac Resynchronization Therapy in Nonresponders. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1060–5. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.04.007
5. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898
6. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S et al. Effect of QRS Duration and Morphology on Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes in Mild Heart Failure: Results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) Study. *Circulation*. 2012;126(7):822–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709
7. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2013;34(29):2281–329. DOI: 10.1093/eurheartj/eht150
8. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (6S): 8–164. [Russian: Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
9. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure.

- European Heart Journal. 2013;34(46):3547–56. DOI: 10.1093/eurheartj/eh290
10. Kang S-H, Oh I-Y, Kang D-Y, Cha M-J, Cho Y, Choi E-K et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(1):24–33. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.24
11. Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Malishevsky L.M. Use of parameters of ecg QRS complex when selecting candidates for cardiac resynchronization therapy. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;87:42–8. [Russian: Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Малишевский Л.М. Использование параметров комплекса QRS электрокардиограммы при отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Вестник аритмологии*. 2017;87:42–8]
12. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):976–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.013
13. Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, Petersen-Stejskal S, Curtis AB. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clinical Cardiology*. 2004;27(12):678–82. DOI: 10.1002/clc.4960271204
14. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(7):699–705. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp074
15. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1190–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380
16. Kuznetsov V.A., Kolunin G.V., Harats V.E., Krinochkin D.V., Rychkov A.Yu., Gorbunova T.Yu. et al. Register of the operations performed cardiac resynchronization therapy. Certificate of state registration of the database no. 2010620077 dated February 1, 2010. [Russian: Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е., Крinochkin Д.В., Рычков А.Ю., Горбунова Т.Ю. и др. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года]
17. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang M-O, Fung W-H et al. Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. *Circulation*. 2002;105(4):438–45. DOI: 10.1161/hc0402.102623
18. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology, editors -Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub./European Society of Cardiology;2006. - 1122 p. ISBN 978-1-4051-2695-3
19. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010
20. Almer J, Zusterzeel R, Strauss DG, Trägårdh E, Maynard C, Wagner GS et al. Prevalence of manual Strauss LBBB criteria in patients diagnosed with the automated Glasgow LBBB criteria. *Journal of Electrocardiology*. 2015;48(4):558–64. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.008
21. Clark EN, Katibi I, Macfarlane PW. Automatic detection of end QRS notching or slurring. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(2):151–4. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.10.007
22. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012;22(3):276–82. PMID: 23092060
23. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *European Heart Journal*. 2015;36(30):1948–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv264
24. van Deursen CJM, Blaauw Y, Witjens MI, Debie L, Wecke L, Crijns HJGM et al. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(2):202–11. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007
25. van Stipdonk AMW, Hoogland R, ter Horst I, Kloosterman M, Vanbelle S, Crijns HJGM et al. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2020;6(2):193–203. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.10.009
26. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*. 2018;269:165–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.060
27. Utsumueva M.D., Mironova N.A., Kashtanova S.Yu., Stukalova O.V. Possibilities of cardiac magnetic resonance in selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Medical Visualization*. 2018;22(4):20–31. [Russian: Утсумева М.Д., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при отборе кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Медицинская визуализация*. 2018;22(4):20–31]. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-20-31
28. Lebedev D.I., Popov S.V., Mishkina A.I., Lebedeva M.V. Effect of right ventricular myocardial contractility on the response to cardiac resynchronization therapy. *Kardiologia*. 2018;58(S2):19–24. [Russian: Лебедев Д.И., Попов С.В., Мишкина А.И., Лебедева М.В. Влияние сократительной функции миокарда правого желудочка на эффективность проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2018;58(S2):19–24]. DOI: 10.18087/cardio.2436
29. Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, Zecchin M, Lucca E, Sacchi S et al. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2012;35(8):927–34. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03427.x
30. Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R, Fijorek K, Moskal P, Czarnecka D. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Annals of Non-invasive Electrocardiology*. 2018;23(5):e12563. DOI: 10.1111/anec.12563
31. Kisiel R, Fijorek K, Moskal P, Kukla P, Pavlinec C, Stec J et al. True left bundle branch block and long-term mortality in cardiac resynchronization therapy patients. *Kardiologia Polska*. 2019;77(3):371–9. DOI: 10.5603/KP.a2019.0032
32. Galeotti L, van Dam PM, Loring Z, Chan D, Strauss DG. Evaluating strict and conventional left bundle branch block criteria using electrocardiographic simulations. *Europace*. 2013;15(12):1816–21. DOI: 10.1093/europace/eut132
33. Van Stipdonk AMW, Vanbelle S, ter Horst IAH, Luermans JG, Meine M, Maass AH et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronisation therapy. *International Journal of Cardiology*. 2019;286:61–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.051

Mehmet Emin Kalkan¹, Mustafa Yildiz^{1,2}, Hulya Yilmaz Ak²,
Hicaz Zencirkiran Agus¹, Yasemin Ozsahin², Ahmet Cagri Aykan³, Dogac Oksen²

¹ University of Health Sciences Turkey, Mehmet Akif Ersoy Cardiovascular
and Thoracic Surgery Educational and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Istanbul University-Cerrahpasa Cardiology Institute, Istanbul, Turkey

³ Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty, Kahramanmaraş, Turkey

SAFETY OF LOW-DOSE PROLONGED INFUSION OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR THERAPY IN PATIENTS WITH THROMBOEMBOLIC EVENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

<i>Objective</i>	Thromboembolic events such as acute coronary syndrome related prosthetic heart valve thrombosis, pulmonary artery embolism and renal artery embolism are a rare condition but a major cause of morbidity and mortality. In this study we discussed low-dose thrombolytic therapy, in patients with thromboembolic events in the intensive care unit.
<i>Methods</i>	The study was performed on 12 consecutive patients [8 female; 50.3±16.0 (35–95) years] with acute thromboembolism including acute coronary syndrome related prosthetic heart valve thrombosis, acute pulmonary embolism and acute renal embolism who were treated with low-dose (25 mg) and slow infusion (6 hours) of t-PA. We evaluated mainly in-hospital safety and also effectiveness. Total treatment episodes was 1.66±0.88 (1–4) times.
<i>Results</i>	All thromboembolic events have been successfully treated with low-dose (25 mg) and slow infusion (6 hours) of t-PA. The success criteria were clinically improvement and radiologically lysis. None of the patients had ischemic stroke, intracranial hemorrhage, embolism (peripheral and recurrence of coronary artery embolism), bleeding requiring transfusion. The most frequent in-hospital complication was a gum bleeding without need for transfusion (two patients).
<i>Conclusions</i>	In our case series low-dose (25 mg) and slow infusion (6 hours) of t-PA have been performed successfully for thromboembolic events including acute coronary syndrome related prosthetic heart valve thrombosis, pulmonary embolism and renal embolism in patients with in the intensive care unit. Safety is promising and if efficacy will be proved; this method may be a valuable alternative to standard fibrinolytic regimen.
<i>Keywords</i>	Thromboembolic events, acute coronary syndrome, pulmonary artery embolism, renal artery embolism, low-dose thrombolytic therapy
<i>For citation</i>	Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz, Hulya Yilmaz Ak, Hicaz Zencirkiran Agus, Yasemin Ozsahin, Ahmet Cagri Aykan et al. Safety of low-dose prolonged infusion of tissue plasminogen activator therapy in patients with thromboembolic events in the intensive care unit. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):86–90. [Russian: Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz, Hulya Yilmaz Ak, Hicaz Zencirkiran Agus, Yasemin Ozsahin, Ahmet Cagri Aykan и др. Безопасность длительной инфузии низкодозной терапии активатором тканевого плазминогена у пациентов с тромбоемболическими осложнениями, находящимися в отделении интенсивной терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):86–90]
<i>Corresponding author</i>	Hicaz Zencirkiran Agus. E-mail: hicazincir@yahoo.com

Introduction

Thromboembolic events such as acute coronary syndrome (ACS) associated with prosthetic heart valve thrombosis, pulmonary embolism (PE) and renal embolism are rare conditions, although they appear to be a major cause of morbidity and mortality. Transthoracic echocardiography (TTE), transesophageal echocardiography (TEE), Doppler ultrasonography, computerized tomography (CT) and angiography (coronary, renal, and pulmonary) are important imaging modalities for the diagnosis of these diseases. Systemic fibrinolysis with thrombolytics, usually at high dose and rapid infusion, is recommended as a therapy op-

tion in this case [1–3]. However, this regimen may lead to some thromboembolic and haemorrhagic complications in the intensive care unit. To minimise thromboembolic events and haemorrhagic complications due to high and rapid dose of thrombolytics, we previously suggested low-dose (25 mg) and slow infusion (6 hours) of tissue plasminogen activator (t-PA) for prosthetic heart valve disease [4–9]. Here we discuss mainly safety of thrombolytic therapy, low-dose (25 mg) and slow infusion (6 hours) of t-PA, in patients with thromboembolic events including ACS associated with prosthetic heart valve thrombosis, PE and renal artery embolism in the intensive care unit.

Figure 1. (A) Prosthetic mitral valve thrombus in the transesophageal echocardiography (white arrow). (B, C) Successful lysis of thrombus on the prosthetic mitral valve (opened and closed position)



LA: Left atrium.

Methods

Patient population

We evaluated 12 consecutive intensive care patients with acute thromboembolism [8 female; 50.3 ± 16.0 (35-95) years] including ACS associated with prosthetic heart valve thrombosis ($n=5$), acute PE ($n=5$) and a cute renal embolism ($n=2$, one of patients had prosthetic heart valve) (Table 1). All subjects gave their consent for inclusion in the study. The study was approved by the local ethics committee. Patients with contraindications to thrombolytic treatment were excluded from this study.

Imaging techniques for thrombus

All patients with prosthetic heart valve thrombosis underwent TTE and TEE before and within an hour after the thrombolysis sessions, thrombus was visualized in all patients (Fig. 1).

Pulmonary embolism was documented by the TTE and multi-slice CT (Fig. 2). The right ventricle (RV) was enlarged and paradoxical septal motion was present, indicating RV pressure overload. Doppler examination showed moderate tricuspid regurgitation and pulmonary hypertension (>35 mmHg).

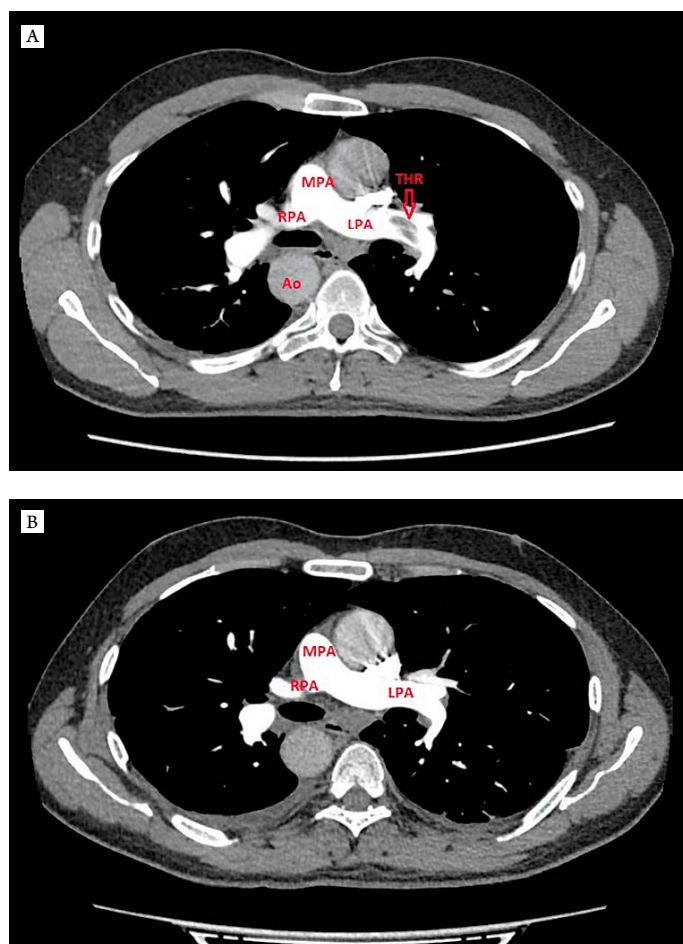
Renal artery Doppler ltrasonography was used to visualize renal artery embolism in two patients and was repeated after thrombolytic therapy.

As TEE findings suggested that catheter intervention would be safe and not causative for thromboembolic compromise, coronary and/or renal angiography was performed in patients with ACS and renal embolism associated with prosthetic heart valve thrombosis. Also renal artery angiography was used in patients with renal embolism without prosthetic heart valve and was repeated after the thrombolytic therapy.

Thrombolytic therapy procedure

While seven patients were prescribed aspirin, 6 patients were using warfarin. A subtherapeutic international nor-

Figure 2. Left pulmonary artery thrombus in the Computed tomography. (A Panel) Axial view: Red arrow representing thrombus. (B Panel) Axial view: Successful lysis of thrombus in the left pulmonary artery is shown in computed tomography



MPA: Mean pulmonary artery, RPA: Right pulmonary artery, LPA: Left pulmonary artery, Ao: Aorta, THR: Thrombus.

malized ratio (INR) (<1.5) was present on admission in six patients with ACS and renal artery embolism associated with prosthetic heart valve thrombosis. 6-h infusion of 25 mg t-PA without a bolus was administered and

Table 1. Patients characteristics and clinics

Age, Sex	PHV	Presentation	Thrombus image in TTE/TEE*, angiography**, CT***	Treatment Episodes	Clinic
35, F	AVR (23 St Jude, bileaflet)	NSTEMI	PHV*, LAD**	2	Chest pain
48, F	AVR (25 Sorin, bileaflet)	NSTEMI	PHV*, LAD**	2	Dyspnoea
58, M	AVR (23 St Jude, bileaflet)	NSTEMI	PHV*, LAD**	2	Chest pain
45, F	MVR (29 St Jude, bileaflet)	NSTEMI	PHV*, LAD**	1	Chest pain
42, F	MVR (27 St Jude, bileaflet)	STEMI	PHV*, LAD**	1	Chest pain, dispnea
48, F	MVR (27 St Jude, bileaflet)	Renal Artery Embolism	Left Renal Artery**	4	Abdominal pain, anuria, vomitting
59, F	-	Renal Artery Embolism	Left Renal Artery**	2	Abdominal pain, nausea, fever
95 F	-	PA Embolism	Main and right PA*	1	Dyspnoea, chest pain, tachycardia
51, M	-	PA Embolism	Main PA*	1	Hipotension, tachypnoe
37 M	-	PA Embolism	Main PA*	1	Dyspnoea, syncope
37, F	-	PA Embolism	Iliac veins and lobar PA***	1	Dyspnoea, hipotension
49, M	-	PA Embolism	Left PA***	2	Dyspnoea, tachycardia

PHV: Prosthetic heart valve, AVR: Aortic prosthetic valve, MVR: Mitral prosthetic valve, TTE: Transthorasic echocardiography, TEE: Transesophageal echocardiography, NSTEMI: Non ST segment elevation myocardial infarction, LAD: Left anterior descending coronary artery, PA: Pulmonary artery, M: Male, F: Female.

repeated once 24 h later if needed (maximum total dose 150 mg) [4].

Criteria for thrombolytic success

For prosthetic heart valves:

- 1) Doppler ultrasonography documentation of the resolution of increased gradient and decreased valve area.
- 2) Reduction by $\geq 75\%$ in major diameter and/or area of the thrombus.
- 3) Clinical improvement of symptoms such as chest pain, dispnea.

Complete success was defined when all 3 criteria were met.

For lung:

- 1) Echocardiography and/or CT documentation of the resolution of thrombus.
- 2) Clinical improvement in symptoms such as dyspnoea, hypotension and tachycardia.

Complete success was defined when all 2 criteria were met.

For kidney:

- 1) Renal artery Doppler ultrasonography and/or renal angiography documentation of the resolution of thrombus.
- 2) Clinical improvement of symptoms such as abdominal pain, anuria and vomitting.

Complete success was defined when all 2 criteria were met.

Patients were followed up in the intensive care unit until thrombolytic success criteria were met. Then, clinical follow ups were performed. If these criteria cannot be met according to the tissue involvement, the repeated dose was initiated. Each patient stayed at the hospital for about a week.

In this study the total number of treatment episodes was 1.66 ± 0.88 (1-4) times. Anticoagulation with intravenous

unfractionated heparin was withheld during thrombolytic agent infusion. Heparin, 70 U/kg bolus and 1.000 U/h infusion with a target activated partial thromboplastin time between 1.5 and 2.5 times the control was started immediately after infusion of the thrombolytic agent. If repeated thrombolytic agent infusion was needed, heparin was withheld until the activated partial thromboplastin time was < 50 s. After thrombolytic success warfarin was restarted while the patient was on intravenous heparin.

Statistical analysis

Statistics were obtained using the ready-to-use software SPSS version 8.0. All the values such as age were expressed as mean $\pm$ standard deviation and median via descriptive statistics. Categorical variables were defined as percentages.

Results

Mean age in our study was 50.3 ± 16.0 years. 4 (33.3%) patients were men. Duration of intensive care unit was (1-7) days (median 2.0) and also duration of clinic was (4-5) days (median 4.5) Six patients had mechanical valves (three – aortic and three – mitral valve prosthesis). The most common valve type was the St. Jude Medical (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota) bileaflet valve. Six patients had ≥ 2 risk factors for atherosclerotic disease such as diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia. Seven patients had atrial fibrillation. The findings of angiography, CT and echocardiography are shown in Table 1. No complication occurred during angiographic procedures.

Thrombolytic therapy was succeeded in all cases without major complication including ischemic stroke, intracranial

hemorrhage, embolism (peripheral and recurrence of coronary artery embolism) and bleeding requiring transfusion. All patients improved clinically after treatment. According to type of disease TTE, renal artery Doppler ultrasonography or CT were repeated after thrombolytic therapy to show signs of improvement. The most frequent in-hospital complication was a gum bleeding without need for transfusion (two patients). If the thrombolytic criteria was not met, the repeated dose was initiated.

Discussion

Thromboembolic events such as ACS associated with prosthetic heart valve thrombosis, PE and renal embolism are rare conditions, although they appear to be a major cause of morbidity and mortality.

Prosthetic heart valve disease, especially aortic valve prostheses then mitral prostheses and ACS consequence of thrombosis are rare but dangerous conditions. The majority of these patients with ACS are present with non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) [10, 11], as in our study. Due to hemodynamic factors which favor diastolic blood flow into the left coronary artery, embolic events generally affect the anterior ventricular wall, as in our study. Optimal management of this condition including systemic thrombolytic therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting, embolectomy and intracoronary thrombolysis, is controversial [12]. In the present study thrombolytic therapy was considered for the management of prosthetic heart valve thrombosis and concurrent ACS because of soft embolic material. While data proposes the administration of 100 mg t-PA with the usual protocol for acute MI [1], due to its risk of complications, we administered low-dose (25 mg), slow-infusion (6 hours) of t-PA, which was shown to be safe and effective by our group including pregnant and elderly patients with prosthetic heart valve thrombosis [4–9]. At the same time this protocol achieves gradual lysis at the lowest effective dose to minimise thromboembolic events and haemorrhagic complications.

Acute PE is a potentially lethal condition and it is frequently seen in critical care and emergency medicine. It most often arises from the deep veins of the lower extremity and pelvic vein thrombi. Thrombus causes abnormalities in hemodynamic conditions and gas exchange including ventilation-to-perfusion mismatch, increases in total dead space, and right-to-left shunting. Acute PE leads to an increase of pulmonary vascular resistance and RV afterload due to pulmonary artery vasoconstriction and hypoxemia. The abrupt increase in RV afterload can cause RV dilatation, RV failure, systemic arterial hypotension and cardiac arrest [13]. Most patients are usually tachycardic, tachypnoeic, hypoxic, and hypotensive. Early diagnosis, especially with TTE and multi-slice CT, and treatment are critical to prevent

recurrence and decrease morbidity and mortality. TTE in intensive care unit may show a thrombus in the right heart chamber and/or main and/or branches of pulmonary artery. Patients with signs of haemodynamic instability or acute RV failure, classified as intermediate or high-risk PE, have poor outcomes, and thrombolytics may be needed to unload the RV. Systemic fibrinolysis with thrombolytics is recommended as standard, first-line treatment in patients with massive acute PE [2]. Although there is no consensus on the thrombolytic therapy protocol, the approved regimen is 100 mg t-PA given during a 2-h infusion [2]. To minimise thromboembolic events and haemorrhagic complications due to high and rapid dose t-PA, we administered low-dose (25 mg) and slow-infusion (6 hours) of t-PA. This treatment regimen may be a reliable choice of treatment in patient with acute PE under the guidance of TTE [14, 15].

Acute thromboembolic occlusion of renal artery is rarely determined in clinical practice. It is generally associated with cardiac diseases and arrhythmias including atrial fibrillation. The most common presentations are the acute onset of flank abdominal pain, nausea, vomiting, anuria and fever. Laboratory findings of acute renal artery embolism may include elevations of white cell count, C-reactive protein, lactic dehydrogenase, and unexplained proteinuria and hematuria. Renal artery Doppler ultrasonography gives important information in the assessment of renal artery occlusion; hence, it is an easily accessible choice of first-line imaging technique at renal artery embolism. The early diagnosis is mostly important to minimize the loss of renal function, since the human kidney tolerates complete ischemia for a few hours [3]. However, there are case reports about recovery of renal function in 24 h after the revascularization [16]. Successful recovery of renal function after a prolonged period of occlusion can be explained by the presence of collateral vessels from lumbar, suprarenal, and ureteral vessels [17]. Although there is no consensus on the therapy of acute renal embolism; thrombolysis, anticoagulation, or embolectomy may be applied. Finally, restoration of renal function may be seen after revascularization by thrombolytic therapy namely by t-PA [18].

Study limitations

Our major limitation is small sample size. Study was nonrandomized and no control groups were applied. Sample size and research methodology does not allow to claim effectiveness of the interventions. Data regarding safety are presented.

Conclusion

In our case series of low-dose (25 mg) and slow infusion (6 hours) of t-PA have been performed successfully. Low-

dose (25 mg) and slow-infusion (6 hours) of t-PA may be a valuable alternative treatment regimen for thromboembolic events including acute coronary syndrome associated with prosthetic heart valve thrombosis, pulmonary embolism and renal embolism in patients within the intensive care unit. Also successful treatment of both prosthetic heart valve thrombosis and coronary artery thromboembolism with low-dose prolonged infusion of t-PA is observed. Safety is

promising, but considering small sample size with different comorbidities; efficacy must be proved with further studies. This method may be a valuable alternative to standard fibrinolytic regimen.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 12/03/20

REFERENCES

1. Rutsch W, Schmutzler H. t-PA in thrombolytic therapy of acute myocardial infarct. *Herz*. 1994;19(6):336–52. PMID: 7843690
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283
3. Koivuvuuta N, Tertti R, Heiro M, Manner I, Metsärinne K. Thromboembolism as a Cause of Renal Artery Occlusion and Acute Kidney Injury: The Recovery of Kidney Function after Two Weeks. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*. 2014;4(1):82–7. DOI: 10.1159/000362538
4. Özkan M, Gündüz S, Biteker M, Astarcioglu MA, Çevik C, Kaynak E et al. Comparison of Different TEE-Guided Thrombolytic Regimens for Prosthetic Valve Thrombosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(2):206–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.10.016
5. Özkan M, Çakal B, Karakoyun S, Gürsoy OM, Çevik C, Kalçık M et al. Thrombolytic Therapy for the Treatment of Prosthetic Heart Valve Thrombosis in Pregnancy With Low-Dose, Slow Infusion of Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation*. 2013;128(5):532–40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001145
6. Gündüz S, Özkan M, Yesin M, Kalçık M, Gürsoy MO, Karakoyun S et al. Prolonged Infusions of Low-Dose Thrombolytics in Elderly Patients With Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(3):241–7. DOI: 10.1177/1076029615609698
7. Yesin M, Kalçık M, Gürsoy MO, Yıldız M, Özkan M. Delineation of a giant thrombus on a prosthetic mitral valve successfully thrombolysed with low dose slow infusion of tissue plasminogen activator. *Koşuyolu Heart Journal*. 2015;18(2):109–10. [Avat: http://www.kosuyoluheartjournal.com/manager/fu_folder/2015-2/2015-18-2-109-110.pdf]. DOI: 10.5578/khj.7158
8. Özkan M, Biteker M, Ekşi Duran N, Yıldız M. Huge Prosthetic Mitral Valve Thrombosis in a Pregnant Woman. *Circulation*. 2009;120(18):e151–2. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873786
9. Aykan AC, Ozkan M, Duran NE, Yildiz M. Acute ST-elevation inferior myocardial infarction in a patient with a non-obstructive mechanical mitral valve thrombosis : case report - online article. *Cardiovascular Journal Of Africa*. 2012;23(9):e7–8. DOI: 10.5830/CVJA-2012-047
10. Iakobishvili Z, Eisen A, Porter A, Cohen N, Abramson E, Mager A et al. Acute coronary syndromes in patients with prosthetic heart valves—a case-series. *Acute Cardiac Care*. 2008;10(3):148–51. DOI: 10.1080/17482940701882233
11. Karakoyun S, Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, Özkan M. A case series of prosthetic heart valve thrombosis-derived coronary embolism. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2014;42(5):467–71. DOI: 10.5543/tkda.2014.05031
12. Tang L, Hu X, Zhou S. Coronary Artery Embolism Causing Acute Myocardial Infarction in Patients with Mechanical Heart Valve Prosthesis: Which is the Optimal Treatment? *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(5):422–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.10.086
13. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation*. 2003;108(22):2726–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097829.89204.0C
14. Yildiz M, Karakoyun S, Acar RD, Ozkan M. Effectiveness of low-dose prolonged infusion of tissue plasminogen activator in a nonagenarian patient with acute pulmonary embolism and main pulmonary artery thrombus: *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24(1):95–6. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328359759c
15. Cagri Aykan A, Boyaci F, Hatem E. Successful treatment of a pulmonary embolism with low dose prolonged infusion of tissue typed plasminogen activator in a 37 year old female in early postoperative period. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 2014;14(4):400–2. DOI: 10.5152/akd.2014.5273
16. Zankl AR, Dengler TJ, Andrassy M, Volz HC, Katus HA, Zeier M. Recovery of renal function after delayed percutaneous dilation of a subtotal in-stent stenosis of the renal artery in a left solitary kidney. *Clinical Kidney Journal*. 2009;2(3):236–8. DOI: 10.1093/ndtplus/sfp012
17. Abrams HL, Cornell SH. Patterns of collateral flow in renal ischemia. *Radiology*. 1965;84:1001–12. DOI: 10.1148/84.6.1001
18. Aykan AÇ, Gürsoy OM, Özkan M, Yldz M, Kahveci G, Uslu Z. Successful treatment of renal artery thromboembolism with low-dose prolonged infusion of tissue-typed plasminogen activator in a patient with mitral mechanical heart valve thrombosis under the guidance of multimodality imaging: *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2012;23(7):663–5. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328355e86d

Чарчян Э. Р., Брешенков Д. Г., Белов Ю. В.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИ-ИНВАЗИВНЫХ КЛАПАНСОХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОРНЕ АОРТЫ: АНАЛИЗ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА «ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИИ»

Цель	Оценка эффективности и безопасности мини-инвазивных клапансохраняющих вмешательств на корне аорты и сравнительный анализ результатов с группой пациентов с вмешательством из полной стернотомии с применением метода подбора контрольной группы посредством «псевдорандомизации» (propensity score matching – PSM).
Материал и методы	С 2016 по 2019 г. выполнено 458 вмешательств на корне аорты, из них 160 (36,6%) с применением мини-стернотомии. В исследование включены 106 пациентов с клапансохраняющей операцией David. С помощью PSM сформированы 2 группы по 30 пациентов: 1-я группа – полной стернотомии (ПС), 2-я группа – J-образной мини-стернотомии (МС). Проведена оценка непосредственных и среднеотдаленных результатов в период $13,8 \pm 10,3$ (1–38 мес (Мин.–Макс.) в группе МС и 42 ± 21 (1–61 мес (Мин.–Макс.) в группе ПС.
Результаты	Статистически значимые различия по летальности, эхокардиографическим параметрам, отсутствию повторных операций и осложнений в послеоперационном периоде не получены. Во 2-й группе отмечено увеличение длительности искусственного кровообращения ($p=0,04$) и периода ишемии миокарда ($p=0,004$). В этой же группе были меньше интраоперационная кровопотеря ($p=0,001$), послеоперационные дренажные потери ($p=0,0001$), время экстубации ($p=0,0001$), длительность пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и отделении реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии ($p=0,005$).
Заключение	Операция David с применением мини-стернотомии является безопасной и эффективной альтернативой традиционному подходу. Данная методика достоверно снижает сроки реабилитации и длительность пребывания больных в стационаре в отсутствие достоверных различий в отдаленном периоде, что свидетельствует о преимуществах методики. Однако несмотря на многообещающие результаты, ретроспективный характер исследования, малая выборка пациентов и короткий срок наблюдения обуславливают необходимость дальнейших исследований.
Ключевые слова	Аневризма корня аорты; расслоение; протезирование аорты; операция David; мини-стернотомия; мини-инвазивная операция; клапансохраняющая операция
Для цитирования	Charchyan E.R., Breshenkov D.G., Belov Yu.V. Results of Minimally Invasive Valve-Sparing Aortic Root Valve Surgery: Propensity Score Matching Analysis. Kardiologiya. 2020;60(7):91–97. [Russian: Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Белов Ю.В. Результаты мини-инвазивных клапансохраняющих вмешательств на корне аорты: анализ с применением метода «псевдорандомизации». Кардиология. 2020;60(7):91–97]
Автор для переписки	Брешенков Денис Геннадьевич. E-mail: denisbreshenkov@gmail.com

На современном этапе развития кардиохирургии миниинвазивный подход получает все большее распространение. Накопленный опыт и результаты крупных рандомизированных исследований показали определенные преимущества мини-доступа над традиционным подходом в виде уменьшения хирургической травмы и связанной с ней кровопотери, снижения интенсивности болевого синдрома и обеспечения быстрой реабилитации пациентов. Современные тенденции мини-инвазивной хирургии полностью охватили клапанную, коронарную области кардиохирургии и постепенно распространяются в реконструктивной хирургии грудной аорты.

Несмотря на появление большого спектра вмешательств на корне аорты, операция протезирования корня аорты и аортального клапана (АК), предложенная

еще Н. Bentall и А. DeBono в 1968 г., остается «золотым стандартом» в хирургии корня аорты [1]. Однако растущий интерес к клапансохраняющим вмешательствам и желание улучшить качество жизни пациента после операции активно набирают обороты. Самой известной и имеющей наиболее отдаленные 25-летние результаты является операция David, предложенная автором в 1992 г. [2]. Несмотря на кажущуюся простоту и освоенность методики, данное вмешательство является технически сложным и требующим достаточного опыта хирургической бригады [3]. Необходимо также отметить, что непосредственное техническое исполнение, экспозиция в ране и прецизионность выполнения напрямую влияют на непосредственные и отдаленные результаты и функцию АК, и это не позволяет выполнять данное вмешатель-

ство в отсутствие соответствующего опыта и условий. Именно поэтому основной целью данной работы являются не только сравнительный анализ результатов с группой пациентов с вмешательством из полной стернотомии с применением методики «псевдорандомизации» (propensity score matching – PSM), но и оценка безопасности и эффективности мини-инвазивных клапансохраняющих вмешательств на корне аорты на примере данных госпитального и среднеотдаленного периода.

Материал и методы

В период с 2016 по 2019 г., когда в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского была начата программа малоинвазивной хирургии грудной аорты [4], выполнено более 450 вмешательств на восходящем отделе аорты (ВоА) и дуге аорты. Из них в 106 случаях пациентам с аневризмой корня аорты в сочетании с/или без аортальной недостаточности (АН) была выполнена клапансохраняющая реимплантация собственного АК в сосудистый протез по оригинальной методике David и ее модификации [5] с использованием во всех случаях тепловой кровяной кардиopleгии [6]. Из мини-доступа было выполнено 35 (33%) вмешательств. Вмешательства на дуге аорты выполнялись в условиях антеградной перфузии головного мозга, гипотермии и циркуляторного ареста [7]. Критериями включения в исследование являлись: патология корня и восходящего отдела аорты, первичное плановое вмешательство в объеме операции операции David, возраст ≤ 75 . Критериями исключения являлись повтор-

ные вмешательства, острое расслоение аорты, комплексные вмешательства на дуге аорты с/или без многоклапанной коррекцией в анамнезе. Для сравнительного анализа ретроспективно из общей когорты пациентов были сформированы группы полной стернотомии (ПС; $n=61$) и мини-стернотомии (МС; $n=30$). Средний возраст пациентов в группе МС составил $44,4 \pm 15$ лет, в группе ПС – $51,5 \pm 9,8$ года. Кроме того, в группе МС отсутствовали пациенты с расслоением аорты I типа по DeBakey, тогда как в группе ПС наблюдалось 19,6% пациентов с данной патологией. При оценке предоперационных характеристик группы достоверно различались по многим параметрам: возрасту ($p=0,0074$), наличию хронической обструктивной болезни легких ($p=0,0455$), хронической сердечной недостаточности ($p=0,0455$), хронической болезни почек ($p=0,047$), фракции выброса левого желудочка ($p=0,0007$), расслоениям аорты I типа по DeBakey ($p=0,0073$) (табл. 1).

С целью исключения влияния на результат анализа различия предоперационных характеристик в группах был проведен анализ с применением метода «псевдорандомизации» между группами с использованием метода поиска «ближайшего соседа» в отношении подбора пар 1:1 (рис. 1). После псевдорандомизации было определено 30 достоверно сопоставимых по предоперационным параметрам пар из каждой группы (см. табл. 1).

Показания к операции David устанавливали всем пациентам с недостаточностью АК, без выраженного фиброза или кальциноза створок АК, с аннулоаортальной эктази-

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов, включенных в анализ ($n=91$) до и после псевдорандомизации ($n=60$)

Показатель	Группы до «псевдорандомизации» ($n=91$)			Группы после «псевдорандомизации» ($n=60$)		
	МС (%) ($n=30$)	ПС (%) ($n=61$)	P	МС (%) ($n=30$)	ПС (%) ($n=30$)	P
Возраст, годы	$44,4 \pm 15$	$51,5 \pm 9,8$	0,007	$44,4 \pm 14,5$	$48,6 \pm 15,8$	0,224
Пол, мужской	24 (80)	45 (73)	0,608	24 (80)	25 (83)	1,000
ИМТ, кг/м ²	$28,5 \pm 5$	$26,7 \pm 9$	0,311	$28,5 \pm 5$	$25,6 \pm 5,1$	0,068
Курение	16 (53)	41 (67)	0,63	16 (53)	12 (57,1)	0,356
Бикуспидальный Аок	3 (10)	5 (8,1)	1,000	3 (10)	3 (10)	1,000
ХОБЛ	4 (13)	21 (34)	0,046	4 (13)	7 (23)	0,506
ФВ ЛЖ, %	58 ± 6	51 ± 20	0,001	58 ± 6	61 ± 7	0,079
ХСН III–IV ФК	4 (13)	21 (34)	0,046	4 (13)	9 (30)	0,209
ФП	2 (6,6)	12 (19,6)	0,1315	2 (6,6)	3 (10)	1,000
Сахарный диабет	1 (3,3)	8 (13,1)	0,2622	1 (3,3)	2 (6,6)	1,000
ХБП >II стадии	2 (6,6)	15 (24)	0,047	2 (6,6)	4 (13)	0,6707
Пролапс створок	6 (20)	16 (26)	0,6082	6 (20)	4 (13)	0,7306
Расслоение аорты I типа	0	12 (19,6)	0,0073	0	2 (6,6)	0,4915
Аневризма корня и/или ВоА	30 (100)	49 (80)	0,0073	30 (100)	28 (93)	1,000
Синдром Марфана	5 (17)	15 (24,5)	0,4348	5 (17)	7 (23)	1,000
МН >2	3 (9,9)	6 (9,8)	1,000	3 (9,9)	2 (6,6)	1,0000

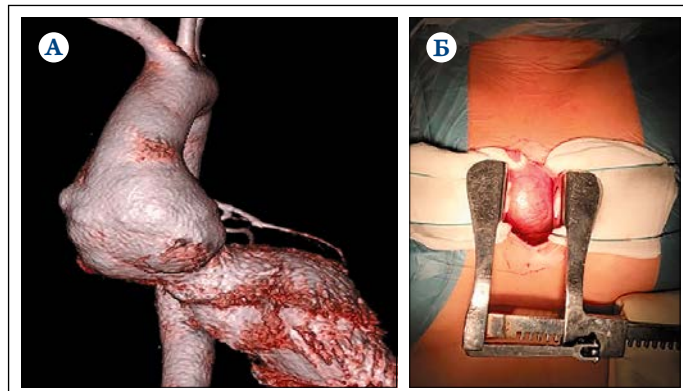
Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абс. (%) или среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$).

МС – мини-стернотомия; ПС – полная стернотомия; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; МН – митральная недостаточность.

Рисунок 1. Дизайн сравнительного анализа с применением метода «псевдорандомизации» (propensity score matching) между группами полной и мини-стернотомии с использованием метода поиска «ближайшего соседа» в отношении подбора пар 1:1



Рисунок 2. Вид исходной патологии – аневризма корня и восходящего отдела аорты



А – 3D-мультиспиральная компьютерная томограмма с реконструкцией аневризмы корня и восходящего отдела аорты;
Б – интраоперационный вид аневризмы из мини-стернотомии.

ей и аневризмой или расширением корня и ВоА (рис. 2), а также пациентам с расслоением корня аорты при невозможности выполнения частичной пластики корня аорты. Окончательное решение о выборе вмешательства принимали после обязательной интраоперационной оценки

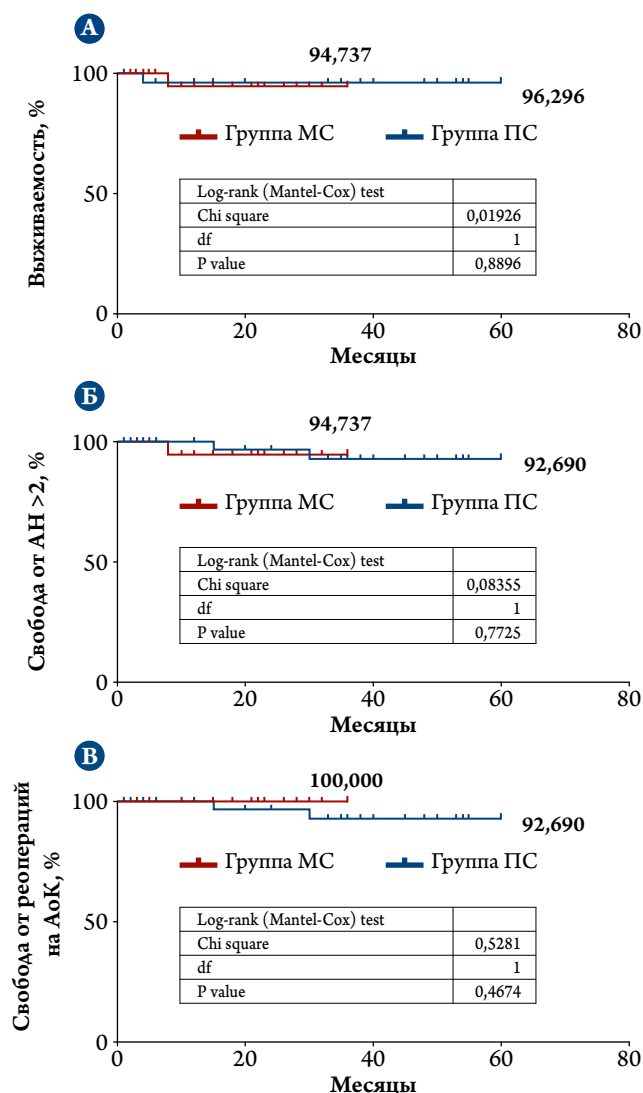
Таблица 2. Периоперационные параметры и ранние послеоперационные результаты

Показатель	Группы до «псевдорандомизации» (n=91)			Группы после «псевдорандомизации» (n=60)		
	МС (%) (n=30)	ПС (%) (n=61)	P	МС (%) (n=30)	ПС (%) (n=30)	P
Сочетанные вмешательства						
Протезирование «полудуги» аорты	1 (3,3)	5 (8,1)	0,6594	1 (3,3)	2 (6,6)	1,0000
Протезирование всей дуги аорты	2 (6,6)	14 (22,9)	0,0470	2 (6,6)	3 (9,9)	1,0000
АКШ	0	8 (13)	0,0490	0	3 (9,9)	0,2373
Пластика МК	3 (9,9)	6 (9,8)	1,000	3 (9,9)	2 (6,6)	1,0000
Интраоперационные параметры						
Длительность ИК, мин	147±14	154±23	0,8884	147±14	134±31	0,0444
Зажим на аорте, мин	130±17	116±24	0,0364	130±17	115±21	0,0035
Кровопотеря, мл	710±171	1158±189	0,0001	710±171	1065±288	0,001
Отделяемое по дренажам (2 дня), мл	317±101	689±56	0,0001	317±101	647±300	0,0001
Ранние послеоперационные результаты						
Время ИВА после операции, ч	5±1,9	9,2±1,3	0,0001	5±1,9	11,3±1,5	0,0001
ИВА после операции более 48 ч	1 (3,3)	6 (9,8)	0,4185	1 (3,3)	4 (13)	0,353
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	1,2±0,4	2,6±1,1	0,0001	1,2±0,4	1,9±0,9	0,0003
Койко-день, проведенный в стационаре, дни	8±2,6	13±2,5	0,0001	8±2,6	10,8±4,5	0,005
Смерть	1 (3,3)	1 (1,6)	1,0000	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
АН > 2-й степени	1 (3,3)	1 (1,6)	1,0000	1 (3,3)	0	1,0000
Неврологические осложнения	1 (3,3)	2 (3,2)	1,0000	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Тампонада	2 (6,6)	3 (4,8)	1,0000	2 (6,6)	1 (3,3)	1,000
Сепсис	1 (3,3)	1 (1,6)	1,0000	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Резексплорация по поводу кровотечения	0	4 (5,4)	0,3042	0	2 (6,6)	0,4915
Дыхательная недостаточность	1 (3,3)	6 (9,8)	0,4185	1 (3,3)	6 (9,8)	0,1028
Глубокая раневая инфекция	2 (6,6)	1 (1,6)	0,2518	2 (6,6)	1 (3,3)	1,000

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего и его стандартного отклонения (M±SD).

МС – мини-стернотомия; ПС – полная стернотомия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МК – митральный клапан; ИК – искусственное кровообращение; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВА – искусственная вентиляция легких; АН – аортальная недостаточность.

Рисунок 3. Среднеотдаленная выживаемость (А) пациентов, а также отсутствие аортальной недостаточности >2-й степени (Б) и необходимости в повторных вмешательствах (В) в среднем периоде наблюдения $13,8 \pm 10,3$ (1–38 мес) и 42 ± 21 (1–61 мес) в группах МС и ПС соответственно



Log-rank (Mantel-Cox) test – логарифмический ранговый критерий Мантеля-Кокса, который используется для сравнения двух кривых выживаемости; Chi-square – хи-квадрат критерий; df – количество степеней свободы; P value – р-критерий.

функции АК с помощью чреспищеводной эхокардиографии и непосредственно визуальной оценки во время ревизии АК [8, 9]. Решение о выполнении миниинвазивного вмешательства принималось на предоперационном этапе после анализа данных мультиспиральной компьютерной томографии аорты грудного и брюшного отделов, а также поражения подвздошно-бедренного сегмента для оценки возможности бедренной канюляции и технической возможности выполнения МС. У пациентов, которым требуется выполнение сочетанной реваскуляризации миокарда и ритм-конвертирующих вмешательств, методом выбора являлась полная продольная стернотомия.

В среднеотдаленном периоде проведен анализ выживаемости, свободы от реопераций на АК, а также свободы от рецидива выраженной АН >2 ст. Среднее время наблюдения в группах МС и ПС составило $13,8 \pm 10,3$ (1–38 мес (Мин.–Макс.) и 42 ± 21 (1–61 мес (Мин.–Макс.) соответственно.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения. Информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании было получено.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 23.0, GraphPad Prism 7.00. Количественные переменные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные переменные – в виде числовых значений с процентной долей от общего числа. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, для сравнения количественных переменных – критерий t Стьюдента. С целью увеличения достоверности полученных результатов был проведен анализ с применением метода «псевдорандомизации» между группами с использованием метода поиска «ближайшего соседа» в отношении подбора пар 1:1 с учетом предоперационных параметров, представленных в табл. 1. Оценка выживаемости, отсутствия повторных вмешательств и выраженной АН проведена с помощью метода Каплана–Мейера.

Результаты

Периоперационные параметры и непосредственные результаты в исследуемых группах представлены в табл. 2.

В зависимости от характера сочетанных вмешательств группы достоверно не различались по числу вмешательств по типу «полудуги», а также реконструктивных вмешательств на митральном клапане. Следует также отметить, что в группе ПС до псевдорандомизации достоверно в большем числе случаев выполнялись сочетанная полная замена дуги аорты (2 (6,6%) против 14 (22,9%); $p=0,047$) и реваскуляризация миокарда (0 (0%) против 8 (13%); $p=0,049$). Однако после ее проведения данные различия в группах были нивелированы ($p=1,000$).

В группе МС после проведения «псевдорандомизации» отмечается достоверное увеличение интраоперационных показателей: длительности искусственного кровообращения (ИК) (147 ± 14 мин против 134 ± 31 мин; $p=0,0444$) и пережатия аорты (130 ± 17 мин против 115 ± 21 мин; $p=0,0035$). Однако следует отметить, что такие показатели, как интраоперационная кровопотеря (710 ± 171 мл против 1065 ± 288 мл; $p=0,001$), послеоперационные дренажные потери за 2 сут. (317 ± 101 мл против 647 ± 300 мл; $p=0,001$), время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после операции ($5 \pm 1,9$ ч vs. $9,2 \pm 1,3$ ч;

$p=0,0001$), длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ ($1,2 \pm 0,4$ дня против $1,9 \pm 0,9$ дня; $p=0,003$) и стационаре ($8 \pm 2,6$ дня против $10,8 \pm 4,5$ дня; $p=0,005$) при мини-инвазивном подходе имели достоверные преимущества.

Интраоперационная конверсия в группе МС потребовалась у одного (3,3%) пациента ввиду необходимости экстренной реваскуляризации миокарда. Летальность в обеих группах была вызвана развитием инфекции протеза, сепсиса и полиорганной недостаточности и составила 3,3% ($p=1,000$). Группы достоверно не различались по количеству послеоперационных кровотечений, требовавших повторной ревизии раны ($p=0,4915$), частоте развития глубокой стеральной инфекции ($p=1,000$), гематомы (печени) ($p=1,000$) и дыхательной недостаточности ($p=0,1028$).

Среднеотдаленные результаты

Среднее время наблюдения в группах МС и ПС составило $13,8 \pm 10,3$ (1–38 мес) и 42 ± 21 (1–61 мес) мес соответственно. Среднеотдаленная выживаемость в обеих группах достоверно не различалась и составила 94,7% против 96,3% ($p=0,89$) в группах МС и ПС соответственно (рис. 3, А).

Оба летальных исхода в группе ПС и МС произошли в период пребывания больных в стационаре через 3 и 8 мес соответственно на фоне развития инфекции протеза и описаны выше.

АН >2-й степени в отдаленном периоде наблюдалась у одного (3,3%) пациента через 8 мес в группе МС на фоне инфекционного эндокардита с поражением аортального и митрального клапанов. В группе ПС умеренная АН имела в 2 (6,6%) случаях. Число случаев отсутствия АН >2-й степени достоверно не различалось и составило 94,7 и 92,7% ($p=0,77$) в группах МС и ПС соответственно (рис. 3, Б). В группе МС отсутствовали случаи повторных вмешательств на АК, тогда как в группе ПС повторные операции потребовались в 2 случаях ввиду прогрессирования аннулоаортальной эктазии и пролапса створок клапана через 15 и 30 мес. Повторные вмешательства не потребовались в 100 и 92,7% случаев в группах МС и ПС ($p=0,467$) соответственно (рис. 3, В).

Обсуждение

На современном этапе развития кардиохирургии мы наблюдаем «сдвиг парадигмы» в подходе к лечению больных с тяжелой патологией грудной аорты. Если на этапе становления данной хирургии в приоритете было спасение жизни пациента, то в настоящее время по достижении оптимальных результатов и накоплении достаточного опыта на первое место выходят улучшение качества жизни и снижение хирургической травмы у пациентов.

Так, операция Bentall-DeBono, предложенная более 50 лет назад, до сих пор считается «золотым стандартом» в хирургии корня и ВоА ввиду своих стабильных отдаленных результатов [10]. Несмотря на это, в последние два десятилетия с появлением клапансохраняющих вмешательств частота их применения растет. Стремление улучшить качество жизни пациента и исключить осложнения, связанные с терапией варфарином, подтверждается отдаленными результатами 20-летних наблюдений, отражающих определенные преимущества операции David [11].

Снижение хирургической травмы – еще одно направление улучшения результатов хирургии грудной аорты. По сравнению с традиционным подходом применение малоинвазивного подхода обеспечивает пациенту определенные преимущества: снижение кровопотери, интенсивности и длительности болевого синдрома, продолжительности реабилитации и быстрый возврат к работе [4, 8, 12, 13]. Однако операция David является технически сложной для выполнения, и непосредственный, а главное, отдаленный результат функции АК напрямую зависит от качества ее выполнения, что не позволяет говорить о рутинном выполнении ее из мини-доступа ввиду ограниченного операционного поля и плохой экспозиции. При внедрении малоинвазивного подхода при операции David в нашей клинике было выполнено достаточное количество традиционных вмешательств на корне и ВоА, в том числе операций David (более 100), что, по нашему мнению, позволило нивелировать влияние кривой обучаемости на результат и получить сопоставимые преимущества с группой ПС. Кроме того, с целью оценки безопасности и эффективности методики и для определения преимуществ перед традиционным подходом нами был проведен анализ с применением метода «псевдорандомизации». Пошаговый подход позволил обеспечить в группах МС и ПС сопоставимые уровни летальности (3,3% против 3,3%; $p=1,000$), частоты развития неврологических осложнений (3,3% против 3,3%; $p=1,000$), реэксплораций по поводу кровотечений (0 против 6,6%; $p=0,4915$). В группе МС лишь в одном (3,3%) случае потребовалась экстренная конверсия в ПС ввиду необходимости реваскуляризации миокарда, что сопоставимо с данными литературы [14]. Подобные результаты свидетельствуют о безопасности малоинвазивного подхода, что также обусловлено постепенным пошаговым внедрением такого подхода после получения достаточного опыта хирургической бригадой.

Еще одним важным фактом является то, что, по нашим данным, вмешательство из мини-доступа достоверно увеличивает длительность ИК (147 ± 14 мин против 134 ± 31 мин; $p=0,0444$) и пережатия аорты (130 ± 17 мин против 115 ± 21 мин; $p=0,0035$) в группе МС. Это может быть связано в первую очередь не толь-

ко с влиянием ограниченной экспозиции, но и с тем, что часть манипуляций в ране (наложение зажима и постановка дренажа левого желудочка при крупных аневризмах, дренирование полости перикарда, подшивание электродов для наружной электрокардиостимуляции и др.) выполняется до снятия зажима с аорты во время ИК). Однако в последних работах показано достоверное снижение времени интраоперационных показателей с накоплением опыта и числа вмешательств [8, 14, 15]. Это можно связать также с влиянием кривой обучения, что было показано и в наших предыдущих работах [4]. В течение трехлетнего периода выполнения малоинвазивных вмешательств на корне аорты и ВоА в нашем центре удалось уменьшить длительность ИК ($147 \pm 8,7$ мин против $141 \pm 3,6$ мин; $p=0,581$), пережатия аорты ($128 \pm 6,4$ мин против $118 \pm 3,6$ мин; $p=0,155$), интраоперационную кровопотерю (750 ± 150 мл против 660 ± 177 мл; $p=0,007$) и время операции «кожный разрез – кожный шов» ($5,15 \pm 2,97$ мин против $4,27 \pm 0,5$ мин; $p=0,5$) при операции David.

При оценке преимуществ мини-стернотомного доступа в сравнении с традиционным подходом в исследовании стоит выделить достоверное снижение кровопотери, дренажные потери, времени ИВА после операции, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре ($p < 0,05$).

В отдаленном периоде частота отсутствия выраженной АН >2 -й степени и повторных вмешательств в группах МС и ПС составила 94,7 и 100% соответственно ($p>0,05$). Сопоставимой также была отдаленная выживаемость (94,7% против 96,3%; $p=0,89$), которая также не отличалась от данных аналогичных исследований мини-инвазивных операций David [14–16]. Полученные результаты также свидетельствуют о безопасности малоинвазивного подхода.

Несмотря на это, необходимо также учитывать определенные ограничения данного исследования: различия в продолжительности наблюдения в группах ($13,8 \pm 10,3$ мес в группе МС и 42 ± 21 мес в группе ПС)), а также ретроспективный характер данных группы ПС. Возможно, представленные различия и преимущества в группах могут быть влиянием кривой обучения выполнения операции David, так как первые вмешательства в группе ПС, включенные в исследование, были выполнены в 2014 г., тогда как в группе МС – в 2016 г. Возможно, в будущем для получения более достоверных преимуществ и недостатков мини-инвазивных клапансохраняющих вмешательств необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Заключение

Операция David с применением мини-стернотомии – безопасная и эффективная методика с низкими летальностью и частотой развития осложнений и может выполняться рутинно в клинике с большим опытом традиционных вмешательств. Наш опыт показал, что по сравнению с традиционным малоинвазивный подход ассоциирован с достоверным увеличением длительности искусственного кровообращения, ишемии миокарда и снижением кровопотери, потери по дренажам, времени ИВА после операции, продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре ($p < 0,05$). Однако в будущем для получения более достоверных преимуществ и недостатков мини-инвазивных клапансохраняющих вмешательств необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.03.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bental H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968;23(4):338–9. DOI: 10.1136/thx.23.4.338
2. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1992;103(4):617–22. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)34942-6
3. Uspensky V.E., Sukhova I.V., Malev E.G., Najmushin A.V., Gordeev M.G. Improvement of the technique of aortic root replacement with aortic valve sparing: immediate and long-term results. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2010;169(1):108–12. [Russian: Успенский В.Е., Сухова И.В., Малев Э.Г., Наймушин А.В., Гордеев М.Г. Улучшение методики протезирования корня аорты с сохранением аортального клапана: непосредственные и отдаленные результаты. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010;169(1):108-12]
4. Charchyan E.R., Breshenkov D.G., Belov Yu.V. Minimally invasive approach in thoracic aortic surgery: a single center experience. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(6):522–35. [Russian: Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Белов Ю.В. Миниинвазивный подход в хирургии грудной аорты: опыт одного центра. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(6):522-35]. DOI: 10.17116/kardio201912061522
5. Charchyan E.R., Belov Yu.V., Skvortsov A.A., Slagaev G.I., Shvedov P.N. Choosing aortic valve plasty for aortic root/ascending aorta repair. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(2):26–34. [Russian: Чарчян Э.Р., Белов Ю.В., Скворцов А.А., Салагаев Г.И., Шведов П.Н. Выбор метода пластики аортального клапана в хирургии корня и восходящей аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(2):26-34]. DOI: 10.21688/1681-3472-2016-2-26-34
6. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995;59(2):398–402. DOI: 10.1016/0003-4975(94)00843-V
7. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Ponomarenko I.V., Miroshnichenko A.G., Gorokhov A.S., Kuznetsov M.S. et al. The new technique of unilateral antegrade cerebral perfusion during aortic arch surgery. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(1):30–4. [Russian: Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Пonomarenko И.В., Мирошникo А.Г., Горoкхов А.С., Кузнетсов М.С. и др. Новая техника односторонней антеградной церебральной перфузии во время операции на дуге аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(1):30-4. DOI: 10.17116/kardio201508010304]

- sian: Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Пономаренко И.В., Мирошниченко А.Г., Горохов А.С., Кузнецов М.С. и др. Антеградная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях на дуге аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(1):30-4]
8. Shrestha M, Krueger H, Umminger J, Koigeldiyev N, Beckmann E, Haverich A et al. Minimally invasive valve sparing aortic root replacement (David procedure) is safe. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015;4(2):148–53. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.04
9. Boodhwani M, El Khoury G, de Kerchove L. Graft sizing for aortic valve sparing surgery. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(1):140–3. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.01.13
10. Joo H-C, Chang B-C, Youn Y-N, Yoo K-J, Lee S. Clinical Experience with the Bentall Procedure: 28 Years. *Yonsei Medical Journal*. 2012;53(5):915–23. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.5.915
11. David TE. Aortic valve sparing operations: outcomes at 20 years. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(1):24–9. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.15
12. Bakir I, Casselman FP, Wellens F, Jeanmart H, De Geest R, Degrieck I et al. Minimally Invasive Versus Standard Approach Aortic Valve Replacement: A Study in 506 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81(5):1599–604. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.011
13. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One Thousand Minimally Invasive Valve Operations: Early and Late Results. *Annals of Surgery*. 2004;240(3):529–34. DOI: 10.1097/01.sla.0000137141.55267.47
14. Monsefi N, Risteski P, Miskovic A, Zierer A, Moritz A. Propensity-matched comparison between minimally invasive and conventional sternotomy in aortic valve resuspension. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(6):1258–63. DOI: 10.1093/ejcts/ezx489
15. Harky A, Al-Adhami A, Chan JSK, Wong CHM, Bashir M. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Root Replacement – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(12):1841–51. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.10.023
16. Leontyev S, Trommer C, Subramanian S, Lehmann S, Dmitrieva Y, Misfeld M et al. The outcome after aortic valve-sparing (David) operation in 179 patients: a single-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;42(2):261–7. DOI: 10.1093/ejcts/ezs011

Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В., Просвирнин А. В., Капелько В. И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ, МИТОХОНДРИАЛЬНЫМ АНТИОКСИДАНТОМ ПЛАСТОМИТИНОМ

Цель	Попытка предотвратить развитие диастолической дисфункции (ДД) с помощью митохондриального антиоксиданта пластомитина на модели развития кардиомиопатии, вызванной доксорубицином. ДД – одна из форм хронической сердечной недостаточности. В связи с ростом числа больных с таким состоянием и отсутствием эффективной терапии разработка средств для коррекции ДД является актуальной задачей.
Материал и методы	Кардиомиопатию у 17 крыс вызывали введением доксорубицина подкожно в дозе 2 мг/кг/нед 2 раза. Другой группе (n=17), также получавшей доксорубицин, ежедневно вводили пластомитин в дозе 0,32 мг/кг подкожно. Функцию левого желудочка оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации сердца с одновременной регистрацией давления и объема.
Результаты	По данным ЭхоКГ, фракция выброса в экспериментальных группах не изменялась. Катетеризация сердца выявила нарушение как сократимости, так и расслабимости миокарда только в группе доксорубицина.
Заключение	Курсовое применение пластомитина в сочетании с доксорубицином способно поддерживать нормальный уровень сократительной функции сердца и тем самым предотвратить известное токсическое действие доксорубицина на миокард.
Ключевые слова	Доксорубицин; сердечная недостаточность; пластомитин; диастолическая дисфункция; левый желудочек; объем, давление
Для цитирования	Lakomkin V. L., Abramov A. A., Lukoshkova E. V., Prosvirnin A. V., Kapelko V. I. Prevention of Diastolic Dysfunction Caused by Doxorubicin by Mitochondrial Antioxidant Plastomitin. Kardiologia. 2020;60(7):98–102. [Russian: Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В., Просвирнин А. В., Капелько В. И. Предотвращение диастолической дисфункции, вызываемой доксорубицином, митохондриальным антиоксидантом пластомитином. Кардиология. 2020;60(7):98–102]
Автор для переписки	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Диастолическая дисфункция (ДД) – одна из форм хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на менее выраженную степень, ее прогноз примерно такой же, как при систолической дисфункции со снижением фракции выброса, к тому же ее доля среди больных ХСН начинает превалировать [1]. Положение осложняется отсутствием эффективной терапии. В связи с этим перспективным является стремление предотвратить развитие ХСН и, в частности, ДД в начальном периоде возникновения кардиомиопатии.

Применение доксорубицина в качестве антиопухолевого препарата нередко сопровождается развитием кардиомиопатии. Обязательным компонентом патогенеза этой кардиомиопатии является окислительный стресс [2, 3]. Известно, что кардиомиопатия, вызываемая доксорубицином, характеризуется нарушением функции митохондрий, что проявляется, в частности, снижением уровня важнейшего участника электронно-транспортной цепи – коэнзима Q_{10} – в миокарде больных с систолической дисфункцией, и его назначение улучшает симптоматику [4]. Примененный в нашей работе комплекс пластохино-

на с трифенилфосфонием (препарат SkQ1, пластомитин) в ряде работ показал значительное преимущество перед коэнзимом Q_{10} [5].

В нашей недавней работе [6] было показано, что использование пластомитина успешно предотвратило развитие систолической дисфункции сердца, возникавшей через 8 нед после начала 4-недельного применения доксорубицина. В данной работе была поставлена задача – выяснить, способен ли пластомитин предотвратить развитие ДД сердца, возникающей в большинстве опытов после 2-недельного применения доксорубицина.

Материал и методы

В работе использованы крысы-самцы стока Wistar массой 320–380 г. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2000) и Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (1985). Одной группе животных (n=17) вводили подкожно доксорубицин 2 мг/кг еженедельно дважды, а другой (n=17) наряду с доксорубицином также подкожно вводили препа-

рат пластомитин (SkQ1 в 50% водном пропиленгликоле, 0,32 мг/кг ежедневно), любезно предоставленный НИИ митохондриологии МГУ им. М. В. Ломоносова. Контрольной группе (n=15) вводили изотонический раствор натрия хлорида. Предварительно, а также через 2 нед всем животным была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). В данной работе для физиологического исследования использовали примерно 50% крыс, другие 50% были предназначены для биохимических исследований.

Катетеризация левого желудочка (ЛЖ) с применением Р-V-катетера была выполнена по методике, подробно изложенной ранее [6]. Измерение параметров в исходном состоянии осуществляли с многократной (от 10 до 40 раз) записью параметров, на основании которых программа автоматически вычисляла средние величины параметров, характеризующих функцию сердца. Для изучения растяжимости миокарда после записи исходных параметров приток к правому желудочку ограничивали посредством сужения нижней полой вены. Это позволяло получать ряд сердечных циклов с постепенным снижением наполнения ЛЖ.

Для статистической обработки полученных данных использовали вычислительные алгоритмы, предоставляемые программой GraphPad Prism (версия 8.4.0). Статистический пакет этой программы позволяет эффективно анализировать результаты множественных сравнений,

выполняя как дисперсионный анализ (ANOVA) – применяли F-тест и тест Брауна-Форсайта, так и оценку достоверности различий средних значений измеряемых параметров, в том числе с учетом множественности сравнений. Результаты представлены как $M \pm SEM$ (среднее значение и его стандартная ошибка). Для сравнения параметров по всем трем группам опытов использовали Т3 тест Даннетта. Нормальность распределения значений измерявшихся параметров подтверждена результатами применения тестов Холмогорова–Смирнова и Агостино–Пирсона.

Результаты

У всех крыс через 2 нед от начала опыта результаты ЭхоКГ оказались сопоставимыми во всех группах (табл. 1). Отмечено лишь достоверное уменьшение конечного диастолического размера ЛЖ в группе доксорубина и заметное увеличение E/a , отражающего скорость раннего наполнения ЛЖ, в группе доксорубина + пластомитин по сравнению с обеими группами сравнения.

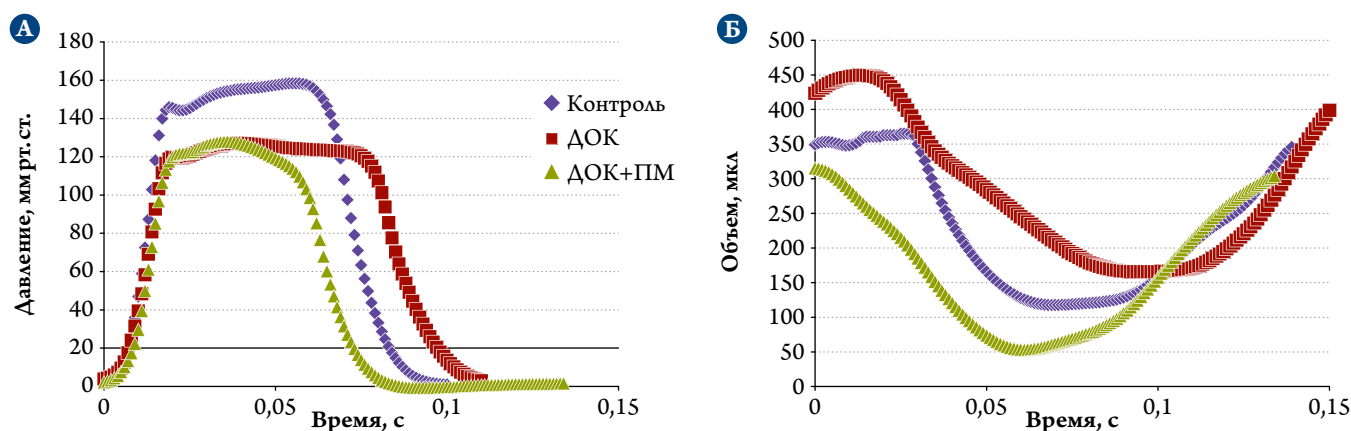
Динамика давления в ЛЖ в сердцах крыс, получавших доксорубин и пластомитин, отличалась от таковой в группе доксорубина. Наибольшее систолическое давление в ЛЖ выявлено в контрольном опыте, в двух других группах оно ниже (рис. 1, А). Однако между последни-

Таблица 1. Эхокардиографические показатели функции сердца крыс через 2 нед от начала введения доксорубина

Показатель	Контроль	Доксорубин	Доксорубин + пластомитин
Число крыс	15	17	17
Масса крыс, г	380±12	364±14	374±8
Частота сокращений сердца, уд/мин	371±3	366±2	371±2
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	7,1±0,1	6,5±0,2*	6,9±0,1
Фракция укорочения ЛЖ, %	48±2	48±2	45±1
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	0,41±0,02	0,37±0,01	0,38±0,01
Фракция выброса ЛЖ, %	74±2	73±2	70±1
E/a	2,16±0,08	2,14±0,09	2,76±0,17**

Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению * – с контролем, # – с группой доксорубина. ЛЖ – левый желудочек.

Рисунок 1. Динамика изменения систолического давления (А) и объема (Б) левого желудочка сердца крыс в контроле, через 2 нед после введения доксорубина (ДОК) и доксорубина с пластомитином (ДОК+ПМ)



Обозначения групп на частях рисунка А и Б идентичны.

Таблица 2. Гемодинамические показатели насосной функции сердца крыс после 2 инъекций доксорубина

Показатель	Контроль	Доксорубин	Доксорубин + пластомитин
Число опытов	7	7	7
Минутный объем сердца, мл/мин	118±9	105±10	102±8
Частота сокращений сердца, уд/мин	430±9	412±12	395±15
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	0,41±0,03	0,47±0,02	0,42±0,03
Работа сердца (мм рт. ст. х мл)	37,3±2,6	30,4±2,9	32,8±2,7
Максимальная скорость выброса, мл/с	15,5±2,7	9,3±1,4	12,2±2,1
Фракция выброса, %	63±2	57±4	64±4
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	10,5±2,8	10,2±1,0	11,4±1,7
Упругость артерий Еа, мм рт. ст./мкл	0,54±0,04	0,48±0,04	0,51±0,03

Таблица 3. Показатели сократительной функции сердца крыс после 2 инъекций доксорубина или доксорубина с пластомитином

Показатель	Контроль	Доксорубин	Доксорубин + пластомитин
Число опытов	7	7	7
Систолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	142±7	120±4*	134±5
Максимальная скорость развития давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	15190±1353	9690±755**	11900±1144
Индекс сократимости, с ⁻¹	147±8	113±5**	131±8
Максимальная скорость снижения давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	12240±870	6950±541***	10480±1005#
Индекс расслабления, с ⁻¹	84±6	56±5**	77±5#
Константа скорости расслабления, с ⁻¹	125±5	89±3***	114±5##
Диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	1,1±0,3	3,2±1,1	0,3±0,4
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	4,9±0,7	7,2±2,0	3,1±0,7

Различия достоверны: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ по сравнению с контролем;
– $p<0,05$, ## – $p<0,01$ по сравнению с группой доксорубина; ЛЖ – левый желудочек.

ми видна существенная разница по длительности фазы систолы, которая в группе доксорубина оказалась гораздо больше, в то время как в опыте из группы доксорубин + пластомитин она была короче даже по сравнению с контролем. Динамика объема ЛЖ в тех же опытах представлена на рис. 1, Б. Опыт из группы доксорубина заметно отличался от контроля сниженной скоростью выброса, тогда как скорость наполнения была примерно одинаковой.

В среднем применение доксорубина и доксорубина + пластомитина не привело к значительным нарушениям гемодинамики (табл. 2), но в группе доксорубина отмечена тенденция к увеличению диастолического объема, снижению фракции выброса ЛЖ, работы сердца и скорости сердечного выброса. Эти изменения были гораздо менее выражены в группе доксорубин + пластомитин.

При этом измерение показателей сократительной функции ЛЖ позволило выявить в группе доксорубина явные изменения сократимости и расслабимости миокарда (табл. 3). Максимальная скорость развития давления в ЛЖ была снижена на 36%, а индекс сократимости – на 23%. Еще в большей степени – на 39–43% были снижены показатели расслабимости миокарда. Имелась явная тенденция к повышению диастолического давления в ЛЖ. Таким образом, в данной группе наблюдали признаки ДД.

В группе доксорубин + пластомитин показатели сократимости и расслабимости миокарда были явно лучше,

чем в группе доксорубина, они не отличались от контрольных величин. Эти изменения сочетались со сниженным диастолическим давлением в ЛЖ. Таким образом, применение пластомитина полностью устранило признаки ДД, наблюдаемые в группе доксорубина.

Ограничение притока к правому желудочку посредством сужения нижней полой вены позволило рассчитать экспоненциальную зависимость соотношения между приростом диастолического давления и объема в ЛЖ при разной степени наполнения ЛЖ. Этот показатель в контрольной группе был равен $14,3 \pm 0,9$ мл⁻¹. В группе доксорубина он был равен $8,1 \pm 1,9$ ($p<0,05$), а в группе доксорубин + пластомитин – $9,4 \pm 1,5$ мл⁻¹. Таким образом, для обеих групп, получавших доксорубин, было характерно снижение диастолической упругости миокарда.

Обсуждение

Результаты данной работы соответствуют ранее полученным в другой нашей работе, в которой прием пластомитина снизил степень ХСН после 4-недельного применения доксорубина [6]. Предотвращение ДД в настоящей работе было достигнуто за счет значительного усиления параметров расслабимости и сократимости миокарда. Это наводит на мысль о наличии у пластомитина прямого влияния на кальциевый транспорт в кардиомиоцитах. Это же позволяют предполагать наши ранее

выполненные работы, в которых показано значительное уменьшение частоты и интенсивности аритмий, вызванных пероксидом водорода или адреналином [5]. Кроме того, длительное (3 нед) применение препарата SkQ1 в умеренной дозировке 0,2–2,0 нМ/кг массы тела повышало индекс расслабления изолированного сердца нормальных крыс и снижало тонус артериальных сосудов [7].

Относительно механизма действия предполагаемого эффекта пластомитина на кальциевый транспорт можно высказать следующую гипотезу. Известно, что действующая в миоплазме концентрация Ca^{2+} определяется количеством Ca^{2+} , выделяющегося при возбуждении из саркоплазматической сети через рианодиновый рецептор, воротный белок RyR2. Количество высвобождаемого Ca^{2+} зависит от нескольких факторов, в том числе от степени окисления тиоловых групп цистеинов, составляющих канал. Умеренное окисление этих групп повышает чувствительность белка к концентрации Ca^{2+} [8, 9] и тем самым способствует открытию канала и выходу Ca^{2+} .

Именно посредством этого механизма митохондрии регулируют количество Ca^{2+} , активирующего миофибриллы. Эта связь осуществляется посредством изменения количества супероксида, образующегося при прохождении молекул кислорода по электронно-транспортной цепи. Повышение потребления кислорода, например, при физической работе, сопровождается умеренным увеличением образования супероксида и соответствующим увеличением концентрации Ca^{2+} и силы сокращений. При этом повышенное поступление Ca^{2+} в митохондрии сопровождается увеличением скорости окислительного фосфорилирования и концентрации АТФ в них [10, 11], т.е. возросшая функция получает достаточное энергетическое обеспечение.

Однако при задержке прохождения электронов по цепи, что происходит под влиянием доксорубина, количество образованного супероксида или пероксида водорода, образуемого из него при реакции дисмутирования, многократно возрастает, окисляется большое количество цистеинов, и это сопровождается уменьшением выхода Ca^{2+} из канала. Действие супероксида на RyR2 представляет собой важную форму взаимосвязи между функцией и ее энергообеспечением, и состояние каналов RyR2 находится под постоянным тоническим влиянием редокс-регуляторов [12]. Данный механизм является примером экономного расходования запасов энергии в клетках – ведь если не ограничить силу сокращений, то запасы АТФ будут быстро израсходованы. Возможно, молекулы пластомитина встраиваются в электронно-транспортную цепь, замещая поврежденные молекулы коэнзима Q_{10} [5], и тем самым поддерживают должный уровень синтеза АТФ и нормальный уровень Ca^{2+} , активирующего миофибриллы.

Важным фактором, компенсирующим сниженную сократимость миокарда, является повышенная растяжимость

миокарда, которая позволяет увеличить зону возможного актомиозинового взаимодействия. В наших опытах в обеих группах, подвергавшихся действию доксорубина, была отмечена сниженная диастолическая упругость или повышенная растяжимость миокарда. В физиологическом диапазоне длины саркомеров растяжимость миокарда определяется состоянием титина – наибольшего белка в миокарде [13], соединяющего концы миозиновых нитей с границей саркомера линией Z. При развитии сокращения миозиновые нити, образуя связи с актиновыми, смещаются к линии Z, сжимая пружину титина, а при устранении Ca^{2+} из миофибрилл пружиноподобная структура титина обеспечивает упругое возвращение сокращенных миофибрилл в расслабленное состояние даже в отсутствие растягивающей силы, как например, в изолированных кардиомиоцитах. В отличие от скелетной мышцы титин в миокарде содержит, кроме упругой изоформы N2B, также растяжимую изоформу N2BA. Именно она позволяет миокарду растягиваться под влиянием притока крови из левого предсердия.

Анализ известных данных об изменении соотношения N2BA/N2B при различных видах кардиомиопатии показывает широкую вариабельность при разных моделях патологии. Повышенное отношение N2BA/N2B характерно для дилатационной или ишемической кардиомиопатии со снижением фракции выброса [14], пониженное – для концентрической кардиомиопатии или артериальной гипертензии [15]. Сходные изменения наблюдались при ХСН с нормальной фракцией выброса [16]. В общем увеличение изоформы N2BA характерно для ситуаций, связанных с увеличением диастолического объема, а снижение – для ситуаций, связанных с необходимостью преодоления повышенного сопротивления. Наши данные о повышенной растяжимости миокарда позволяют предполагать сдвиг соотношения N2BA/N2B в сторону преобладания N2BA, как было показано недавно при 4-недельном введении доксорубина [17].

Заключение

Таким образом, курсовое применение пластомитина в сочетании с доксорубином способно поддерживать нормальный уровень сократительной функции сердца и тем самым предотвратить известное токсическое действие доксорубина на миокард.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 18-015-00271 и № 20-015-00027.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья поступила 20.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li S, Gupte AA. The Role of Estrogen in Cardiac Metabolism and Diastolic Function. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2017;13(1):4–8. DOI: 10.14797/mdcj-13-1-4
2. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculture*. 2016;10:17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004
3. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB journal*. 1997;11(12):931–6. DOI: 10.1096/fasebj.11.12.9337145
4. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002639. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639
5. Skulachev VP, Anisimov VN, Antonenko YN, Bakeeva LE, Chernyak BV, Erichev VP et al. An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2009;1787(5):437–61. DOI: 10.1016/j.bbabi.2008.12.008
6. Abramov A.A., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Lukoshkova E.V., Kapelko V.I. Mitochondrial Antioxidant Plastomitin Improves Cardiac Function in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Kardiologiia*. 2019;59(6):35–41. [Russian: Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В., Лукошкова Е.В., Капелько В.И. Улучшение функции сердца под влиянием митохондриального антиоксиданта пластомитина при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2019;59(6):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2649
7. Lakomkin V.L., Kapelko V.I. The effect of prolonged administration of mitochondrial antioxidant SkQ1 on the cardiac contractile function. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2012;7(2):35–40. [Russian: Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Влияние длительного назначения митохондриального антиоксиданта SkQ1 на сократительную функцию изолированного сердца. *Кардиологический вестник*. 2012;7(2):35–40]
8. Marengo JJ, Hidalgo C, Bull R. Sulfhydryl Oxidation Modifies the Calcium Dependence of Ryanodine-Sensitive Calcium Channels of Excitable Cells. *Biophysical Journal*. 1998;74(3):1263–77. DOI: 10.1016/S0006-3495(98)77840-3
9. Zima A, Blatter L. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovascular Research*. 2006;71(2):310–21. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.02.019
10. Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, Eliseev RA, Salter JD. Calcium and mitochondria. *FEBS letters*. 2004;567(1):96–102. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.03.071
11. Rimessi A, Giorgi C, Pinton P, Rizzuto R. The versatility of mitochondrial calcium signals: From stimulation of cell metabolism to induction of cell death. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2008;1777(7–8):808–16. DOI: 10.1016/j.bbabi.2008.05.449
12. Gyorke S, Terentyev D. Modulation of ryanodine receptor by luminal calcium and accessory proteins in health and cardiac disease. *Cardiovascular Research*. 2007;77(2):245–55. DOI: 10.1093/cvr/cvm038
13. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of Diastolic Dysfunction in Heart Failure. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2006;16(8):273–9. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.05.003
14. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Neagoe C, Kulke M, Gwathmey JK et al. Passive Stiffness Changes Caused by Upregulation of Compliant Titin Isoforms in Human Dilated Cardiomyopathy Hearts. *Circulation Research*. 2004;95(7):708–16. DOI: 10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f
15. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S et al. Myocardial Titin Hypophosphorylation Importantly Contributes to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in a Rat Metabolic Risk Model. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1239–49. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000539
16. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacological reports*. 2009;61(1):139–45. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70016-7
17. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Studneva I.M., Ulanova A.D., Vihlyantsev I.M., Prosvirnin A.V. Early changes of energy metabolism, isomorphous content and level of titin phosphorylation at diastolic dysfunction. *Kardiologiia*. 2020;60(2):4–6. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянцев И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма и изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. *Кардиология*. 2020; 60, №2, 4–9.] DOI: <http://dx.doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n531>

Шапошник И. И., Генкель В. В., Салашенко А. О.

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

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В статье обсуждаются вопросы проведения гиполипидемической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Приводятся основные положения актуальных клинических рекомендаций. Подробно рассматриваются проблемы статинотерапии у пациентов старше 65 лет и новые данные по безопасности статинов у пациентов указанной категории. Приводятся данные клинических исследований 2019 г. по применению эзетимиба у пациентов старше 75 лет в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова Гиполипидемическая терапия; пожилой возраст; статины; эзетимиб; безопасность

Для цитирования Shaposhnik I. I., Genkel V. V., Salashenko A. O. Combined Lipid-Lowering Therapy in Elderly and Senile Patients. *Kardiologiya*. 2020;60(7):103–107. [Russian: Шапошник И. И., Генкель В. В., Салашенко А. О. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2020;60(7):103–107]

Автор для переписки Генкель Вадим Викторович. E-mail: henkel-07@mail.ru

Рост доли пожилых людей в общей численности населения остается одним из наиболее важных демографических трендов современного общества [1]. По состоянию на 2018 г. 16,0% мужчин и 32,9% женщин относились к возрастной группе старше трудоспособного возраста [2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смерти у пациентов пожилого возраста [3]. Кроме того, ССЗ обуславливают растущее бремя расходов системы здравоохранения, которое в ближайшем будущем будет прогрессивно увеличиваться [4]. Эффективные мероприятия в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) среди пациентов старшего возраста – необходимое условие снижения заболеваемости и смертности от ССЗ, а также связанных с ними затрат государства.

Холестерин и риск развития неблагоприятных исходов у пожилых пациентов

В настоящее время данные о связях между уровнем холестерина и риском развития различных неблагоприятных исходов у пожилых пациентов неоднородны и имеют различные интерпретации. Во-первых, в общей популяции лиц старше 60 лет наблюдается обратная связь между уровнем холестерина и риском смерти от всех причин [5]. Однако эти данные являются статистически значимыми только для пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию. Кроме того, в данной категории лиц уровень общего холестерина более 6,22 ммоль/л связан с уменьшением риска смерти от иных причин, кроме ССЗ. Наиболее вероятно, что уровень холестерина в данном случае служит маркером соматического статуса пациента, и его низкие значения свидетельствуют о «хрупкости» (frailty) пожилого человека, неблагоприятном нутритивном статусе и бремени хронических заболеваний

[6, 7]. Во-вторых, у пожилых пациентов с атеросклеротическими ССЗ или сахарным диабетом (СД) увеличение уровня общего холестерина связано с увеличением риска смерти от ССЗ [8, 9]. В-третьих, у пожилых пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ применение гиполипидемической терапии связано со статистически значимым снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, а также смерти от ССЗ [10].

Гиполипидемическая терапия у пожилых пациентов в современных рекомендациях

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза по лечению дислипидемий от 2019 г., а также в рекомендациях Национального общества по изучению атеросклероза от 2020 г. пациентам пожилого возраста с атеросклеротическими ССЗ рекомендована гиполипидемическая терапия, которая не должна существенно отличаться от таковой у пациентов других возрастных групп (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [11, 12]. Назначение статинов в рамках первичной профилактики ССЗ должно осуществляться в соответствии с индивидуальным уровнем риска у пожилых пациентов моложе 75 лет (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), в то время как у лиц старше 75 лет рекомендовано рассмотреть назначение гиполипидемической терапии только в случае высокого риска развития ССЗ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

Рекомендации Американской ассоциации сердца от 2018 г. по лечению дислипидемий, касающиеся пожилых пациентов, представлены в табл. 1 [13]. Следует отметить, что лечение пожилых пациентов в возрасте от 65 до 74 лет в данных рекомендациях также не отличается от лечения пациентов более молодого возраста.

Таблица 1. Статинотерапия у пациентов старше 75 лет в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ рекомендовано начать статинотерапию в умеренном или высокоинтенсивном режиме после оценки потенциала снижения риска развития ССЗ, риска побочных явлений и возможных лекарственных взаимодействий, а также с учетом предпочтений пациента	IIa	B–R
У пациентов, хорошо переносящих высокоинтенсивную статинотерапию, рекомендовано продолжить лечение после оценки потенциала снижения риска развития ССЗ, риска побочных явлений и возможных лекарственных взаимодействий, а также с учетом предпочтений пациента	IIa	C–LD
У пациентов с уровнем ХС ЛНП от 1,7 до 4,8 ммоль/л может быть рассмотрено начало статинотерапии в режиме умеренной интенсивности	IIb	B–R
Возможно рассмотрение прекращения статинотерапии у пациентов в случае, если полиморбидность, снижение когнитивных и физических возможностей, «хрупкость» и сниженная ожидаемая продолжительность жизни могут нивелировать возможные преимущества статинотерапии	IIb	B–R
У пациентов с СД, получающих статины, рекомендовано продолжить терапию	IIa	B–NR
У пациентов с СД, ранее не получавших статины, рекомендовано назначение статинов после обсуждения с пациентом возможных рисков и преимуществ терапии	IIb	C–LD

B–R – умеренное качество доказательств, полученных в одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) или более либо в мета-анализе РКИ умеренного методологического качества; B–NR – умеренное качество доказательств, полученных в одном или более хорошо спланированных нерандомизированных исследований, наблюдательных исследований или регистрах, или в мета-анализе данных исследований; C–LD – рандомизированные или нерандомизированные обсервационные исследования или регистры с ограничениями по дизайну или методике выполнения, мета-анализ подобных исследований. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СД – сахарный диабет.

Таким образом, у многих пациентов пожилого возраста имеются показания к гиполипидемической терапии. В соответствии с обновленной шкалой SCORE для использования в Российской Федерации все мужчины, а также значительное число женщин старше 65 лет относятся к категории высокого или очень высокого риска развития ССЗ.

Проблемы и ограничения статинотерапии у пациентов пожилого возраста

Фармакотерапия у пожилых пациентов имеет целый ряд особенностей и принципов проведения, которые подробно изложены в методических рекомендациях Министрства здравоохранения Российской Федерации и Российского геронтологического научно-клинического центра [14]. Назначение статинов также должно соответствовать основным принципам фармакотерапии в геронтологической практике [15]. Несмотря на то что, по данным одного из последних опубликованных мета-анализов, в целом переносимость статинов у пациентов пожилого возраста удовлетворительная, возраст 65 лет и старше связан с увеличением относительного риска (ОР) развития рабдомиолиза на фоне терапии статинами более чем в 4 раза, а миопатии – в 2 раза [16, 17]. Известно, что по мере увеличения возраста отмечается умеренное увеличение площади под кривой плазменная концентрация–время, вероятно, всех статинов, что ограничивает возможности использования высоких доз статинов [16]. Так, по данным анализа медицинской документации, 43 870 пациентов старше 65 лет, получающих статины в рамках первичной или вторичной профилактики, более 70% из них при-

мают статины в низких или умеренных дозах [18]. В свою очередь, у пациентов, получающих высокие дозы статинов, значительно чаще встречались побочные эффекты, особенно у пациентов старше 75 лет. Кроме того, использование статинов в интенсивном режиме дозирования у пациентов данной категории может быть связано с риском ухудшения функции почек. Так, в исследовании М. Tonelli и соавт. [19] прием статинов независимо от дозы ассоциировался с увеличением ОР госпитализации в связи с развитием острого повреждения почек в 1,11 раза (при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,6 до 1,17). При этом установлено дозозависимое увеличение риска острого повреждения почек, максимально выраженное у женщин и пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или диуретики.

Данные о возможном влиянии статинов на минеральную плотность костной ткани противоречивы [20]. Тем не менее в одном из последних исследований по данному вопросу М. Leutner и соавт. установили [21], что у пациентов, получающих статины, ОР установления диагноза остеопороза составлял 3,62 (при 95% ДИ от 3,55 до 3,69). ОР возрастал по мере увеличения суточной дозы статина и составлял 2,12 (при 95% ДИ от 1,47 до 3,06) для аторвастатина в дозе 40–60 мг/сут и более, 2,04 (при 95% ДИ от 1,31 до 3,18) – для розувастатина в дозе более 20–40 мг/сут.

Риск развития СД у пациентов пожилого возраста, получающих статины, также весьма актуален. Известно, что риск развития СД детерминирован длительностью приема статинов (менее 1 года – ОР составляет

1,25; 1–2 года – 2,22; более 2 лет – 2,62), кумулятивной дозой и режимом интенсивности статинотерапии [22]. Так, риск развития СД на фоне статинотерапии в интенсивном режиме дозирования составлял 2,31, в низком или умеренном режиме – 1,75.

Таким образом, необходимо отметить следующие важные аспекты гиполипидемической терапии у пожилых пациентов:

- большинство пациентов старше 65 лет в России имеют показания к проведению гиполипидемической терапии;
- целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в данном случае будут составлять $<1,8$ ммоль/л;
- по соображениям безопасности предпочтительным является применение статинов в низко- или умеренно интенсивном режиме, т.е. аторвастатина в дозе до 20 мг, розувастатина в дозе до 10 мг или питавастатина в дозе до 4 мг.

Безусловно, достижение целевых уровней липидов при приеме статинов в указанных режимах дозирования возможно лишь у небольшого числа больных. Так, по данным исследования EUROASPIRE V, среди пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих липидснижающую терапию в низко- или умеренно интенсивном режиме дозирования, уровни ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л наблюдались лишь у 26,3% больных [23]. Исходя из изложенного, вероятнее всего, комбинированная гиполипидемическая терапия является оптимальной терапевтической опцией в данной клинической ситуации.

Комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием статина и эзетимиба у пожилых пациентов

Назначение эзетимиба в дополнение к статину в отсутствие достижения целевых уровней липидов в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза по лечению дислипидемий от 2019 г. получило класс рекомендаций I и уровень доказательности B [11]. В соответствии с заключением Национального совета экспертов добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к терапии статинами может быть рекомендовано большинству больных из группы высокого и очень высокого риска развития ССО, что особенно актуально в случае применения средних доз статинов [24].

Доказательная база проведения гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба у пожилых пациентов в 2019 г. существенно расширилась после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования EWTOPIA 75 [25]. В исследовании принимали участие 363 клинических центра Японии, ко-

торые с 2009 по 2014 г. рандомизировали 3796 пациентов в возрасте 75 лет и старше с дислипидемией без ишемической болезни сердца в группу терапии эзетимибом в дозе 10 мг/сут или в группу стандартной терапии (контрольная группа). Первичная комбинированная конечная точка включала внезапную сердечную смерть, ИМ, инсульт или коронарную реваскуляризацию. Медиана периода наблюдения составляла 4,1 года. В группе пациентов, получающих эзетимиб, к концу периода наблюдения средние уровни ХС ЛНП были статистически значимо ниже, чем в группе контроля. ОР развития первичной комбинированной конечной точки в группе терапии эзетимибом составлял 0,66 (при 95% ДИ от 0,50 до 0,86; $p=0,003$). Отмечалось статистически значимое снижение риска комбинированной сердечной точки (внезапная смерть от заболеваний сердца, фатальный и нефатальный ИМ) на 40% (при 95% ДИ от 0,37 до 0,98), коронарной реваскуляризации на 62% (при 95% ДИ от 0,18 до 0,79), но не инсульта (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,55 до 1,11) и смерти от всех причин (ОР 1,09 при 95% ДИ от 0,89 до 1,34). Частота побочных явлений в группе эзетимиба статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля. Таким образом, впервые продемонстрированы эффективность и безопасность монотерапии эзетимибом у пациентов в возрасте 75 лет и старше без установленных атеросклеротических ССЗ.

В 2019 г. были опубликованы результаты вторичного анализа данных, полученных в исследовании IMPROVE-IT, касающемся эффективности и безопасности комбинации симвастатина и эзетимиба у пациентов старше 75 лет, перенесших ИМ [26]. В исследование IMPROVE-IT были включены 18144 больных, среди которых 2798 (15,4%) были в возрасте 75 лет и старше. Комбинированная гиполипидемическая терапия по сравнению с монотерапией симвастатином приводила к снижению абсолютного риска смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или инсульта на 8,7% (38,9% против 47,6% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,90). Число пациентов в возрасте 75 лет и старше, которым необходимо проводить комбинированную терапию, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, составляющий конечную точку, составляло 11 (при 95% ДИ от 8 до 23) по сравнению с 125 для пациентов моложе 75 лет. Таким образом, у пациентов старше 75 лет назначение статина в сочетании с эзетимибом приводило к более выраженному снижению риска развития ССО по сравнению с пациентами более молодого возраста.

В настоящее время в Российской Федерации доступен генерический препарат эзетимиба Отрио («Акрихин», Россия), биоэквивалентность которого установлена в клинических исследованиях [27]. Сочетание доступности

и благоприятного профиля безопасности и эффективности данного препарата будет способствовать более широкому внедрению в клиническую практику комбинированной гиполипидемической терапии у пожилых пациентов.

Заключение

Эффективность и безопасность применения эзетимиба у пациентов пожилого и старческого возраста доказаны как в режиме монотерапии, так и в комбинации со ста-

тином. Применение статины в низкой или средней дозе в сочетании с эзетимибом может быть предпочтительной тактикой гиполипидемической терапии у пациентов старших возрастных групп в рамках как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kuzin S. The aging of the population: socio-economic aspect. Vestnik universiteta. 2018;3:137–43. [Russian: Кузин С.И. Старение населения: социально-экономический аспект. Вестник университета. 2018;3:137–43]. DOI: 10.26425/1816-4277-2018-3-137-143
- Federal State Statistics Service. Women and men of Russia. Statistical compendium. -M.: Rosstat;2018. - 241 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины России. Статистический сборник. - М.: Росстат, - 2018. - 241с. Доступно на: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/wo-man18.pdf]. ISBN 978-5-89476-459-7
- Shalnova S.A., Drapkina O.M. The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):77–83. [Russian: Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000—2016 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):77–83]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83
- Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bibbins-Domingo K. The Impact of the Aging Population on Coronary Heart Disease in the United States. The American Journal of Medicine. 2011;124(9):827–833.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.010
- Liang Y, Vetrano DL, Qiu C. Serum total cholesterol and risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: a population-based study. BMC Geriatrics. 2017;17(1):294. DOI: 10.1186/s12877-017-0685-z
- Bentov I, Kaplan SJ, Pham TN, Reed MJ. Frailty assessment: from clinical to radiological tools. British Journal of Anaesthesia. 2019;123(1):37–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.034
- Rietman ML, Hulsege G, Nooyens ACJ, Dollé MET, Picavet HSJ, Bakker SJL et al. Trajectories of (Bio)markers During the Development of Cognitive Frailty in the Doetinchem Cohort Study. Frontiers in Neurology. 2019;10:497. DOI: 10.3389/fneur.2019.00497
- Yi S-W, Shin D-H, Kim H, Yi J-J, Ohrr H. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. Atherosclerosis. 2018;270:211–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.003
- Chang YK, Huang LF, Shin SJ, Lin KD, Chong K, Yen FS et al. A Point-based Mortality Prediction System for Older Adults with Diabetes. Scientific Reports. 2017;7(1):12652. DOI: 10.1038/s41598-017-12751-3
- Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥80 Years of Age. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(18):2015–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.068
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;11(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;11(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Grundey SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):1046–81. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000624
- Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Sychev D.A., Pereverzev A.P., Petrov V.I. et al. General principles of pharmacotherapy in the elderly and senile: Methodological recommendations. Ed. O. N. Tkacheva. -M.: Prometheus;2019. - 66 p. [Russian: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Сычев Д.А., Переверзев А.П., Петров В.И. и др. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации. Под ред. О.Н. Ткачевой. -М.: Прометей, 2019. - 66с]. ISBN 978-5-907166-57-8
- Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Drugs & Aging. 2020;37(3):175–85. DOI: 10.1007/s40266-019-00736-y
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39(2):38–81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
- Horodinschi R-N, Stanescu AMA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Radavoi DG, Diaconu CC. Treatment with Statins in Elderly Patients. Medicina. 2019;55(11):721. DOI: 10.3390/medicina55110721
- Lee OS, Zhang J, Jung S-H, Kim H-S, Lee M-K, Lee H-Y. High-Intensity Statin Therapy Is “Too Much,” Thus Not Indicated for Very Elderly Patients. Pulse. 2018;6(1–2):19–31. DOI: 10.1159/000485659
- Tonelli M, Lloyd AM, Bello AK, James MT, Klarenbach SW, McAlister FA et al. Statin use and the risk of acute kidney injury in older adults. BMC Nephrology. 2019;20(1):103. DOI: 10.1186/s12882-019-1280-7
- Kashtalov V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. Statins and osteoporosis. Creative cardiology. 2016;10(4):317–23. [Russian: Кашталов В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Статины и остеопороз. Креативная кардиология. 2016;10(4):317–23]. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.06
- Leutner M, Matzhold C, Bellach L, Deischinger C, Harreiter J, Thurner S et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78(12):1706–11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215714
- Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, Kang SH, Cho S, Jo S et al. Time- and Dose-Dependent Association of Statin Use With Risk of Clinically Relevant New-Onset Diabetes Mellitus in Primary Prevention: A Nationwide Observational Cohort Study. Journal of the American Heart Association. 2019;8(8):011320. DOI: 10.1161/JAHA.118.011320

23. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
24. Kobalava Zh.D., Gurevich V.S., Galyavich A.S., Kaminnyi A.I., Kashtalap V.V., Mareev V.Yu. et al. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):47–57. [Russian: Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галевич А.С., Каминный А.И., Кашталап В.В., Мареев В.Ю. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. заключение совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57]. DOI: 10.18087/cardio.n581
25. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992–1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415
26. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(9):846–54. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2306
27. Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. Study of bioequivalence of ezetimibe drugs in healthy volunteers after a single fasting. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91. [Russian: Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205

Обрезан А. Г.^{1,2}, Куликов Н. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: КОНТРОЛЬ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИИ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных сахарным диабетом (СД). Мета-анализы различных исследований показали, что у пациентов с СД или нарушенным гомеостазом глюкозы риск развития ФП выше, чем у пациентов без СД. Больные с ФП и СД были моложе, чаще страдали артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, переносили инсульт и характеризовались более тяжелым течением ФП. В статье обсуждаются возможные механизмы взаимно отягощающего влияния СД и ФП, шкалы оценки рисков кровотечений: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, роль антикоагулянтов. Мета-анализ 16 рандомизированных клинических исследований, включающий 9874 пациентов, продемонстрировал эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта с общим снижением относительного риска на 62% в сравнении с плацебо (95% доверительный интервал от 48 до 72). Для профилактики осложнений у больных ФП и СД могут применяться современные препараты антитромботической терапии, в частности наиболее изученный среди пациентов с ФП и СД пероральный ингибитор фактора Ха – ривароксабан, который является возможной альтернативой варфарину у пациентов с ФП и СД.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; диабет; тромбоэмболические риски; лечение фибрилляций предсердий
Для цитирования	Obrezan A. G., Kulikov V. D. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: the Control of Thromboembolic Risk. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(7):108–114. [Russian: Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоэмболии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):108–114].
Автор для переписки	Куликов Николай Валерьевич. E-mail: kulikov.med@yandex.ru

Последние три десятилетия характеризовались экспоненциальным ростом знаний и достижений в лечении фибрилляции предсердий (ФП). Популяционные исследования выявили множество факторов, которые способствуют развитию ФП. К модифицируемым факторам риска, вызывающим ремоделирование предсердий и ФП, относят малоподвижный образ жизни, курение, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, повышенное артериальное давление, а также сахарный диабет (СД), который стал одним из наиболее важных факторов риска развития ФП [1–3].

В 2016 г. около 1,6 млн случаев смерти в мире были связаны с СД, и по оценкам ВОЗ, к 2030 г. СД станет 7-й причиной смерти. В Российской Федерации численность больных СД на январь 2017 г. составляла 4,35 млн человек (3% населения), из них 4 млн (92%) приходится на СД 2-го типа (СД 2-го типа). Распространенность и смертность от СД 2-го типа на 100 тыс. населения составляют 2637,17 и 60,29 случая соответственно [4, 5]. Однако эти показатели учитывают только пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Реальная численность больных СД, по данным крупного российского эпидемиологического исследования NATION, составляет не менее 8 млн [5].

В клинической практике у пациентов с СД одним из частых сопутствующих заболеваний является ФП [6, 7], и СД служит независимым фактором риска развития ФП, особенно у молодых пациентов [8]. Показа-

но, что у мужчин и женщин с СД риск развития ФП повышен на 40 и 60% соответственно [1], однако после введения поправки на индекс массы тела эти различия были статистически незначимыми [9]. Мета-анализ когортных исследований и исследований случай–контроль, в которые вошли 108 703 случая ФП у 1 686 097 человек, показал, что у пациентов с СД или нарушенным гомеостазом глюкозы риск развития ФП на 34% выше (относительный риск – ОР 1,34 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 1,68), чем СД [10]. Уровень глюкозы в крови может быть надежным прогностическим фактором: в ряде исследований получена положительная корреляция между уровнем глюкозы и риском развития ФП: (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,04 до 1,17) на 1 ммоль/л глюкозы [11, 12]. Продemonстрирована связь между длительностью СД и ФП [13]: при длительности СД <5 лет риск развития ФП был на 7% больше (95% ДИ от 0,75 до 1,51); от 5 до 10 лет – на 51% выше (95% ДИ от 1,05 до 2,16); более 10 лет – риск развития ФП составлял 64% (95% ДИ от 1,22 до 2,20) по сравнению с пациентами без СД [10]. Согласно этому мета-анализу, у пациентов с СД риск развития ФП на 40% выше, чем у пациентов без СД [10]. Таким образом, худший гликемический контроль и большая продолжительность заболевания СД связаны с повышенным риском развития ФП.

Распространенность СД среди пациентов с ФП по данным различных исследований колеблется в широких пределах. Когортное исследование, включающее

9749 пациентов из реестра ORBIT-AF (реестр пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП), оценивающее симптомы, состояние здоровья, лечение ФП, смертельные исходы в течение 2 лет, госпитализации, тромбоэмболические осложнения, сердечную недостаточность (СН) и ухудшение течения ФП, показало, что пациенты с ФП и СД (29,5%) были моложе, чаще страдали артериальной гипертонией, хронической болезнью почек (ХБП), СН, ишемической болезнью сердца и переносили инсульт [11]. СД был связан с более высоким риском смерти, как в целом для всех случаев, так и вследствие сердечно-сосудистых осложнений, а также с более высоким риском госпитализации. Пациенты с СД характеризовались более тяжелым течением ФП, снижением качества жизни [11].

Аналогичные данные были получены и авторами Фрамингемского исследования. Наблюдение 264 мужчин и 298 женщин в течение 38 лет, у которых развилась мерцательная аритмия, продемонстрировало, что риск развития ФП у больных СД был выше: 1,4 для мужчин и 1,6 для женщин по сравнению с теми, у кого не был диагностирован СД [12, 13].

Гипергликемия служит характерным проявлением СД. Она вызывает дисфункцию эндотелия, негативно воздействует на функцию сосудов, уровень липидов и свертывающую систему крови [14–16]. Молекулярный механизм, с помощью которого гипергликемия и инсулинорезистентность модифицируют структуру и функцию сердца, является сложным и включает нарушение функции митохондрий и окислительный стресс, изменение процессов транскрипции и трансляции, необходимых для нормального функционирования сердца [17].

При развитии ФП происходит структурное ремоделирование сердца и сосудов как на микро-, так и на макроуровнях. Морфологически определяются увеличение размеров, перинуклеарное накопление гликогена, изменение экспрессии коннексина, фрагментация саркоплазматической сети и изменения структурных клеточных белков [18]. Все эти изменения могут стимулировать выработку прокоагулянтных факторов (фактор Виллебранда – VWF, растворимый Р-селектин и др.). При обследовании больных с ФП были выявлены повышенные по сравнению с нормой ($p < 0,001$) уровни VWF и растворимого Е-селектина, который вырабатывается клетками эндотелия при повреждении, в том числе вызванном воспалением [19, 20]. Уровни VWF, играющего важную роль в коагуляции крови, коррелировали с прогрессированием заболевания и дисфункцией эндотелия [21, 22]. Возможной причиной такого ремоделирования, приводящего к нарушениям сократимости мышечных волокон предсердий, является снижение активности кальциевых каналов L-типа [18]. Ионный дисбаланс,

возникающий в результате дисфункции кальциевых каналов, влечет за собой снижение скорости укорочения мышечных волокон, что и проявляется контрактильной дисфункцией [23].

В Рекомендациях по СД, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC [24] подчеркивается, что у больных СД 2-го типа резистентность к инсулину и гипергликемия участвуют в патогенезе протромботического состояния, приводя к повышенному образованию конечных продуктов гликирования и гликированию мембранных протеинов клеток крови, увеличивая уровни ингибитора активатора плазминогена-1, факторов VII и XII, фибриногена, снижая уровень тканевого активатора плазминогена. Все это приводит к угнетению процессов фибринолиза, провоцируя тромботические и тромбоэмболические состояния [24].

Гиперреактивность тромбоцитов приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений СД. Гипергликемия приводит к изменению тромбоцитарного гомеостаза кальция и повышенной секреции проагрегантных факторов [24]. Более того, вызванное гипергликемией повышение количества гликопротеидов (Ib и IIb/IIIa) и Р-селектина, усиленная работа сигнального пути $P2Y_{12}$ являются ключевыми элементами высокого риска развития атеротромбоза при СД и 1-го, и 2-го типов [24]. Таким образом, сочетание СД и ФП значительно ухудшает клиническое состояние и прогноз для пациентов.

Одним из грозных осложнений СД и ФП является инсульт. По данным авторов Фрамингемского исследования, атрибутивный риск развития ФП для инсульта составлял 1,5% у лиц в возрасте 50–59 лет и 23,5% в возрасте 80–89 лет [25].

Простейшей шкалой стратификации риска развития инсульта при ФП и СД является CHADS₂ [26, 27]. Оценка риска по CHADS₂ включает следующие параметры: застойная СН, артериальная гипертония, возраст ≥ 75 лет, СД, предыдущий инсульт или транзиторная ишемическая атака. Шкала широко использовалась из-за ее практической и относительной точности, однако она классифицирует большую долю пациентов как имеющих «промежуточный риск» [27]. Схема Фрамингемского исследования широко не используется из-за ее сложности. В последнее время осуществлен переход от выявления пациентов с высоким риском к определению пациентов с низким риском, т. е. не нуждающихся в антикоагулянтной терапии. Это смещение акцента привело к разработке системы оценки CHA₂DS₂-VASc (параметры: застойная СН, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет или от 65 до 74 лет, СД, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сосудистые заболевания, женский пол) [28, 29]. В 2019 г. опубликованы результаты исследования у 469 пациентов, госпитализированных по поводу ФП (возраст $63,7 \pm 12,2$ го-

да; мужской пол 69,1%), наблюдавшихся от 2 до 12 лет. Анализ выживаемости Каплана–Мейера выявил значительное отрицательное влияние каждого компонента оценки по CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc на выживаемость, за исключением инсульта (незначительное влияние) и женского пола (связан с лучшей выживаемостью). Более высокие оценки прогнозировали более высокую смертность от всех причин (в пределах от 2,7 до 54% в течение 10 лет), при этом авторы сделали вывод, что шкала CHA₂DS₂-VASc не более прогностически значимая, чем шкала CHADS₂ [29].

Одной из причин необходимости дальнейшего уточнения стратификации риска при ФП является риск кровотечения при пероральной антикоагуляции. Это в сочетании с риском развития инсульта усложняет принятие решения по проведению антикоагулянтной терапии. Оценка HAS-BLED (артериальная гипертензия, нарушение функции печени/почек, инсульт, кровотечение, лабильное международное нормализованное отношение – МНО, пожилой возраст, взаимодействия лекарственных препаратов и др.) была разработана для дальнейшего содействия принятию этого решения. Согласно калибровочному анализу, шкала HAS-BLED превосходит показатели CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc для прогнозирования кровотечения [30, 31]. Шкалы HAS-BLED и HAS-BED позволяли определять пациентов с высоким риском развития кровотечений точнее, чем шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [32].

Необходимо отметить, что согласно рекомендациям ESC от 2016 г., использование шкал для оценки риска кровотечений должно быть рассмотрено у пациентов с ФП, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) с целью выявления модифицируемых факторов риска больших кровотечений. Высокие оценки по шкале HAS-BLED не должны рассматриваться как основание для отказа от назначения, отмены или выбора определенного антикоагулянта, за исключением противопоказаний, описанных в инструкциях к ППОАК [33]. Наличие факторов риска кровотечений, таких как прием нестероидных противовоспалительных препаратов или ацетилсалициловой кислоты (АСК), неконтролируемое артериальное давление, увеличивают риск развития осложнений в 1,8 раза, а злоупотребление алкоголем увеличивает риск кровотечений в 2,4 раза [34].

Часто ФП протекает бессимптомно, субклинически, однако у пациентов с имплантированными устройствами (кардиостимулятор, дефибрилляторы) наличие ФП, включая субклиническую и пароксизмальную ФП, может быть точно оценено. Недифференцированная тахикардия предсердий, записанная подобными устройства-

ми (предсердная частота >190 уд/мин), длящаяся более 6 мин, была ассоциирована с ФП (ОР 5,56 при 95% ДИ от 3,78 до 8,17) и риском развития ишемического инсульта (ОР 2,50 при 95% ДИ от 1,28 до 4,89) [35]. Риск развития инсульта при ФП модулируется такими факторами, как возраст, артериальная гипертензия, СД, анамнез (инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоэмболии), сосудистые заболевания, СН и женский пол [35]. По данным мета-анализа 102 проспективных исследований, СД ассоциировался с повышением риска развития ишемического инсульта в 2,27 раза по сравнению с таковым в отсутствие СД [36]. По сравнению с лицами с инсультом без ФП у пациентов с ФП отмечены более низкая годовичная выживаемость после инсульта и повышенный риск рецидивов инсульта [37].

ФП может привести к кардиальной дисфункции по механизму тахизависимой кардиопатии, диссинхронии и тромбоэмболических осложнений. Контроль всех связанных с сердечно-сосудистой системой факторов риска развития инсульта у пациентов с сочетанием ФП и СД – первостепенная задача для клинициста, которая находит отражение практически во всех рекомендациях [24, 33, 38–40]. Помимо оптимальной гипогликемической терапии, пациент с сочетанием СД и ФП нуждается в антикоагулянтной терапии. В настоящее время применяются дабигатран этексилат (прямой ингибитор тромбина), апиксабан, ривароксабан и эдоксабан^{*} (ингибиторы фактора Ха), варфарин (антагонист витамина К).

До сих пор ведутся споры о роли антикоагулянтов в группе пациентов, которые имеют низкую оценку (1 балл) по CHA₂DS₂-VASc. Авторы мета-анализа от 2016 г. продемонстрировали высокую гетерогенность результатов исследований [41], поэтому решение по антикоагулянтной терапии должно быть принято на основе индивидуальных особенностей пациента [39, 40]. В то же время в другом исследовании (n=8962) было выявлено, что пациенты с ФП при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 балл (не связанный с полом фактор риска) имели преимущества при назначении антикоагулянтной терапии [41].

Мета-анализ 16 рандомизированных клинических исследований, включающий 9874 пациентов, был выполнен для оценки эффективности антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии в предотвращении инсульта при ФП. Исследования продемонстрировали эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта в сравнении с плацебо – снижение риска на 62% (95% ДИ от 48 до 72%) [24].

Исторически первыми препаратами для профилактики инсульта при ФП являются антагонисты витамина К (варфарин). Мета-анализ исследований показал,

* – Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ по состоянию на апрель 2020 г.

что применение препаратов этой группы у больных с ФП снижает риск развития инсультов по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии [42].

Современные средства контроля уровня глюкозы в крови также могут снижать риск развития инсульта, однако основная превентивная роль все же принадлежит сердечно-сосудистым средствам, среди которых антикоагулянты обладают значительными преимуществами.

При лечении антагонистами витамина К для профилактики инсульта, системной эмболии у пациентов с СД необходимо ориентироваться на МНО 2,0–3,0 ед. и время, в течение которого МНО находится в терапевтическом диапазоне $\geq 70\%$. В отсутствие должного контроля МНО, что довольно часто встречается в клинической практике, показатели эффективности и безопасности варфарина значительно снижаются [24].

В 2020 г. опубликован новый вариант этого руководства [40], в котором отмечается, что при пароксизмальной или постоянной ФП рекомендуется лечение ППОАК, не являющимися антагонистами витамина К (дабигатран, апиксабан, ривароксабан или эдоксабан[®]). При назначении ППОАК следует тщательно оценивать функцию почек у пациентов с СД, чтобы избежать передозировки из-за снижения выведения препарата [33].

Данные международного регистра REACH (наблюдение в течение 4 лет 45 227 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, в том числе 19 699 пациентов с СД) свидетельствуют, что пациенты с СД имели более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с пациентами без СД (16,5 и 13,1%, соответственно; $p < 0,001$). Риск смерти от всех причин у пациентов с СД также был выше: 14,3 и 9,9%, соответственно [22]. Эти результаты были подтверждены и в исследовании ROCKET-AF [43].

Мета-анализ, выполненный К. Н. Мак и включавший 28 РКИ с участием 138 948 пациентов, показал снижение риска развития инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома на фоне терапии ривароксабаном на 22% в сравнении с различными препаратами контроля (АСК, низкомолекулярный гепарин – НМГ, варфарин, плацебо) [44]. Исследование Y. K. Loke и соавт., основанное на анализе 27 РКИ с участием 132 445 пациентов, продемонстрировало снижение риска развития коронарных осложнений в группе терапии ривароксабаном на 19%, а также в сравнении с различными препаратами контроля – АСК, НМГ, варфарин, плацебо (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,72 до 0,93) [45]. Значит ли это, что имеются существенные предпосылки для выбора с целью коронарной защиты пациента с ФП прямых ингибиторов

фактора Ха (конкретно ривароксабана), а не представителя класса прямых ингибиторов тромбина (дабигатрана)? Возможно, поскольку ривароксабан – единственный препарат из зарегистрированных на территории России ППОАК, который имеет показание при ишемической болезни сердца и синусовом ритме [46].

Ривароксабан – наиболее широко изученный в клинических исследованиях ППОАК у пациентов с ФП и СД. В исследовании ROCKET-AF доля пациентов с сопутствующим СД составляла 40% ($n=5\,695$) от общего числа включенных в исследование. Для сравнения, в исследовании RE-LY и ARISTOTLE число пациентов с СД составляло 23 и 25% соответственно [47, 48]. Анализ результатов исследования ROCKET-AF показал, что эффективность и безопасность ривароксабана не зависели от наличия или отсутствия СД у пациентов с ФП [42, 43].

Анализ результатов исследования ROCKET-AF и эффективности ривароксабана у пациентов с ФП и СД продемонстрировал, что прием этого препарата характеризовался снижением ОР смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 20% по сравнению с варфарином. Ретроспективный анализ US MarketScan у пациентов с ФП и СД ($n=24\,646$) показал снижение риска не только развития инсульта и инфаркта миокарда, но и ампутаций или необходимости реваскуляризации конечностей в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и СД, что, несомненно, улучшает прогноз жизни больного [49].

Еще очень важный компонент в практике кардиолога при ведении пациента с ФП заключается в необходимости регулярной оценки функции почек. Это обусловлено тем, что ФП способствует развитию ХБП и, наоборот: у пациентов с нарушением функции почек чаще встречается ФП [50, 51].

Сочетание ФП и СД повышает риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и кровотечений, что необходимо учитывать врачу при выборе подходящей антикоагулянтной терапии.

В большинстве действующих (как международных, так и российских) рекомендаций по диагностике и лечению ФП эксперты отдают предпочтение ППОАК, а не варфарину [52, 53]. В данном случае предпочтение будет за теми препаратами, которые преимущественно выводятся не почечной экскрецией.

Необходимо отметить, что только у ривароксабана протоколом исследования было предусмотрено снижение дозы на 25% от исходной (с 20 до 15 мг/сут) на основании единственного критерия: клиренс креатинина ниже 50 мл/мин. Это существенно облегчает принятие врачом правильного решения при выборе дозы [54].

[®] – Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ по состоянию на апрель 2020 г.

Особое внимание следует обратить на то, что, например, для препарата аписабан критериями снижения дозы в рандомизированных клинических исследованиях были выбраны как минимум два из трех предложенных критериев. Использование такого правила не позволяло снизить дозу препарата при высокой концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов моложе 80 лет и массой тела более 60 кг (очевидно, что это большинство курируемых больных). Следует также отметить, что клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации являются более надежными показателями для характеристики функции почек [53].

Анализ функции почек при приеме антикоагулянтной терапии, проведенный по трем ППОАК, показал, что применение ППОАК по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска ухудшения фильтрационной функции почек (УФФП) на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ от 0,66 до 0,89; $p < 0,001$), риска удвоения уровня креатинина – на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ от 0,40 до 0,95; $p = 0,03$), риска развития острого повреждения почек – на 32% (ОР 0,68, 95% ДИ от 0,58 до 0,81; $p < 0,001$).

При этом назначение ривароксабана было связано со снижением риска УФФП на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ от 0,62 до 0,87; $p < 0,001$), риска удвоения уровня креатинина на 54% (95% ДИ от 0,28 до 0,75; $p < 0,01$) и риска острого повреждения почек – на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ от 0,57 до 0,84; $p < 0,001$). Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска УФФП (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,56 до 0,93; $p = 0,01$) и риска острого повреждения почек (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,40 до 0,77; $p < 0,001$).

Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении аписабана не установлено. Таким образом, терапия ривароксабаном обладала преимуществом перед лечением варфарином в отношении нежелательных влияний на почки по трем позициям: снижение риска УФФП, острого повреждения почек и удвоения уровня креатинина [55].

Заключение

Снижение бремени сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете является основным клиническим императивом, которому следует уделить первоочередное внимание, чтобы снизить преждевременную смертность, улучшить качество жизни пациентов. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет усугубляют течение заболевания, способствуя развитию инсультов и тромбоэмболических осложнений. Для профилактики этих осложнений могут применяться современные эффективные и безопасные препараты антитромботической терапии, в частности, наиболее изученный пероральный ингибитор фактора Ха – ривароксабан, который является доказанной альтернативой варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

PP-XAR-RU-0429-1

Статья поступила 10.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017;120(9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.309732
2. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163
3. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Kardiologia*. 2018;58(7):85–94. [Russian: Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10156
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41]. DOI: 10.14341/DM8664
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
6. Naser N, Dilic M, Durak A, Kulic M, Pepic E, Smajic E et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia Socio Medica*. 2017;29(4):231–6. DOI: 10.5455/msm.2017.29.231-236
7. Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):157. DOI: 10.1186/s12933-019-0953-7
8. Pallisgaard JL, Schjerning A-M, Lindhardt TB, Prociada K, Hansen ML, Torp-Pedersen C et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(6):621–7. DOI: 10.1177/2047487315599892
9. Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Melander O. Atrial fibrillation in the Malmö diet and cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(2):95–102. DOI: 10.1007/s10654-009-9404-1
10. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(1):56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004

11. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(11):1325–35. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.755
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
13. Fox CS. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2010;20(3):90–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.08.001
14. Zhang H, Xu Q, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sciences*. 2018;213:258–68. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.028
15. Silambarasan M, Tan J, Karolina D, Armugam A, Kaur C, Jeyaseelan K. MicroRNAs in Hyperglycemia Induced Endothelial Cell Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):518. DOI: 10.3390/ijms17040518
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA*. 2002;287(19):2570–81. DOI: 10.1001/jama.287.19.2570
17. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):120. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9
18. Zholbayeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal” marker searching. *Creative Cardiology*. 2015;2:40–53. [Russian: Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. Креативная кардиология. 2015;2:40-53]
19. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Blann AD, Lip GYH. Soluble E-selectin, von Willebrand Factor, Soluble Thrombomodulin, and Total Body Nitrate/Nitrite Product as Indices of Endothelial Damage/Dysfunction in Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation. *Chest*. 2007;132(4):1253–8. DOI: 10.1378/chest.07-1185
20. Agostini S, Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017;95(10):1183–9. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0126
21. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, Nonin-Babary E, Chevalier P. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2013;15(11):1562–6. DOI: 10.1093/europace/eut121
22. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Koltsov I.A., Yasamanova A.N., Fidler M.S., Tshukin I.A. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8–2):46–52. [Russian: Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Кольцов И.А., Ясманова А.Н., Фидлер М.С., Тшукин И.А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8-2):46-52]. DOI: 10.17116/jnevro201911908246
23. Jakobi AJ, Mashaghi A, Tans SJ, Huizinga EG. Calcium modulates force sensing by the von Willebrand factor A2 domain. *Nature Communications*. 2011;2(1):385. DOI: 10.1038/ncomms1385
24. Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular disease EASD/ESC. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(3):7–61. [Russian: Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;19(3):7-61]
25. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.STR.22.8.983
26. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB et al. A Risk Score for Predicting Stroke or Death in Individuals With New-Onset Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290(8):1049–56. DOI: 10.1001/jama.290.8.1049
27. Yang Y-W, Lee S-S, Chen C-C, Liu H-H, Tsai T-H, Lin T-H et al. CHADS₂ scores as a predictor of ischemic stroke after radical prostatectomy. *Cancer Medicine*. 2016;5(1):3–8. DOI: 10.1002/cam4.557
28. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
29. Jastrzębski M, Stec J, Fijorek K, Pavlinec C, Czarnecka D. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict long-term mortality in patients with typical atrial flutter after catheter ablation. *Kardiologia Polska*. 2019;78(1):59–64. DOI: 10.33963/KP.15102
30. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2015;38(9):555–61. DOI: 10.1002/clc.22435
31. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(5):574.e13–574.e27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.11.046
32. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Testa S, Palareti G. Comparison of HAS-BLED and HAS-BED Versus CHADS₂ and CHA₂DS₂VASC Stroke and Bleeding Scores in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(7):1012–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.007
33. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
34. Kirchhof P, Haas S, Amarencio P, Hess S, Lambelet M, van Eickels M et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e009530. DOI: 10.1161/JAHA.118.009530
35. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(2):120–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1105575
36. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1720–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347
37. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760–4. DOI: 10.1161/01.STR.27.10.1760
38. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
39. Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Golytsyn S.P., Egorov D.F., Popov S.V., Sulimov V.A. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. New revision - 2013. 596p. Av. at: <https://vnoa.ru/upload/Recommend2013.pdf>. [Russian: Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Попов С.В., Сулимов В.А. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция – 2013. 596с. Доступно на: <https://vnoa.ru/upload/Recommend2013.pdf>]
40. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486

41. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, on behalf of the Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA₂DS₂-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012609
42. Avezum A, Oliveira GB de F, Diaz R, Hermosillo JAG, Oldgren J, Rippoll EF et al. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial. *Open Heart*. 2018;5(1):e000800. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000800
43. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *American Heart Journal*. 2015;170(4):675–682. e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
44. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
45. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
46. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
47. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;196:127–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141
48. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, Wojdyla DM, McMurray JJV, Hanna M et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;1(2):86–94. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu024
49. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A, Sood NA et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(9):2107–14. DOI: 10.1111/dom.13787
50. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(9):1386–98. DOI: 10.2215/CJN.01860217
51. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082
52. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. et al. Clinical recommendations RKO, VNOA and ASSH 'Diagnosis and treatment of atrial fibrillation' 2017. 211 p. Av. at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. и др. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017. 211 с. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>]
53. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
54. Obrezan A.G. Difficult issues of oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;88:68–72. [Russian: Обрезан А.Г. Трудные вопросы пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2017;88:68–72]
55. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087

Комаров А. А., Шахматова О. О., Коробкова В. В.

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

БАЛАНС ПОЛЬЗЫ И РИСКА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. КАК ОТНОСИТЬСЯ К ПРОБЛЕМЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ?

Обзор посвящен проблеме кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих антитромботическую терапию. Подробно рассмотрены подходы к стратификации риска желудочно-кишечных кровотечений и коррекции модифицируемых факторов, определяющих вероятность развития данных событий. Даны рекомендации по назначению препаратов для защиты желудка. Подчеркивается взаимосвязь факторов риска тромбозов и кровотечений и обсуждаются возможные показания для многокомпонентного антитромботического лечения у больных стабильной ИБС.

Ключевые слова	Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; атеротромбоз; факторы риска; ингибиторы протонного насоса; многокомпонентная антитромботическая терапия
Для цитирования	Komarov A. L., Shakhmatova O. O., Korobkova V. V. The balance of benefit and risk in prescribing antithrombotic therapy for patients with coronary artery disease. How to deal with the gastrointestinal bleeding problem? <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(7):115–124. [Russian: Комаров А.А., Шахматова О.О., Коробкова В.В. Баланс пользы и риска при назначении антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца. Как относиться к проблеме желудочно-кишечных кровотечений? <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):115–124]
Автор для переписки	Комаров Андрей Леонидович. E-mail: andrkomarov@mail.ru

Введение

Кровотечения являются ключевой проблемой, ограничивающей возможности длительной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации. В структуре геморрагических осложнений лидирующие позиции занимают кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сведения о влиянии таких кровотечений на прогноз разноречивы, а традиционная панель факторов риска далеко не всегда отражает реальную угрозу их развития. Цель настоящего обзора заключается в обсуждении подходов к стратификации риска, профилактике желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и выбору антитромботической терапии, наиболее оптимальной с позиций эффективности и безопасности.

Логично остановиться прежде всего на проблеме кровотечений из верхних отделов ЖКТ – пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, наиболее «уязвимых» к приему антитромбоцитарных препаратов. Как известно, наиболее частыми источниками ЖКК являются пептические язвы и/или эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (желудок и двенадцатиперстная кишка поражаются примерно с одинаковой частотой), связь которых с приемом антиагрегантов не вызывает сомнений [1, 2]. Значительно реже встречаются: синдром Мэллори-Вейса (4–7%), кровотечения из опухолей (2–4%), гиперсекреция гастрина (синдром Золлингера–Эллисона), ангиодисплазии слизистой оболочки, артериовенозные мальформации (язва Дьелафуа) и другие аномалии, суммарная частота которых не превышает 5–7%. Показательно, что у каждого пятого больного с типичными клиническими признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ не удается установить конкретный источник при выполнении эндоскопического исследования. Кровотечения из нижних отделов ЖКТ (возникающие, как правило, на фоне колита, дивертикулярной болезни, опухолей и, наконец, геморроя) меньше зависят от сопутствующего назначения антиагрегантов, требуют внимания, прежде всего, колопроктолога и не будут обсуждаться в настоящей работе. Таким образом, термин ЖКК далее предполагается использовать применительно к верхним отделам ЖКТ.

Частота развития и исходы ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию

Частота развития и исходы ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию

По данным популяционных исследований [1, 2], частота крупных ЖКК составляет 78–61 случай на 100 000 человек в год (т.е. менее 1%). Логично, что у больных с сердечно-сосудистой патологией, получающих антитромботическую терапию, ЖКК возникают чаще. Так, в исследованиях с аспирином частота ЖКК составляла 1–3% [3], а в исследованиях с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) – около 2–3% в год [4, 5]. Примерно такая же частота ЖКК наблюдалась и в исследованиях с пероральными антикоагулянтами [6]. На первый взгляд, эти цифры не вызывают серьезных опасений. Тем не ме-

нее актуальность проблемы ЖКК трудно переоценить, учитывая значительное число больных, имеющих показания к тому или иному варианту антитромботического лечения, а также высокую смертность, ассоциированную с данным осложнением.

По понятным причинам мы не считаем возможным обсуждать раннее лечение ЖКК, оставляя этот вопрос на рассмотрение реаниматологов, хирургов и эндоскопистов. Заметим лишь, что несмотря на оказание современной медицинской помощи госпитальная смертность больных с крупным ЖКК продолжает оставаться на высоком уровне, достигая 10–11%, по данным Европейской ассоциации желудочно-кишечной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) и других международных экспертных сообществ [1, 2]. Логично, что ближайший риск летальных исходов определяется в первую очередь тяжестью кровопотери, нарушениями гемодинамики и дисфункцией жизненно важных органов. Именно эти факторы принято учитывать при оценке риска ранней смерти больных с ЖКК (например, шкала Glasgow-Blatchford) [1, 2, 7].

Весьма показательно иллюстрируют проблему ЖКК результаты крупного датского регистра (2003–2014 гг.), объединившего 46 301 больного, получавшего ДАТТ после инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Частота ЖКК, потребовавших госпитализации, составила около 1% в год, а смертность в течение 30 дней после ЖКК – 11%. Все это полностью соответствует статистическим данным, представленным в международных экспертных документах [1, 2]. При проспективном наблюдении оказалось, что среди лиц, перенесших ЖКК, частота смертельных исходов продолжала неуклонно нарастать, достигнув 25,4% к концу 12 месяцев. Следует обратить внимание, что больные, имевшие больший риск ЖКК (и, соответственно, более высокий риск смерти), характеризовались старшим возрастом, большей отягощенностью в отношении «классических» факторов риска, большей тяжестью острого коронарного синдрома (ОКС) и вовлечением периферических сосудистых бассейнов.

Сходными оказались результаты российского регистра длительной антитромботической терапии «РЕГАТА», включившего почти 1000 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), наблюдавшихся в НМИЦ кардиологии МЗ РФ, среди которых большинство было подвергнуто плановым процедурам чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [8]. Частота ЖКК была обычной – 2,2/100 человек/лет. Смертность после ЖКК составила 17,7% в течение 30 дней, 19,4% в течение 1 года и 35,3% за весь период наблюдения, составивший 2,5 года. Все смерти были обусловлены тромбозами в различных артериальных бассейнах.

Таким образом, отдаленные исходы ЖКК связаны, вероятнее всего, не с самим фактом кровотечения, а с большим «бременем» атеротромботического процесса, характерным для данной категории больных. С высокой степенью уверенности можно полагать, что в обсуждаемых регистрах существенная часть смертельных исходов, обусловленных тромботическими событиями, возникла в период отмены или ослабления ДАТТ после эпизода ЖКК. Негативные последствия такого прерывания терапии у больных с высоким риском атеротромботических осложнений хорошо известны. Так, например, в регистре PARIS (включались больные, подвергнутые неотложным ЧКВ) преждевременное прекращение ДАТТ из-за недостаточной приверженности или возникших кровотечений вдвое увеличивало риск сосудистых осложнений [9].

Аналогично обстоит ситуация с исходами крупных кровотечений у больных, принимающих антикоагулянты. Так, в хорошо организованных рандомизированных исследованиях, посвященных использованию специфических антагонистов к прямым пероральным антикоагулянтам у больных с массивными кровотечениями или потребностью в крупных операциях, было обнаружено увеличение числа тромботических осложнений (в т. ч. смертельных), большая часть которых развивалась именно в период прерывания терапии [10, 11].

Возобновление антитромботической терапии после эпизода ЖКК

Принимая во внимание все вышеизложенное, крайне актуальным представляется четкое определение сроков возобновления антитромботической терапии после ЖКК. При решении этого вопроса нужно ориентироваться на соотношение рисков, связанных, с одной стороны, с развитием тромботических осложнений и, с другой стороны – с рецидивом кровотечения. Заметим, что специально организованных исследований, посвященных антитромботической терапии у больных с недавним ЖКК, не было. Поэтому приходится ориентироваться на мнения экспертов ведущих кардиологических (Европейское общество кардиологов, ЕОК) [12] и гастроэнтерологических (ESGE) ассоциаций [1, 2], основанные исключительно на здравом смысле и результатах относительно небольших наблюдательных когортных исследований.

Для подавляющего большинства больных выбор тактики лечения должен определяться командой специалистов различного профиля, включающей кардиолога, гастроэнтеролога и хирурга. Очевидно, что во главу угла ставится эндоскопическая оценка активности (и соответственно – риска рецидива) ЖКК, основанная на классификации Forrest [1, 2]. Напомним, что продолжающееся кровотечение обозначается как FI (FIA – струйное

и FIB – диффузное). Остановившееся на момент осмотра кровотечение обозначается как FII (FIIA – видимый сосуд в дне язвы, FIIB – плотно фиксированный ко дну язвы тромб, FIIC – мелкоточечные сосуды в дне язвы в виде пигментированных пятен). Наконец, язвенный дефект слизистой оболочки без признаков кровотечения обозначается как FIH.

При низком риске рецидива ЖКК (FIIC – FIH) отмена/модификация антитромботического лечения обычно не требуются. Для стабильных больных с атеротромбозом, имеющих высокий риск рецидива ЖКК (FIIA – FIIB), исходно проводившаяся монотерапия аспирином может быть прервана на 3 дня. Для больных, получающих ДАТТ и имеющих высокий риск рецидива ЖКК, рекомендуется временная отмена блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Лечение аспирином целесообразно по возможности продолжить, особенно при очень высоком риске тромботических осложнений, обусловленном недавними ОКС и/или стентированием коронарных артерий. Терапию вторым антитромбоцитарным препаратом предлагается возобновить как можно быстрее после стабилизации состояния. Учитывая заведомое повреждающее действие любого антиагреганта на слизистую верхних отделов ЖКТ, может обсуждаться контрольная эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) для оценки состояния источника кровотечения.

Решение вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии основано на тех же принципах. Продемонстрировано, что польза от приема антикоагулянта у больных, имеющих показания к такому лечению, превосходит возможный риск рецидива ЖКК. В целом оптимальным считается возобновление терапии в течение недели после ЖКК (возможно, раньше у больных с высоким риском тромбоэмболий, например, при высоком балле CHADS₂VASC, недавнем инсульте или механическом протезе в митральной позиции). По мнению экспертов

[1, 2, 12], необходимости в контрольном эндоскопическом исследовании при ЖКК, случившемся на фоне антикоагулянтной терапии, нет.

Оговоримся, что все изложенное выше относится к «стандартным» источникам ЖКК, а именно – пептическим язвам и эрозиям слизистой. Каких-либо рекомендаций, касающихся антитромботической терапии у больных с кровотечениями, связанными с опухолями, варикозом вен и т.д., нет. Нет и конкретных предписаний в отношении лиц, одновременно имеющих высокий риск тромбозов, тромбоэмболий и рецидивов ЖКК.

Факторы риска и возможные подходы к профилактике ЖКК

Предотвращение развития кровотечения предусматривает объективную оценку факторов риска и назначение лекарств для защиты желудка. Традиционная панель факторов риска ЖКК, рекомендованная в 2015 г. экспертами ЕОК для больных, получающих ДАТТ [13], включает возраст старше 65 лет, симптомы диспепсии (строгого определения которых, к сожалению, нет), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, контаминацию *Helicobacter pylori*, анамнез ЖКК или язвенной болезни, а также сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), кортикостероидов и, наконец, назначение антикоагулянтных препаратов (табл. 1) [4, 13]. Есть основание считать, что указанный список факторов риска далеко не полон. Так, результаты крупных наблюдательных исследований, полученные в 2017–2019 гг. [4, 14], дали основание рекомендовать дополнительную стратификацию по возрасту, а также обратить внимание на опасность приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, типичным побочным эффектом которых, как известно, являются разнообразные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея и т.д.). По мнению ряда авторов,

Таблица 1. Оценка риска ЖКК у больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (адаптировано из [13, 4])

«Классические» факторы риска, (ЕОК, 2015 г.)	Балл	«Дополненная» панель факторов риска 2017–2019 гг.	Балл
Возраст ≥65 лет	1	Возраст 60–69 лет	1
Диспепсия	1	Возраст 70–79 лет	2
Рефлюксная болезнь	1	Возраст ≥80	3
<i>Helicobacter pylori</i> инфекция	1	Диспепсия	1
Хроническое употребление алкоголя	1	Пептическая язва без кровотечения (анамнез)	2
Пептическая язва без кровотечения (анамнез)	2	ЖКК (анамнез)	3
ЖКК (анамнез)	2	НПВС	2
НПВС	2	Стероиды	2
«Полная» доза АК (ФП, ВТЭО)	2	Ингибиторы обратного захвата серотонина	2
Стероиды	2		
Высокий риск Σ ≥2 баллов		Высокий риск Σ ≥2 баллов	

ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, АК – антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения.

Таблица 2. Показания для скрининга *Helicobacter pylori* (адаптировано из [20–22])

Острая пептическая язва или язвенная болезнь в анамнезе (если ранее не проведена эрадикационная терапия)
Низкодифференцированная MALT-лимфома (мальтома) желудка* или анамнез эндоскопической резекции раннего рака желудка**
Неуточенная диспепсия: – неинвазивное тестирование (без ЭГДС) для лиц <60 лет, при отсутствии симптомов, требующих исключения тяжелых соматических патологий (потеря веса, боль в животе, дисфагия, рвота, желудочно-кишечные кровотечения и др.) – инвазивное тестирование (ЭГДС) для лиц ≥60 лет или при наличии симптомов, требующих исключения тяжелых соматических патологий
Хронический прием аспирина
Хронический прием нестероидных противовоспалительных средств
Необъяснимая железодефицитная анемия после тщательной оценки других причин
Иммунная тромбоцитопения
Оценка эффективности эрадикации <i>H. Pylori</i> (тестирование проводится через 30 дней после завершения лечения и без терапии ингибиторами протонного насоса)

* – Gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma – неходжкинская лимфома желудка из лимфоцитов типа В.

** – ранний рак желудка – аденокарцинома желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя, вне зависимости от поражения лимфатических узлов (T1NxM0). Дополнительными показаниями для тестирования могут быть демографические характеристики, ассоциирующиеся с высоким риском (семейный анамнез рака желудка, выходцы из эндемичных регионов по инфекции *H. Pylori*, представители чернокожей или латиноамериканской рас), а также факт длительного приема ингибиторов протонного насоса.

при оценке риска кровотечений разумно также учитывать степень распространенности атеротромботического процесса [15, 16], в первую очередь поражения артерий нижних конечностей и брюшного отдела аорты, негативное влияние которых, вероятно, обусловлено сопутствующей ишемией слизистой ЖКТ.

Высокий риск ЖКК не является основанием для отказа от проводимого антиагрегатного лечения, но требует воздействия на корректируемые факторы. В первую очередь это касается многокомпонентной антиагрегатной терапии, продолжительность которой должна быть максимально сокращена (см. экспертные документы, посвященные лечению больных с фибрилляцией предсердий и сопутствующими ОКС/ЧКВ) [17, 18]. Оптимально также отказаться от приема или уменьшить дозу НПВС и кортикостероидов, однако у больных, принимающих данные препараты на постоянной основе, сделать это обычно не удается.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Инфекция *Helicobacter pylori* считается одним из наиболее значимых факторов риска для большинства нарушений ЖКТ: диспепсии, атрофии и эрозий слизистой, рака желудка, пептических язв и связанных с ними кровотечений [1, 2, 19]. Нельзя исключить, что контаминация *Helicobacter pylori* может провоцировать развитие гематологических проблем – иммунной тромбоцитопении, а также анемии. В развитии последней наиболее вероятно играет роль атрофия слизистой (см. выше) с нарушением всасывания витаминов и железа. Частота обсуждаемого инфекционного агента увеличивается с возрастом, превышая 60% у лиц старше 65 лет. Инфекция обнаруживается чаще среди лиц с низким социально-экономическим статусом и с сердечно-сосудистыми факторами

риска. Возможно, именно этим обусловлены известные ассоциации между *Helicobacter pylori* и развитием коронарных осложнений.

В последние годы ведущими экспертными организациями [20–22] были определены показания для тестирования на инфекцию *Helicobacter pylori* (табл. 2). Логично, что соответствующее обследование показано больным наиболее высокого риска – с анамнезом пептической язвы или ЖКК, получающих аспирин или НПВС, лицам с железодефицитной анемией, а также пожилым с теми или иными «тревожными» симптомами (боли в животе, дисфагия, рвота, немотивированная потеря веса и т. д.).

Оптимальным считается гистологическое обнаружение возбудителя в образцах слизистой желудка, имеющее чувствительность и специфичность свыше 95%. В качестве альтернативы данному эталонному методу предлагается неинвазивное определение *Helicobacter pylori* (дыхательный тест либо анализ кала), наилучшим образом подходящее больным, не имеющим очевидных показаний к гастроскопии. Серологическая диагностика *Helicobacter pylori* не рекомендована, хотя и остается на вооружении многих лечебных учреждений. Необходимо помнить об ограничениях неинвазивной диагностики, связанных с недавним (менее 2–4 недель) приемом ингибиторов протонного насоса (ИПН). Возбудитель может также не обнаруживаться в материале биопсий, полученном в раннем периоде ЖКК. В этой связи определение *Helicobacter pylori* рекомендуется повторить, обычно спустя месяц от момента кровотечения [1, 2, 20–22].

Обнаружение *Helicobacter pylori*, как правило, является показанием для проведения эрадикационной терапии, эффективность которой продемонстрирована во многих рандомизированных исследованиях, регистрах и мета-

Таблица 3. Зарегистрированные показания к назначению ИПН
(Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США – FDA и Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании – NICE) (адаптировано из [24])

Лечение и профилактика развития эрозивного эзофагита*
Различные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)*: неэрозивная рефлюксная болезнь, доказанные внепищеводные проявления ГЭРБ, стриктуры и пищевода Барретта
Лечение инфекции <i>H. pylori</i> в комбинации с антибиотиками
Кратковременное лечение и профилактика пептических язв, не ассоциированных с инфекцией <i>H. Pylori</i> *
Лечение диспепсии на фоне длительного приема НПВС
Лечение и профилактика развития НПВС-ассоциированных язв желудка*
Гиперсекреторный синдром (в т. ч. Золлингера–Эллисона)*
Больные в критическом/тяжелом состоянии, длительно находящиеся на искусственной вентиляции легких
Курсовое лечение функциональной диспепсии (при регулярном наблюдении за пациентом)

* – состояния, вероятно, требующие длительного приема ИПН (в т. ч. на фоне антитромботической терапии).

анализах. Схемы лечения изложены в соответствующих экспертных документах [20, 21] и в настоящем обзоре обсуждаться не будут.

Назначение антисекреторной терапии

Еще одним «традиционным» способом медикаментозной защиты желудка является назначение препаратов, уменьшающих образование кислоты в составе желудочного сока. Назначение данных средств является патогенетически обоснованным, учитывая известное повреждающее действие кислой среды на слизистую верхних отделов ЖКТ. Снижение кислотности желудочного сока обеспечивает лучшую стабильность тромба и таким образом может способствовать меньшей кровопотере в случае развившегося ЖКК [23]. В настоящее время считается доказанным, что среди всех классов антисекреторных препаратов наибольшей эффективностью обладают ИПН, механизм действия которых заключается в снижении секреции соляной кислоты за счет блокирования водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы.

Относительно невысокая стоимость, безрецептурная доступность в аптечной сети и высокая клиническая эффективность привели к тому, что препараты данной группы стали неконтролируемо использоваться при любых желудочно-кишечных жалобах, особенно лицами пожилого возраста. В этой связи считаем необходимым четко охарактеризовать круг состояний, требующих назначения ИПН (табл. 3) [24].

Необходимость краткосрочной терапии эрозий пищевода, пептических язв, назначения ИПН в составе эрадикационной терапии, а также для профилактики ЖКК у больных, находящихся на длительной вентиляции легких, не вызывает сомнений. Наибольшее количество вопросов связано с целесообразностью длительного (а фак-

тически – неопределенно долгого) применения ИПН для снижения риска развития ЖКК у кардиологических больных, получающих антитромботическую терапию.

Основанием для дискуссии послужили данные о негативных эффектах ИПН, полученные в когортных исследованиях и регистрах, то есть в условиях реальной клинической практики [25–27]. Спектр заболеваний, ассоциирующихся с приемом ИПН (чаще – длительным), весьма широк и включает кишечную инфекцию *Clostridium difficile*, деменцию, развитие пневмоний, остеопороз, нарушение функции почек и т. д. В какой-то степени возникновение этих патологических состояний может быть обусловлено снижением кислотности желудочного сока с утратой барьерной функции (актуально для контаминации *Clostridium difficile*) и нарушением всасывания многих витаминов. Еще одно объяснение заключается в том, что обсуждаемые выше коморбидные состояния в целом свойственны пожилым людям, часто принимающим ИПН. Таким образом, нельзя исключить, что прямая причинно-следственная связь между назначением ИПН и описанными «побочными эффектами» отсутствует.

Отдельного обсуждения требует проблема сосудистых осложнений, возникающих на фоне приема ИПН. Многочисленные мета-анализы различных по своей мощности наблюдательных исследований [26, 27] убедительно продемонстрировали факт увеличения риска тромботических осложнений, включая сосудистую смерть и ИМ у больных, получавших ДАТТ совместно с ИПН. В подавляющем большинстве исследований одним из компонентов ДАТТ был клопидогрел, использовавшийся вместе с наиболее распространенным представителем ИПН – омепразолом. Известно, что оба препарата имеют общий путь обмена в системе печеночных цито-

хромов CYP2C19. Соответственно, при их совместном приеме потенциально возможно уменьшение скорости превращения клопидогрела в его активный метаболит, следствием чего может быть ослабление блокады P2Y12 рецепторов тромбоцитов. На этот факт обратили внимание эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), рекомендуя при совместном назначении отдавать предпочтение препаратам ИПН, отличным от омепразола и, что наиболее оптимально, не имеющим отношения к системе CYP2C19 [28].

Заметим, что адекватных подтверждений данной концепции в хорошо организованных исследованиях нет. Единственное рандомизированное исследование (COGENT [29]), в котором изучалась возможность назначения омепразола совместно с ДАТТ, не выявило каких-либо негативных эффектов данной комбинации. К сожалению, исследование было прервано досрочно в связи с финансовыми проблемами компании-спонсора, поэтому ориентироваться исключительно на его результаты было бы опрометчиво. Крайне интересным представляется объединенный анализ [30] ключевых рандомизированных исследований, посвященных ДАТТ – CREDO, CURE, TRITON и PLATO. По данным мета-анализа, примерно треть больных получала ИПН, которые назначали исключительно по усмотрению лечащих врачей. Оказалось, что факт назначения ИПН ассоциировался с увеличением сосудистых осложнений независимо от того, какой препарат использовался в составе ДАТТ – клопидогрел или новые блокаторы P2Y12 рецепторов (prasugrel и ticagrelor), обмен которых не связан с системой CYP2C19. Таким образом, вполне вероятно, что развитие сосудистых осложнений на фоне ИПН обусловлено большей отягощенностью в отношении тех или иных факторов риска, а не потенциальными лекарственными взаимодействиями. Тем не менее при назначении вместе с ДАТТ лучше отдавать предпочтение препаратам ИПН, отличным от омепразола.

Самые современные данные относительно целесообразности длительного профилактического назначения ИПН у больных, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, можно почерпнуть из исследования COMPASS [31]. Напомним, что в этом рандомизированном исследовании стабильные больные с высоким риском атеротромботических осложнений в коронарном и/или периферическом сосудистых бассейнах могли принимать аспирин, ривароксабан 5 мг 2 раза в день либо сочетание аспирина с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день. Добавление ривароксана к аспирину привело к уменьшению суммарной частоты ишемических событий (сосудистой смерти, ИМ и инсульта) на 24% (относительный риск (ОР) 0,76, 95% до-

верительный интервал (ДИ): 0,66–0,86, $p < 0,001$). Назначение многокомпонентной антитромботической терапии закономерно приводило к увеличению крупных кровотечений (ОР 1,70, 95% ДИ: 1,40–2,05, $p = 0,001$). Более подробный анализ кровотечений приводится нами ниже. Пока отметим, что частота наиболее тяжелых кровотечений (фатальных, в критический орган и т. д.) была невелика – менее 0,5%. Результатом такого оптимального соотношения пользы и риска явилось почти 20-процентное снижение смертности, достигнутое в группе многокомпонентного лечения в сравнении с аспирином (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,71–0,96, $p = 0,01$).

Больные любой из стран лечения COMPASS, не имевшие исходной терапии ИПН (всего таких было 64%), были дополнительно рандомизированы к терапии пантопразолом в суточной дозе 40 мг либо плацебо (данный фрагмент исследования получил отдельное название – COMPASS PPI [32]). Комбинированная конечная точка была аналогична таковой в упоминавшемся выше исследовании COGENT [29] и включала практически все варианты неблагоприятных событий в верхних отделах ЖКТ, а именно: явное кровотечение (гематемезис и/или мелена) из установленного или неустановленного источника, скрытое предполагаемое ЖКК с документированным снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл, острая язва или множественные эрозии с давностью симптомов не менее 3 дней, а также обструкция/перфорация верхних отделов ЖКТ.

Назначение пантопразола практически не влияло на частоту комбинированной конечной точки – 1,2% против 1,3% в группе плацебо. Не было разницы и по наиболее опасным ее компонентам – обструкции/перфорации (0,2% в обеих группах). Не было обнаружено различий в эффектах препарата в подгруппах высокого риска (с анамнезом язвенной болезни, инфекцией *Helicobacter pylori*, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию и т. п.). Явные ЖКК возникали относительно редко, тем не менее их частота была в два раза меньше на фоне профилактического приема пантопразола (0,2% против 0,4%, ОР 0,52, 95% ДИ: 0,28–0,94; $p = 0,03$). С учетом низкой частоты неблагоприятных исходов был проведен ретроспективный анализ с использованием «расширенных» критериев эффективности лечения. Так, у больных с ЖКК принимались во внимание любые язвы, в том числе не являющиеся источником кровотечения, а у больных с эрозивно-язвенным поражением, выявленным при ЭГДС, не требовалось дополнительного наличия клинической симптоматики. Снижение риска всех событий при этом достигло уровня статистической значимости (ОР 0,44, 95% ДИ: 0,31–0,63). Однако абсолютное число «расширенных» событий все равно оставалось очень низким. Было подсчи-

тано, что для предотвращения любого события придется лечить почти 500 больных на протяжении свыше двух лет, что совершенно не оправданно.

Следует иметь в виду два важных ограничения COMPASS PPI, не позволивших в полной мере оценить эффективность ИПН. Во-первых, были заведомо исключены больные наиболее высокого риска, которым лечащие врачи исходно сочли необходимым назначить данные препараты. Во-вторых, не было предусмотрено рутинное проведение ЭГДС, которое позволило бы обнаружить «немые» эрозии или язвы, часто встречающиеся у больных, получающих антитромботическое лечение.

С практической точки зрения наиболее важной представляется информация о побочных эффектах длительного приема ИПН, впервые полученная в рамках столь крупного рандомизированного испытания, каким являлся COMPASS. Оказалось, что постоянное лечение пантопразолом на протяжении почти двух лет не привело к какому-либо увеличению риска смертельных исходов, коронарных осложнений, инфекций, атрофии слизистой ЖКТ и других негативных событий, традиционно ассоциировавшихся с ИПН.

Таким образом, COMPASS PPI не изменило подходы к назначению ИПН больным с сердечно-сосудистой патологией. При наличии высокого риска ЖКК (табл. 1) прием ИПН представляется обоснованным при любом варианте антитромботического лечения. Именно такая точка зрения отражена в рекомендациях ЕОК по лечению больных со стабильными коронарными синдромами 2019 г. [33]. Опасения, связанные с длительной терапией ИПН, вероятно, преувеличены и не находят подтверждения в рандомизированных испытаниях.

Скрининг скрытых источников кровопотери

Говоря о факторах риска кровотечений, многие забывают о том, что наиболее опасным моментом в отношении развития данных осложнений являются первые недели и месяцы лечения. Очевидно, в этот период проявляются «скрытые» источники кровопотери, среди которых отдельного обсуждения требует онкологическая патология. Высокая частота онкологии, обнаруживаемой на фоне антикоагулянтной терапии, хорошо описана у больных с венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями. При этом чаще всего проявляют себя внутрипросветные опухоли – ЖКТ и мочеполовой сферы [34]. В ключевых исследованиях антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий также обращало на себя внимание относительно частое выявление опухолей ЖКТ после эпизода ЖКК [35]. Большинство таких кровотечений возникало в ближайшие полгода от начала лечения. С практической точки зрения важно, что для по-

следующего выявления опухолей имели значение не только крупные, но и малые кровотечения, традиционно считающиеся вполне безопасными.

Проблема онкологической патологии обсуждалась и в ряде исследований ДАТТ у больных с атеротромбозом [36, 37]. Однако наиболее детальный анализ взаимосвязи кровотечений с выявлением онкологической патологии был представлен группой исследователей COMPASS в конце 2019 г. [38, 39]. За 23 месяца наблюдения частота выявления любой онкологической патологии составила 4%, что вполне объяснимо для контингента больных, включенных в это исследование. Почти каждый четвертый случай рака был диагностирован у лиц, перенесших тот или иной эпизод кровотечения. Как и в предыдущих исследованиях, наибольшее диагностическое значение имели внутрипросветные кровотечения (ЖКТ и мочеполовые) любой степени тяжести, большинство которых возникло в первые 6–12 месяцев лечения. Развитие таких кровотечений увеличивало вероятность обнаружения опухолей соответствующей локализации в 20,6 и в 32,5 раза.

Не вызывает сомнений, что назначение любой антитромботической терапии является своеобразным «стресс-тестом», провоцирующим развитие кровотечений при исходном повреждении слизистой оболочки. В этой связи крайне актуальным является вопрос о необходимости того или иного скринингового обследования с целью минимизировать риск подобных осложнений и увеличить раннюю выявляемость значимой патологии, включая онкологическую. Решить вопрос мог бы рутинный эндоскопический скрининг, особенно у пожилых пациентов, однако на популяционном уровне (по крайней мере, в условиях Российской Федерации) реализовать данный подход пока не удастся. Большинство авторов [35] предлагает в качестве относительно дешевого неинвазивного теста первой линии исследование кала на скрытую кровь. При этом следует оптимально использовать иммунологический метод диагностики, характеризующийся более высокими показателями чувствительности и специфичности по сравнению с качественными тестами (бензидиновая и гваяковая пробы).

Соотношение риска и пользы при усилении антитромботической терапии у больных с высоким риском атеротромботических осложнений

Считаем нужным еще раз подчеркнуть тесную взаимосвязь факторов риска атеротромботических осложнений и кровотечений, в том числе – из верхних отделов ЖКТ. Очевидно, что вероятность (и опасность) развития ЖКК максимальна у больных с высоким риском атеротромботических осложнений, имеющих наибольшую

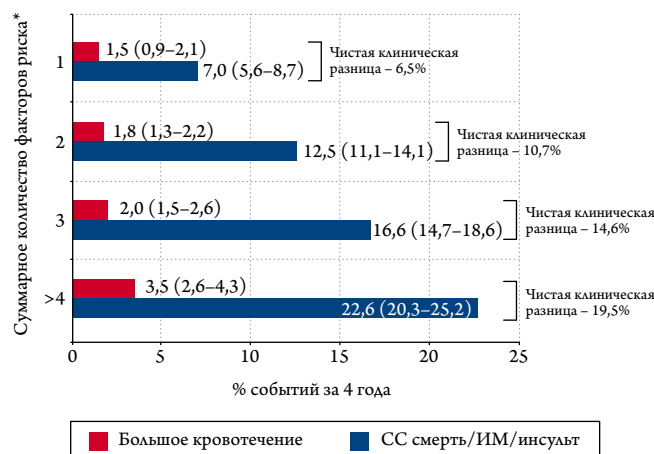
потребность в длительном антитромботическом лечении. Как известно, именно такие больные включались в исследование COMPASS [31], и применительно к этой когорте имеет смысл обсуждать соотношение риска и пользы от «интенсификации» антитромботической терапии. Высокая мощность исследования ($n=18\,278$) вполне позволяла это сделать.

Как уже было сказано, добавление ривароксана к аспирину привело к увеличению ОР крупных кровотечений, определенных в соответствии с модифицированными критериями Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (ISTH): ОР за весь период наблюдения составил 1,70 (95% ДИ: 1,40–2,05). Большинство кровотечений ожидаемо имело отношение к ЖКТ. Достоверный прирост числа кровотечений в группе комбинированной терапии в сравнении с аспирином отмечался в первый год лечения, что было логично объяснено проявлением скрытых источников кровопотери [38]. При этом увеличения числа фатальных геморрагий не было (оговоримся, что больные с высоким риском кровотечений в исследование заведомо не включались).

Использовавшиеся в исследовании критерии крупных кровотечений ISTH были весьма «либеральны» и включали, помимо кровотечений в критический орган, фатальных и т.д. – любые геморрагии, потребовавшие неотложного обращения в стационар (даже без госпитализации) [38]. Большинство крупных ISTH кровотечений протекало относительно благоприятно. Так, частота гемотрансфузий не превышала 30%, а тромбоцитарная масса, компоненты факторов свертывания крови и т.д. вводились крайне редко (последнее, наиболее вероятно, связано с коротким периодом полувыведения ривароксана и его низкой дозой). Показательно, что и сами врачи-исследователи считали значимыми не более трети кровотечений, оцененных как крупные по классификации ISTH. В отличие от кровотечений влияние комбинированной терапии ривароксаном и аспирином на ишемические события (ИМ, инсульт и сосудистую смерть) проявлялось на протяжении всего периода лечения. При отсутствии прироста фатальных и относительно небольшом числе тяжелых кровотечений понятным является снижение общей смертности, достигнутое за счет усиления антитромботической терапии.

Обсуждавшаяся выше концепция большей вероятности развития ишемических событий, нежели кровотечений, очевидно, нуждается в подтверждении в условиях реальной клинической практики. Наилучшим образом для этого подходят хорошо организованные крупные регистры, одним из которых является REACH, включивший >65000 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации [40]. Среди всех больных с атеротромбозом были отобраны лица с высо-

Рисунок 1. Риск ишемических событий и кровотечений у больных с атеротромбозом: ретроспективный анализ регистра REACH (адаптировано из [41])



* – факторы риска: возраст >65 лет, асимптомный стеноз сонных артерий >70%, диабет, сердечная недостаточность (обычно после ИМ), ХБП (рСКФ <60 мл/мин), ишемический инсульт в анамнезе, периферический атеросклероз, активное курение. СС – сердечно-сосудистая, ИМ – инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ким риском осложнений в соответствии с критериями, использовавшимися в COMPASS. Такими критериями были: возраст >65 лет, диабет, активное курение, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин), ишемический инсульт в анамнезе, заболевание периферических артерий, а также бессимптомный стеноз сонной артерии >70%. Результаты четырехлетнего проспективного наблюдения [41] продемонстрировали закономерный рост числа любых неблагоприятных исходов по мере увеличения количества факторов риска (рис. 1).

В наибольшей степени возрастала суммарная частота ишемических событий: с 7 до 22,6% в когортах больных, имевших соответственно один и ≥4 факторов риска. Рост кровотечений оказался намного меньше – с 1,5 до 3,5%. Выполненный ретроспективный анализ, к сожалению, не позволил оценить возможности более активного антитромботического лечения у больных высокого риска. Тем не менее есть все основания считать, что чистая клиническая выгода от интенсификации терапии будет в первую очередь определяться исходным «бременем» атеротромботического процесса.

Заключение

Таким образом, можно полагать, что у большинства больных с множественными факторами риска атеротромбоза вероятность развития ишемических событий превосходит вероятность кровотечений. Это может являться основанием для усиления антитромботической терапии,

в том числе путем одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, как это было предпринято в исследовании COMPASS. Применительно к больным стабильной ИБС назначение такого лечения может быть целесообразным при многососудистом поражении коронарного русла в сочетании с ≥ 1 дополнительным фактором риска – повторных ИМ, требующим лечения диабетом, атеросклерозом периферических артерий, а также хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73 м²). По крайней мере, именно этот круг факторов риска был очерчен в рекомендациях ЕОК 2019 г. [33] по лечению больных стабильными коронарными синдромами. При этом необходимо понимать, что эффект от многокомпонентной антитромботической терапии будет наилучшим при отсутствии критериев чрезмерно высокого

риска кровотечений. Так, не следует усиливать терапию при недавнем ЖКК или анемии, причина которой связана с возможной кровопотерей из желудка или кишечника, а также при другой патологии ЖКТ, связанной с высоким риском кровотечения (возможный круг заболеваний обсуждался выше). Не следует забывать об устранении потенциально модифицируемых факторов риска ЖКК и ИПН, особенности назначения которых были подробно освещены.

Финансирование

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании АО «Байер». PP-XAR-RU-0489-1.

Статья поступила 29.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations from the International Consensus Group. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
2. Gralnek I, Dumonceau J-M, Kuipers E, Lanis A, Sanders D, Kurien M et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1–46. DOI: 10.1055/s-0034-1393172
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
4. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, Gerds TA, Charlott MG, Torp-Pedersen C et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(24):1963–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz104
5. Khan MY, Siddiqui WJ, Alvarez C, Aggarwal S, Hasni SF, Ahmad A et al. Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(8):847–53. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001125
6. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):453–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
7. Girardin M, Bertolini D, Ditisheim S, Frossard J-L, Giostra E, Goossens N et al. Use of glasgow-blatchford bleeding score reduces hospital stay duration and costs for patients with low-risk upper GI bleeding. *Endoscopy International Open*. 2014;02(02):E74–9. DOI: 10.1055/s-0034-1365542
8. Panchenko E.P., Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Yarovaya E.B., Shuleshova A.G. Registry Dedicated to Assess the Risk of Ischemic and Hemorrhagic Complications of Long-term Antithrombotic Therapy in Patients with Chronic Coronary Syndromes. № NCT04347200. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347200>]. 2020.
9. Sorrentino S, Giustino G, Baber U, Sartori S, Cohen DJ, Henry TD et al. Dual Antiplatelet Therapy Cessation and Adverse Events After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients at High Risk for Atherothrombosis (from the PARIS Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(10):1638–46. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.041
10. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
11. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(14):1326–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051
12. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal*. 2016;38(19):1455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw454
13. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
14. Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, Junker AB, Lassen JF, Jensen SE et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;29(10):1118–25. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000934
15. Bouhoutsos J, Barabas AP, Martin P. Arteriosclerosis, amputation and peptic ulcer. *Postgraduate Medical Journal*. 1972;48(565):671–2. DOI: 10.1136/pgmj.48.565.671
16. Jolobe OMP. The Association of Peptic Ulcer Disease and Abdominal Aortic Aneurysm. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):e724. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.047
17. 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
18. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardio-

- vascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2019;21(2):192–3. DOI: 10.1093/eurpace/euy174
19. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1158–65. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945
20. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212–39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
21. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maasricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
22. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(7):992–1002.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.03.013
23. Parker WAE, Storey RF. Combining DAPT with a PPI faces the acid test of real-world use. *European Heart Journal*. 2019;40(24):1971–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz102
24. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;37:19–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.007
25. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2019;10:204209861880992. DOI: 10.1177/2042098618809927
26. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(2):142–52. DOI: 10.1177/1074248416663647
27. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FYB, El-Hayek G et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000248. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000248
28. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix). 2010. [Internet] 2010. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111075953/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>
29. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(20):1909–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
30. Dunn SP, Steinhubl SR, Bauer D, Charnigo RJ, Berger PB, Topol EJ. Impact of Proton Pump Inhibitor Therapy on the Efficacy of Clopidogrel in the CAPRIE and CREDO Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004564. DOI: 10.1161/JAHA.112.004564
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
32. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403–412.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
33. 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
34. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
35. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GYH. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding –could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Annals of Medicine*. 2014;46(8):672–8. DOI: 10.3109/07853890.2014.952327
36. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Cohen DJ, Steg PG et al. Management of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
37. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B et al. Association of Multiple Enrichment Criteria with Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3281–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.046

Лапина Н. С., Алексеева А. А., Вершинина А. Д., Хрулева Н. С., Злобина Д. С., Королева Л. Ю.
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Широкое применение антитромботических препаратов (АТП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с одной стороны, обеспечивает значительное снижение риска развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений, с другой – чревато опасностью развития желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), которое может возникать у 0,5–1,0% больных. Основными мерами профилактики ЖКК в этих случаях являются строгое соблюдение показаний к назначению АТП, выявление и анализ факторов риска ЖКК, по возможности их устранение. Для оценки степени риска кровотечений у больных ИБС следует использовать следующие шкалы: PRECISE-DAPT и DAPT, HAS-BLED. При наличии неустраняемых факторов риска врачебная тактика по отношению к дальнейшему ведению больного должна быть сугубо индивидуальной с определением характера повреждения, степени риска имеющегося и возможного осложнения, объема необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Применение АТП требует контроля состояния пациента с целью своевременного выявления осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и их эффективного лечения.

Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; желудочно-кишечные кровотечения; ацетилсалициловая кислота; клопидогрел; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; ингибиторы протонной помпы; профилактика
Для цитирования	Lapina N.S., Alekseeva A.A., Vershinina A.D., Khruleva N.S., Zlobina D.S., Koroleva L.Yu. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronary Heart Disease: Preventive Options. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(7):125–135. [Russian: Лапина Н. С., Алексеева А. А., Вершинина А. Д., Хрулева Н. С., Злобина Д. С., Королева Л. Ю. Желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с ишемической болезнью сердца: возможности профилактики. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):125–135]
Автор для переписки	Лапина Наталья Сергеевна. E-mail: nslapina@bk.ru

Смертность от желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) не имеет тенденции к снижению. Так, в Приволжском федеральном округе за последние 3 года (2016–2018 гг.) она составляет от 5,4 до 12,2 случая на 100 тыс. населения, что превышает общероссийский показатель. Анализ историй болезни и амбулаторных карт показывает, что почти 50% этих больных – пациенты в возрасте 60 лет и старше с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), принимающие антитромботические препараты (АТП).

АТП включают широкий спектр препаратов: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрел, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, а также низкомолекулярные гепарины. АТП обеспечивают значительное снижение риска развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений. Однако применение этих препаратов может сопровождаться развитием клинически значимых нежелательных реакций, одной из которых является ЖКК. Оно может возникать у 0,5–1,0% больных, получающих АТП [1].

Накопленные данные показывают, что риск кровотечений у пациентов, получающих двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), прямо пропорционален ее продолжительности, при-

чем подобная зависимость наблюдается как при краткосрочном применении терапии, так и при приеме препаратов более 1 года [2, 3]. Популяционные исследования CURE, COMMIT, MATCH, TRITON-TIMI указали на повышение риска ЖКК при приеме низкой дозы АСК в 1,8 раза, клопидогрела – в 1,1 раза, а при комбинации АСК с клопидогрелом – в 7,4 раза [4].

В большом количестве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – RE-LY, RECOVER, ROCKET AF, ENGAGE AFTIMI 48 – показано, что в максимальных дозах дабигатран, ривароксабан, а также эдоксабан более опасны в отношении развития серьезных ЖКК, чем варфарин [5–10].

Использование АТП в России неуклонно растет в связи с высокой распространенностью ИБС [11]. Широкое применение АТП и реальная угроза жизни и здоровью больных, связанная с риском развития ЖКК, делают проблему их эффективного лечения и профилактики серьезной и актуальной.

Риск развития ЖКК на фоне АТП у больных ИБС

Решение проблемы профилактики ЖКК на фоне терапии АТП возлагается на формирование групп риска развития этой патологии. Для оценки риска

Таблица 1. Шкалы оценки риска, валидированные для определения длительности ДАТТ (адаптировано по [2])

Показатель	Шкала PRECISE-DAPT	Шкала DAPT
Время применения шкалы	При проведении коронарного стентирования	После 12 мес приема неосложненной ДАТТ
Оцениваемые стратегии различной длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3–6 мес) в сравнении со стандартной/длительной ДАТТ (12–24 мес)	Стандартная ДАТТ (12 мес) в сравнении с длительной ДАТТ (30 мес)
Подсчет количества баллов	Гемоглобин ≥ 12 11,5 11 10,5 ≤ 10 Лейкоциты ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20 Возраст ≤ 50 60 70 80 ≥ 90 Клиренс креатинина ≥ 100 80 60 40 20 0 Кровотечение в анамнезе Нет Да Баллы 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 	Возраст • ≥ 75 лет – 2 балла • от 65 до 75 лет – 1 балл • < 65 лет – 0 баллов Курение +1 балл Сахарный диабет +1 балл Инфаркт миокарда при поступлении +1 балл Предыдущие чрескожные коронарные вмешательства или инфаркт миокарда в анамнезе +1 балл Стент с лекарственным покрытием (паклитаксел) +1 балл Стент диаметром < 3 мм +1 балл Наличие сердечной недостаточности или снижение фракции выброса левого желудочка $< 30\%$ +2 балла Стентирование венозных шунтов +2 балла
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От –2 до 10 баллов
Границы значений, позволяющие принять решение	≥ 25 баллов – рекомендована короткая ДАТТ < 25 баллов – рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	При сумме ≥ 2 баллов – рекомендована длительная ДАТТ При сумме < 2 баллов – рекомендована стандартная ДАТТ
Онлайн-калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

ДАТТ – двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия.

кровотечений у больных ИБС предложено большое число шкал [12–14].

Исследования DAPT и PRECISE-DAPT продемонстрировали, что на риск кровотечения у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, при назначении ДАТТ влияют такие факторы, как кровотечение в анамнезе, курение, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе или в настоящее время, возраст 65 лет и старше, клиренс креатинина и т. д. (см. табл. 1). Все эти факторы вошли в соответствующие шкалы (DAPT Score и PRECISE-DAPT Score), которые были валидированы для определения длительности ДАТТ в зависимости от риска кровотечения [2]. При оценке по шкале DAPT ≤ 2 баллов (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 5 баллов) из-за высокого риска кровотечений рекомендована стандартная длительность ДАТТ.

Наиболее широкое применение в клинической практике для оценки риска развития «большо-

го» кровотечения при использовании антикоагулянтов нашла шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs/alcohol concomitantly). Она содержит 9 параметров, каждому присваивается 1 балл. При сумме > 3 баллов риск кровотечения считается высоким (соответствует частоте 3,74 на 100 пациенто-лет) [15].

Многие РКИ были посвящены определению факторов риска (ФР) ЖКК, связанных с приемом прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). К ним относятся следующие: ЖКК и язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, рефлюкс-эзофагит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* гастрит, воспалительные заболевания кишки, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия, новообразования желудочно-кишечного тракта, возраст > 65 лет, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

тельных препаратов (НПВП), других препаратов, влияющих на коагуляцию или повреждающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин/1,73 м², высокие дозы ППОАК (дабигатран 300 мг/сут, эноксабан 60 мг/сут), ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED [5, 16–19].

Они во многом перекликаются с ФР развития НПВП-гастропатии: пожилой возраст, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение, злоупотребление алкоголем, превышение стандартных доз НПВП и длительное лечение, прием НПВП перед едой, «язвенногенность» выбранного НПВП, одновременное применение антикоагулянтов, глюкокортикостероидов (ГКС), алендроновой кислоты, хлорида калия, инфекция *H. pylori* [20].

Согласно рекомендациям согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт V», эта бактерия рассматривается как независимый ФР развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП. Известно, что *H. pylori* способствует экспрессии циклооксигеназы-2 в слизистой оболочке желудка, повреждает ее, может приводить к иммуносупрессии [21]. В работе J. Lauffenburger и соавт. [19] на фоне терапии дабигатраном у 2,1 % из 21 033 пациентов было зафиксировано ЖКК, причем наличие *H. pylori* увеличивало риск развития этого осложнения более чем в 4,5 раза (отношение шансов 4,75 при 95 % доверительном интервале от 1,93 до 11,68).

В клинических рекомендациях «Рациональное применение НПВП в клинической практике» [22] предложена градация ФР развития ассоциированной с приемом НПВП патологии ЖКТ:

- высокий риск (обострение язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, ЖКК в анамнезе, сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови);
- умеренный (возраст >65 лет, диспепсия, курение, прием ГКС, наличие *H. pylori*);
- низкий риск (отсутствие ФР).

Патогенез поражений ЖКТ на фоне применения АТП

Ацетилсалициловая кислота

АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), предотвращая образование стимулятора тромбоцитов тромбоксана А₂. Повреждающее действие АСК

на ЖКТ обусловлено системным и местным механизмами.

При системном воздействии АСК за счет блокирования ЦОГ-1 подавляет синтез в слизистой оболочке желудка «цитопротекторного» простагландина Е₂. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под воздействием таких внешних факторов агрессии, как соляная кислота, пепсин, *H. pylori*, ферменты, желчные кислоты. Данное отрицательное действие пытались уменьшить путем снижения дозы АСК. При применении доз ≤ 150 мг/сут отмечалась тенденция к уменьшению частоты кровотечений. Эффективность доз ≤ 75 мг/сут вызывает сомнения в связи с недостаточной доказательной базой. Как следствие, общепринятым коридором доз стали значения 75–150 мг/сут при монотерапии АСК и 75–100 мг/сут при применении АСК в составе ДАТТ [23, 24].

Местное действие АСК на слизистую оболочку желудка актуально для ее «незащищенных» форм. В условиях кислой среды желудка (рН $<3,5$) большая часть молекул АСК не растворяется, и ее кристаллы повреждают слизистую оболочку механически. Прием «незащищенной» АСК ведет к острым повреждениям слизистой оболочки желудка в пределах 1 ч [23, 25, 26]. Далее молекулы АСК проникают через липидную мембрану внутрь клеток слизистой оболочки желудка, где среда нейтральная. Там АСК легко диссоциирует на ионы и в таком состоянии уже не может покинуть клетку («механизм ионного захвата»). Накапливаясь во внутриклеточном пространстве, АСК повреждает клетки слизистой оболочки желудка еще больше [27, 28].

Согласно представлениям большинства врачей, длительный прием АСК ассоциируется с поражением только верхних отделов ЖКТ, что расценивается как НПВП-гастропатия. Подходом к улучшению толерантности слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ к АСК явилось использование кишечнорастворимой оболочки и так называемых буферных форм этого соединения, у которых в качестве дополнительного компонента выступает слабое основание (обычно гидроксид магния). Благодаря этому ограничивается продолжительность повреждающего контакта слизистой оболочки желудка и АСК. Однако использование кишечнорастворимой оболочки АСК смещает ее повреждающее действие на тонкую кишку, приводя к энтеропатии, индуцированной АСК, сходной с НПВП-энтеропатией [29, 30].

АСК в низких дозах способна повреждать слизистую оболочку тонкой кишки [31]. Так, по данным капсульной эндоскопии, частота повреждения тон-

кой кишки достигает 50% у здоровых добровольцев на фоне 14-дневного приема кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг/сут [32].

Следует подчеркнуть, что НПВП-энтеропатия встречается чаще, чем НПВП-гастропатия, но является значительно реже из-за трудности диагностики и малосимптомного течения [33]. Ситуация осложняется отсутствием корреляции между клинической картиной и тяжестью эндоскопических повреждений кишечника. Более того, исследования показывают, что широко используемые для защиты верхних отделов ЖКТ ингибиторы протонного насоса (ИПН) могут значительно ухудшать НПВП-энтеропатию, что связано с изменениями в микробиоте кишечника [34]. ИПН и АСК с кишечнорастворимой оболочкой были определены в качестве значимых ФР развития эрозивно-язвенного поражения тонкой кишки у пациентов, получающих АСК в низких дозах [35]. При этом не оспаривается гастропротективный эффект этих препаратов.

Развитие НПВП-энтеропатии связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления [36, 37].

Важное место в развитии НПВП-энтеропатии отводится энтерогепатической рециркуляции НПВП. При этом комплексы желчных кислот и метаболитов НПВП захватываются эпителиальными клетками и могут оказывать значительное повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Следует отметить, что для АСК нехарактерна энтерогепатическая рециркуляция, и, возможно, этим объясняется меньшая степень повреждения слизистой оболочки АСК по сравнению с остальными НПВП.

Хроническое воспаление в тонкой кишке способно персистировать в течение длительного времени, сопровождаясь диapedезными кровоизлияниями и экссудацией плазмы, что ведет к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии. По данным видеокапсульной эндоскопии, повреждения слизистой оболочки проявляются геморрагиями, эрозиями или небольшими неглубокими язвами. Иногда эта патология дебютирует перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением или тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием циркулярных стриктур («диафрагмы») [37, 38].

Ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов

Группу блокаторов рецепторов АДФ – $P2Y_{12}$ тромбоцитов представляют клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Они ингибируют агрегацию тромбоцитов,

индуцированную аденозиндифосфатом, вызывая изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название $P2Y_{12}$. Эти препараты не оказывают прямого негативного воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [27]. В то же время ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов ухудшают заживление имеющихся повреждений ЖКТ путем ингибирования высвобождения тромбоцитарных факторов роста. Последние способствуют ангиогенезу, стимулируют репарацию тканей, увеличивают продукцию гликозаминогликанов, коллагена и др., являются обязательным компонентом для клеточного деления фибробластов, играющих большую роль в заживлении ран [39].

Проводилось много РКИ ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, сравнивающих представителей этой группы между собой по эффективности и безопасности. В частности, по данным исследования PLATO (2009 г.), тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте возникновения больших кровотечений в целом (11,6 и 11,2% соответственно), несмотря на более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов при применении тикагрелора [40]. Это выгодно отличает тикагрелор от прасугрела. У прасугрела более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается увеличением риска больших кровотечений [41].

Прямые пероральные антикоагулянты

Эту группу представляют прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан.

Существует несколько механизмов, с помощью которых ППОАК способствуют ЖКК. В частности, при дефекте слизистой оболочки ЖКТ ППОАК провоцируют продолжение кровотечения за счет системного и местного блокирования свертывания крови и образования тромба [42, 43]. При этом небольшие повреждения слизистой оболочки ЖКТ могут быть обусловлены воздействием различных факторов агрессии. Кроме того, следует учитывать и ранее не диагностированные патологические состояния ЖКТ (эзофагит, эрозии, язвы, опухоли, дивертикулы, ангиодисплазии), которые также могут быть источником кровотечения на фоне приема ППОАК.

Кроме того, ППОАК могут изменять состояние защитной слизи ЖКТ и за счет этого ингибировать заживление повреждений слизистой оболочки [42, 43].

Имеются предпосылки для контактного повреждающего действия ППОАК на слизистую оболочку ЖКТ. Они связаны с низкой биодоступностью ППОАК: для дабигатрана в капсулах она составляет

6,5%, для аписабана в дозе 10 мг – 50%, самая высокая биодоступность у ривароксабана – 80%. Таким образом, после приема в содержимом ЖКТ остается большое количество ППОАК, способных оказывать местное воздействие на слизистую оболочку, приводя к кровотечению, особенно в присутствии ранее возникших поражений [42, 43].

Следует отметить, что в сравнительных исследованиях с варфарином дабигатран и ривароксабан показали высокий риск только ЖКК, при этом увеличения числа кровотечений в других органах не наблюдалось [43–45].

Дабигатран подвергается биотрансформации под воздействием кишечных эстераз с высвобождением активной формы [46]. Для него описано развитие клинически значимого поражения пищевода в виде тяжелого эрозивно-язвенного эзофагита, которое не зафиксировано при использовании других ППОАК. Возможно, этот местный эффект связан с наличием в препарате винной кислоты, снижающей pH желудка. В исследовании Y. Тоуа и соавт. [47] проанализированы данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, согласно которым эзофагит выявлен у 19 (20,9%) из них.

Структура источников ЖКК при терапии АТП

Четкое представление об источниках ЖКК на фоне терапии АТП – залог их успешной профилактики и лечения. Данные литературы свидетельствуют, что большинство ЖКК, возникших на фоне приема АСК или варфарина, связаны с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, в крупном исследовании RE-LY [5] среди всех ЖКК, развившихся на фоне приема варфарина, в 75% случаев источник кровотечения располагался в верхних отделах ЖКТ и в 25% – в кишечнике. При лечении дабигатраном источники кровотечения распределились почти поровну: 53% располагались в верхних, и 47% в нижних отделах пищеварительного тракта.

В работе К. Thomopoulos и соавт. (111 ЖКК на фоне приема варфарина) наиболее частым источником кровопотери (47%) оказались язвы и эрозии желудка, 11% – язвы и эрозии двенадцатиперстной кишки, а в 30% случаев источник кровотечения не был установлен [48].

Сходные данные получены в исследовании Т. Rubin и соавт. (98 ЖКК на фоне приема варфарина): источниками кровотечения в 17% случаев были язвы, в 18% – эрозии желудка, в 9% – эрозии двенадцатиперстной кишки, в 11% – эзофагит, в 10% – анги-

одисплазия, в 9% – синдром Маллори–Вейсса, в 2% – варикоз. У 22% больных источник не был выявлен. В этой работе также представлены данные колоноскопии, которая проводилась в отсутствие патологии верхних отделов ЖКТ и при признаках кишечного кровотечения. Были выявлены следующие источники кровотечения: дивертикулы – в 24% случаев, злокачественные новообразования – в 13,5%, ангиодисплазия – в 11%, колит и геморрой – по 5%; в 41% случаев изменения не были выявлены [49].

В исследовании Е. В. Мороз и соавт. [1] оценивали источники ЖКК у 71 пациента в зависимости от приема различных АТП. Источниками ЖКК были язвы и/или эрозии желудка у 39% пациентов, язвы и/или эрозии двенадцатиперстной кишки – у 21%, язвы или эрозии толстой кишки – у 28%, источник остался неизвестен в 11% случаев. Наибольшая частота эрозивного эзофагита была отмечена у пациентов, принимавших дабигатран. Существенного отличия по частоте развития язв при использовании разных АТП не выявили.

Невыясненные источники ЖКК в указанных работах можно связать либо с диапедезным кровотечением, либо с патологией тонкой кишки [50], эндоскопическая диагностика которой в данных исследованиях не проводилась.

По данным РКИ, частота развития эрозий и язв тонкой кишки на фоне приема неселективных НПВП составляет 15–25%, а число ЖКК из тонкой и толстой кишки – 0,2–0,3 эпизода на 100 пациентов [51–53].

Важно отметить, что источником ЖКК на фоне приема АТП может быть и ранее не выявленная онкопатология. Так, в работе К. Flack и соавт. [54] (n=18113) проанализирована распространенность онкопатологии как причины ЖКК на фоне терапии варфарином и дабигатраном. Из 546 случаев ЖКК, развившихся у участников исследования, 44 (8%) оказались связаны с раком, причем 35 из 44 (80%) были представлены колоректальным раком.

Клинические особенности поражения ЖКТ на фоне терапии АТП

Следует отметить, что клинические проявления НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ наблюдаются только у 40% пациентов, у 50–60% симптоматика отсутствует, так как сами НПВП обладают противоболевым свойством [55]. Причем клинические проявления не коррелируют с выраженностью и глубиной повреждений органов пищеварения. Нередко НПВП-индуцированная патология ЖКТ носит мультифокальный характер с соответствующей симптоматикой [56].

Клиническими признаками поражения пищевода являются изжога, отрыжка, дисфагия и одинопфагия. Последняя обуславливает необходимость дифференциальной диагностики со стенокардией. Для гастропатии характерен абдоминальный болевой синдром, нередко в сочетании с диспепсией. НПВП-индуцированная энтеропатия обычно не сопровождается симптомами. Однако в большинстве случаев она может быть предположена при выявлении хронической железодефицитной анемии и гипоальбуминемии на фоне длительного приема НПВП. Иногда развиваются осложнения: ЖКК неясной этиологии (отсутствуют изменения по данным эзофагогастродуодено- и колоноскопии), перфорация кишки, тонкокишечная непроходимость [57].

Следует учесть, что железодефицитная анемия, развивающаяся как следствие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, представляет существенную угрозу для здоровья кардиологических пациентов, повышая риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [58].

Профилактика ЖКК у больных ИБС

Меры профилактики ЖКК у больных ИБС включают соблюдение четких показаний к проведению терапии АТП [2, 3, 59], тщательный анализ ФР и по возможности их устранение (тестирование на наличие *H. pylori* и проведение эрадикации при необходимости, отказ от курения и приема алкоголя) [60].

Кроме того, необходимо собрать медикаментозный анамнез (сопутствующий прием ГКС, НПВП). Прием низких доз АСК или других НПВП с варфарином или ППОАК в 2 раза увеличивает риск развития кровотечений [42, 43, 61, 62]. В случае необходимости приема НПВП целесообразно отдавать предпочтение более безопасным для ЖКТ препаратам (целекоксиб) [22].

Пациент должен получить от врача всю необходимую информацию о безопасном использовании АТП. Перед назначением АТП целесообразно проведение эндоскопического обследования, особенно у пожилых пациентов, в целях выявления ФР. При оценке риска ЖКК важно использовать стандартные шкалы (DART и PRECISE-DART, HAS-BLED), позволяющие фиксировать в медицинской документации его уровень.

При наличии ФР (в первую очередь таких как ЖКК, язва/эрозии желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сопутствующий прием ГКС, НПВП, ДАТТ) наиболее эффективными средствами профилактики кровотечений из верхних от-

делов ЖКТ являются ИПН [60, 63, 64]. Эти препараты достоверно (на 40–50%) снижают риск развития ЖКК и имеют преимущества перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов [65] и рабамипидом. Следует учитывать, что ИПН в некоторой степени снижают биодоступность ППОАК, однако не так выражено, как биодоступность варфарина или клопидогрела [42]. В связи с этим ИПН, имеющий дополнительные внепеченочные пути метаболизма (рабепразол) и/или в меньшей степени ингибирующий изофермент CYP2C19 цитохрома P-450 (пантопразол), может быть препаратом выбора для профилактики и лечения гастропатий, вызванных АТП [60]. Китайские исследователи выявили, что при длительном применении рабепразола в сочетании с клопидогрелом риск развития сердечно-сосудистых осложнений значительно меньше, чем при применении других ИПН [66].

В случае необходимости применять ППОАК у больных с ФР (HAS-BLED >3 баллов) рекомендуется использование меньших доз дабигатрана (220 мг/сут) или назначение более безопасного апиксабана на фоне ИПН [42].

Для снижения риска кровотечения, вызванного плановыми медицинскими манипуляциями, ППОАК следует отменить за 24 ч до процедуры в обычных случаях и за 48 ч при оценке по шкале HAS-BLED >3 баллов. Обычно этого срока достаточно для «вымывания» препарата. Однако при нарушении функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) дабигатран отменяют за 96 ч, а ингибиторы Ха – за 48 ч до манипуляции. После планового вмешательства вернуться к приему ППОАК можно через 12–24 ч в обычных случаях и через 48 ч в группах высокого риска, если манипуляция прошла без осложнений [67].

Учитывая частую «бессимптомность» побочных эффектов АТП со стороны ЖКТ, в целях их раннего выявления следует осуществлять регулярный мониторинг состояния пациентов. Он включает определение клинико-лабораторных признаков гастроэнтероколитов и эндоскопию ЖКТ [60]. В случае обнаружения патологии необходимо соответствующее лечение, что также является неотъемлемой частью профилактики ЖКК. Так, в случае выявления НПВП-гастропатии (эрозии, язвы) по возможности отменяют АСК и назначают ИПН в стандартных или (при осложненном течении эрозий и язв) двойных дозах сроком на 4–8 нед [20]. Доказана большая эффективность ИПН в отношении лечения НПВП-гастропатий по сравнению с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, синтетическими аналогами простагландина E1 (мизопростол) [68, 69].

При невозможности отмены АСК лечение НПВП-гастропатий осуществляют ИПН на фоне продолжающегося ее приема. В случае обнаружения у больных *H. pylori* обязательно проводится эрадикация, подробно описанная в клинических рекомендациях [20, 70]. Эффективность лечения можно увеличить, добавив к стандартной дозе ИПН висмута трикалия дигидрат [71]. После заживления язвы назначается постоянная терапия стандартными (или двойными) дозами ИПН.

В качестве лечебных и профилактических мероприятий НПВП-энтеропатии патогенетически обосновано использование комплексного цитопротектора ребамипида, повышающего содержание простагландинов Е2 и I2 в слизистой оболочке всех отделов ЖКТ. Его способность предупреждать АСК-индуцированную энтеропатию продемонстрирована в нескольких исследованиях с участием добровольцев, получавших низкие дозы АСК [72, 73]. Имеются также РКИ, в которых эффективность ребамипида показана у больных с диагностированной НПВП-энтеропатией [74, 75]. Существенная роль синдрома избыточного бактериального роста в формировании НПВП-энтеропатии предполагает антибиотикотерапию этого осложнения. Имеются экспериментальные и клинические работы, показавшие эффективность невсасываемого антибиотика широкого спектра действия рифаксимины при НПВП-энтеропатии [76–78]. Помимо антибиотиков улучшить состояние микрофлоры кишечника можно с помощью пробиотических препаратов. Эффективность пробиотиков для лечения поражения тонкой кишки, вызванного приемом низких доз АСК, продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [79, 80].

При назначении АТП очень важно учитывать патологию почек и печени, нарушение функции которых способно увеличить время выведения ППОАК и существенно увеличить концентрацию препаратов и их активных метаболитов в плазме крови.

Согласно новым рекомендациям Европейской ассоциации аритмологов по антикоагулянтной терапии у больных с ФП (2018 г.) [59, 81], врачу необходимо

не реже 1 раза в год обследовать пациентов, принимающих ППОАК (оценивать гемоглобин, показатели функции почек и печени). Более частому контролю подлежат пациенты в возрасте 65 лет и старше, с коморбидной патологией, со сниженной функцией почек. В зависимости от клиренса креатинина рекомендуется корректировка доз ППОАК:

- <15 мл/мин ППОАК не может быть назначен из-за его накопления в организме и угрозы кровотечения;
- 15–30 мл/мин – могут применяться сниженные дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) или апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), дабигатран не используется;
- 30–50 мл/мин – допустимо назначение дабигатрана в дозе 110–150 мг 2 раза в сутки в зависимости от риска кровотечения.

Заключение

Таким образом, желудочно-кишечные кровотечения, связанные с терапией антитромботическими препаратами у больных ишемической болезнью сердца, – серьезная медицинская проблема. Ее значение будет только возрастать в связи с постоянным расширением использования препаратов этих классов. Большинство пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих антитромботические препараты, относятся к группе пожилого возраста и имеют множественную сопутствующую патологию, а значит, у многих из них имеются факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Следовательно, решение о назначении антитромботических препаратов требует взвешенного подхода, оценки факторов риска желудочно-кишечных кровотечений, а их применение – тщательного контроля за состоянием пациента, своевременного выявления заболеваний желудочно-кишечного тракта и использования рациональных методов профилактики.

Конфликт интересов: не заявляется.

Статья поступила 15.11.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moroz E.V., Artemkin E.N., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastro-Intestinal Tract Complications During Antithrombotic Therapy. General Reanimatology. 2018;14(3):15–26. [Russian: Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. Общая реаниматология. 2018;14(3):15–26]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-15-26
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
3. Mehta SR, Baine KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. Canadian Journal of Cardiology. 2018;34(3):214–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.012
4. Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, Schror K, Kubica J, Herkner H et al. Impact of clopidogrel loading dose on clin-

- ical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97(2):98–105. DOI: 10.1136/hrt.2010.195438
5. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
10. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(11):1674–1683.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
11. Boytsov S.A., Pogossova 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
12. GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(10):673–82. DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
13. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial – Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(1):1–11. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90158-1
14. Serebruany VL, Atar D. Assessment of Bleeding Events in Clinical Trials – Proposal of a New Classification. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(2):288–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.091
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
16. Vicente V, Martín A, Lecumberri R, Coll-Vinent B, Suero C, González-Porrás JR et al. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERsal). *Emergencias: Revista De La Sociedad Espanola De Medicina De Emergencias*. 2017;29(1):18–26. PMID: 28825264
17. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(6):673–85. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870
18. Albaladejo P, Samama C-M, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P et al. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2017;127(1):111–20. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631
19. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, Gehi AK, Fang G. Predictors of Gastrointestinal Bleeding Among Patients with Atrial Fibrillation After Initiating Dabigatran Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;35(6):560–8. DOI: 10.1002/phar.1597
20. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(5):89–94. [Russian: Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):89–94]
21. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
22. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
23. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117(1):17–25. PMID: 10381905
24. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
25. Cooke AR, Hunt JN. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1970;15(2):95–102. PMID: 4905590
26. Graham DY. Aspirin and the Stomach. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104(3):390–8. DOI: 10.7326/0003-4819-104-3-390
27. Fork FT, Lafolie P, Tóth E, Lindgärde F. Gastrointestinal Tolerance of 75 mg Clopidogrel versus 325 mg Aspirin in Healthy Volunteers: A Gastroscopic Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2000;35(5):464–9. DOI: 10.1080/003655200750023705
28. Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Iu. Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. [Russian: Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31]. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454
29. Leung WK, Bjarnason I, Wong VW, Sung JJ, Chan FK. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin

- therapy. *The Lancet*. 2007;369(9561):614. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60282-7
30. Endo H, Sakai E, Kato T, Umezawa S, Higurashi T, Ohkubo H et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(4):378–86. DOI: 10.1007/s00535-014-1028-x
31. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T et al. Small Bowel Injury by Low-Dose Enteric-Coated Aspirin and Treatment With Misoprostol: A Pilot Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(11):1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
32. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H et al. Low-Dose Aspirin Affects the Small Bowel Mucosa: Results of a Pilot Study With a Multidimensional Assessment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(5):524–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.019
33. Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(22):3954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954
34. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W et al. Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314–1322.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
35. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya Y, Ezuka A et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;80(5):826–34. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.024
36. Karateev A.E., Moroz E.V., Kryukov E.V. Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–67. [Russian: Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):559–67]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-048
37. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
38. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56:1–29]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
39. Writing Committee Members, Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
41. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):723–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4
42. Cheung K-S, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(11):1954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
43. Desai J, Kolb J, Weitz J, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;110(08):205–12. DOI: 10.1160/TH13-02-0150
44. Kundu A, Sardar P, Sen P, Chatterjee S, Huston J, Nair-rooz R et al. Patient Taking A Novel Oral Anticoagulant Presents With Major GI Bleeding. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2015;8(3):1218. DOI: 10.4022/jafib.1218
45. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;78(2):227–39. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
46. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2008;36(2):386–99. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
47. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, Matsuda N, Abe K, Abiko Y et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics: Dabigatran-induced esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(3):610–4. DOI: 10.1111/jgh.13024
48. Thomopoulos KC. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: Endoscopic findings, clinical management and outcome. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(9):1365–8. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1365
49. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(3):369–73. PMID: 14528210
50. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *Journal of Gastroenterology*. 2009;44(6):544–9. DOI: 10.1007/s00535-009-0040-z
51. Balabantseva A.P., Karateev A.E. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100. [Russian: Балабанцева А.П., Каратеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
52. Vakhrushev N.M., Zagrebina E.A. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):74–9. [Russian: Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012;84(5):74–9]
53. Rao SV, Eikelboom J, Steg PhG, Lincoff AM, Weintraub WS, Bassand J-P et al. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: A proposal from the Academic Bleeding Consensus (ABC) Multidisciplinary Working Group. *American Heart Journal*. 2009;158(6):881–886.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.008
54. Flack KF, Desai J, Kolb JM, Chatterjee P, Wallentin LC, Ezekowitz M et al. Major Gastrointestinal Bleeding Often Is Caused by Occult Malignancy in Patients Receiving Warfarin or Dabigatran to Prevent Stroke and Systemic Embolism From Atrial Fibrillation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(5):682–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.011
55. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin

- and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(2):121–32. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.11.005
56. Baranovsky A.Yu. Diagnosis, prevention and treatment of NSAID-induced colopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;10:4–14. [Russian: Барановский А.Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;10:4–14]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg
57. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel: Current Opinion in *Gastroenterology*. 2018;34(3):175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
58. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse Events in Patients with Blood Loss: A Pooled Analysis of 51 Clinical Studies from the Celecoxib Clinical Trial Database. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6(1):44–9. DOI: 10.2174/1874312901206010044
59. Kanorskii S.G., Gilyarevskii S.R., Tarasov A.V., Zhuk V.S., Yavelov I.S. New EHRA guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: comments of Russian expert. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(19):44–56. [Russian: Канорский С.Г., Гиляревский С.Р., Тарасов А.В., Жук В.С., Явелов И.С. Новые рекомендации ЕНРА по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(19):44–56]
60. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Belova G.V. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophagogastric-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs “NSAID”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;3:4–18. [Russian: Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеев С.А., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Белова Г.В. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;3:4–18]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg
61. Moroz E.V., Karateev A.E., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–84. [Russian: Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):675–84]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
62. Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A, Paggi S, Rondonotti E et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(8):621–7. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.029
63. Sugano K, Choi M-G, Lin J-T, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut*. 2014;63(7):1061–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304722
64. Scheiman JM, Lanis A, Veldhuyzen van Zanten S, Baldychewa I, Svedberg L-E, Nagy P. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: A post-hoc analysis of the OBERON trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:500–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.140
65. Mo C. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(17):5382–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5382
66. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(2):142–52. DOI: 10.1177/1074248416663647
67. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*. 2016;65(3):374–89. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311110
68. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ et al. Omeprazole Compared with Misoprostol for Ulcers Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(11):727–34. DOI: 10.1056/NEJM199803123381105
69. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg CJ et al. A Comparison of Omeprazole with Ranitidine for Ulcers Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(11):719–26. DOI: 10.1056/NEJM199803123381104
70. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology and Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. [Russian: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
71. Karateev A.E., Nasonov E.L., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G. Combined treatment of gastric ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Results of a 4-week open-label controlled trial evaluating the effectiveness of the combination of a proton pump inhibitor and bismuth tripotassium dicitrate. *Therapeutic Archive*. 2009;81(6):62–7. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дидитрата. *Терапевтический Архив*. 2009;81(6):62–7]
72. Mizukami K. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(46):5117–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117
73. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(8):1885–90. DOI: 10.1007/s10620-014-3108-4
74. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(2):239–44. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2

75. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin-Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
76. Lim YJ, Chun HJ. Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013;2013:761060. DOI: 10.1155/2013/761060
77. Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirotta E et al. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacological Research*. 2016;104:186–96. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.031
78. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M et al. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology*. 2017;152(5):980-982.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007
79. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *Journal of Gastroenterology*. 2011;46(7):894–905. DOI: 10.1007/s00535-011-0410-1
80. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H et al. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion*. 2017;95(1):49–54. DOI: 10.1159/000452361
81. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136

Вышлов Е.В., Цой Е.И., Демьянов С.В., Рябов В.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ или синдром такоцубо? Клинический случай с артериальной гипотонией и отеком легких

Женщина 29 лет, без заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе, через 3 месяца после срочных неосложненных родов по скорой помощи поступила в хирургический стационар с острым калькулезным холециститом. Во время лапароскопической холецистэктомии у нее развилась артериальная гипотензия с отеком легких, что потребовало внутривенного ведения симпатомиметиков. На следующий день, после улучшения состояния и стабилизации гемодинамики при ультразвуковом исследовании сердца был обнаружен диффузный гипокинез левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса (ФВ) 38%. На электрокардиограмме зафиксирована преходящая блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, затем сформировались стойкие отрицательные зубцы Т в отведениях I, aVL, V₂-V₆. Зарегистрировано повышение уровня тропонина I до 1,2 нг/мл. Назначена терапия β-адреноблокатором и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. За 10 дней произошло полное восстановление сократительной функции ЛЖ с ФВ 59%. По данным магнитно-резонансной томографии, признаков инфаркта миокарда или миокардита не обнаружено. Проводилась дифференциальная диагностика между перипартальной кардиомиопатией и синдромом такоцубо. Учитывая быстрое восстановление систолической функции ЛЖ, больная была выписана с диагнозом синдром такоцубо.

Ключевые слова Перипартальная кардиомиопатия; синдром такоцубо; отек легких

Для цитирования Vyshlov E.V., Tsoi E.I., Demyanov S.V., Ryabov V.V. Peripartum cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy? The clinical case with arterial hypotension and pulmonary edema. *Kardiologiia*. 2020;60(7):136–140. [Russian: Вышлов Е.В., Цой Е.И., Демьянов С.В., Рябов В.В. Перипартальная кардиомиопатия или синдром такоцубо? Клинический случай с артериальной гипотонией и отеком легких. *Кардиология*. 2020;60(7):136–140]

Автор для переписки Вышлов Евгений Викторович. E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

Разработка и использование в клинической практике ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца позволили значительно расширить возможности диагностики патологии миокарда в клинике неотложной кардиологии. В частности, были описаны различные виды кардиомиопатий. Но дифференциальная диагностика между ними иногда вызывает затруднения. В качестве примера представлен настоящий клинический случай.

Пациентка Г., 29 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, естественная беременность (с повышением артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. на поздних сроках), 11 сентября 2018 г. – самостоятельное неосложненное родоразрешение, выписана из родильного дома на 4-е сутки. По скорой медицинской помощи 22.11.2018 г. больная была доставлена в хирургический стационар, где был поставлен диагноз острого катарального калькулезного обтурационного холецистита. Консервативное медикаментозное лечение (спазмолитики, ингибитор протонной помпы, цефалоспорины III поколения) было безуспешным, на контрольном УЗИ был выявлен блок желчного пузыря и принято решение об оперативном лечении. Никаких данных в пользу патологии сердечно-сосудистой системы не было. Во время проведения операции лапароскопической холецистэк-

томии 25.11.2018 г. в 10:00 при эндотрахеальном наркозе АД снизилось до 50/30 мм рт. ст., наблюдалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд./мин., снижение сатурации кислорода до 50%, начата инфузия вазопрессоров (допамин, фенилэфрин). Через 15 минут аускультативно появилось большое количество разнокалиберных хрипов над всей поверхностью легких, при экстренной бронхофиброскопии было отмечено пенистое прозрачное отделяемое из бронхов, проведена санация бронхиального дерева. Больная переведена на тотальную внутривенную анестезию и искусственную вентиляцию легких. Завершена холецистэктомия. Сразу после операции записали электрокардиограмму (ЭКГ): синусовая тахикардия 120 уд./мин., зафиксирована преходящая блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1). В анализах крови отмечалось повышение уровня тропонина I до 0,1 нг/мл. По данным рентгенографии органов грудной клетки: сердце значительно расширено в поперечнике; изменения в правом легком необходимо дифференцировать между отеком легких, пневмонией и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). На фоне проводимой терапии АД стабилизировалось, количество влажных хрипов в легких значительно уменьшилось, и вечером больная была экстубирована. Этим же вечером в 20:10 общая креатинфосфокиназа 162 Ед/л, МВ

фракция креатинфосфокиназы 22 Ед/л, то есть повышения уровня этих кардиомаркеров не было. На следующий день 26.11.2018 г. выполнено УЗИ сердца: выявлен диффузный гипокинез левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса (ФВ) 38%. В послеоперационном периоде больная получала антибиотик, гепарин, фуросемид, омепразол, эналаприл. Учитывая, что до этого момента никаких данных за патологию миокарда у больной не было, при появлении уверенности в отсутствии осложнений со стороны послеоперационной раны, с диагнозом перипартальной кардиомиопатии 29.11.2018 г. она была переведена

для дальнейшего дообследования и лечения в НИИ кардиологии.

При поступлении в кардиологическое отделение предъявляла жалобы на одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, купирующуюся покоем, малопродуктивный кашель со светлой мокротой, субфебрильную лихорадку. При объективном осмотре общее состояние ближе к удовлетворительному. Индекс массы тела 40,4 кг/м². Кожные покровы несколько бледны, теплые. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 17 в минуту. Сердечные то-

Рисунок 1. ЭКГ больной сразу после холецистэктомии 25.11.2018 г. Интервалы: PQ=0,20; QRS=0,11; QT=0,39 сек.

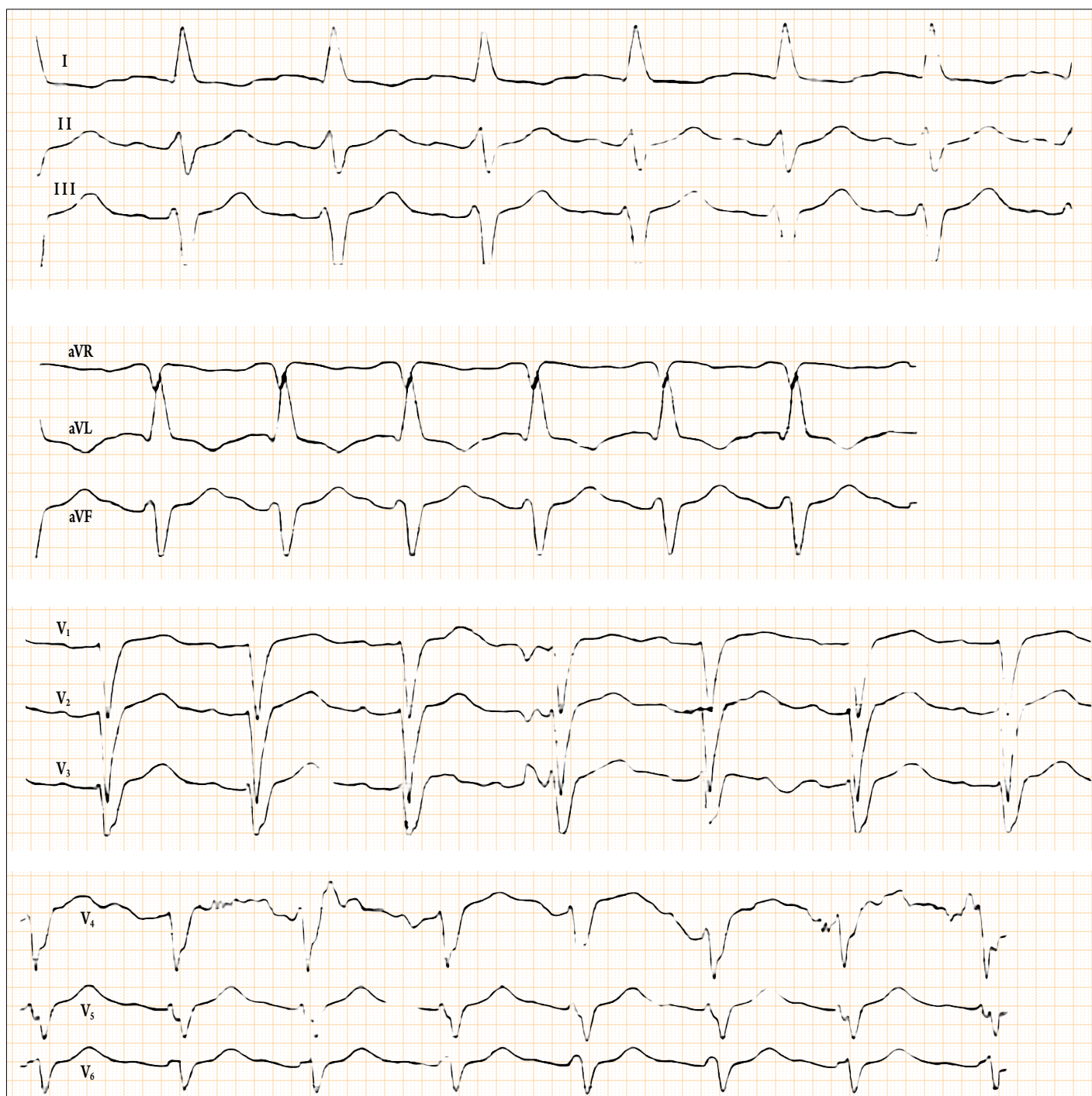


Рисунок 2. ЭКГ при поступлении больной в кардиологическое отделение 29.11.2018 г.

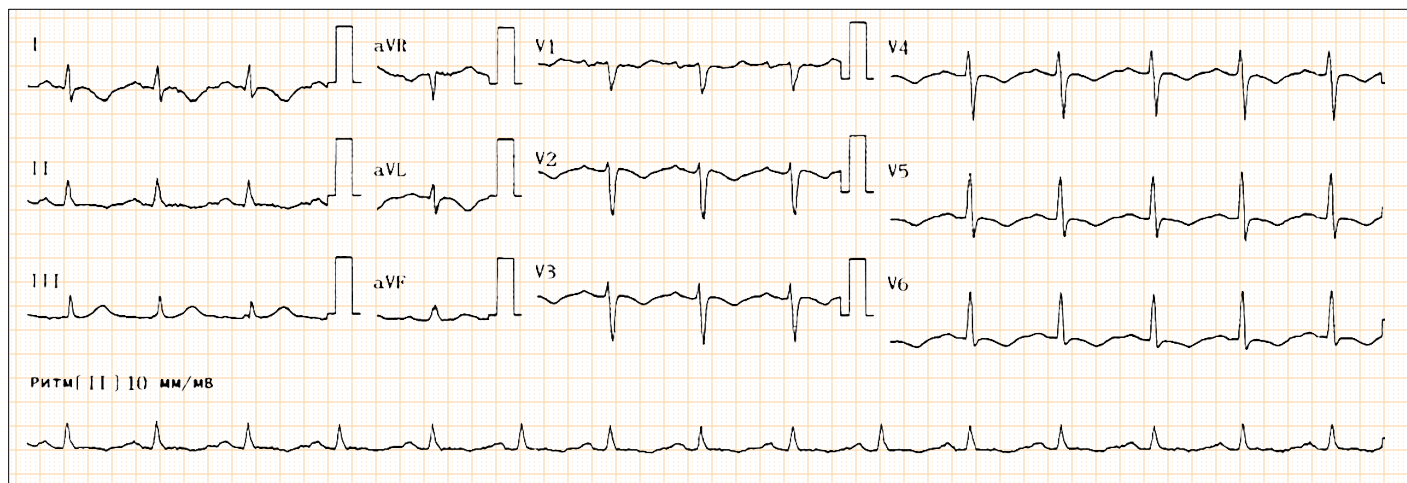
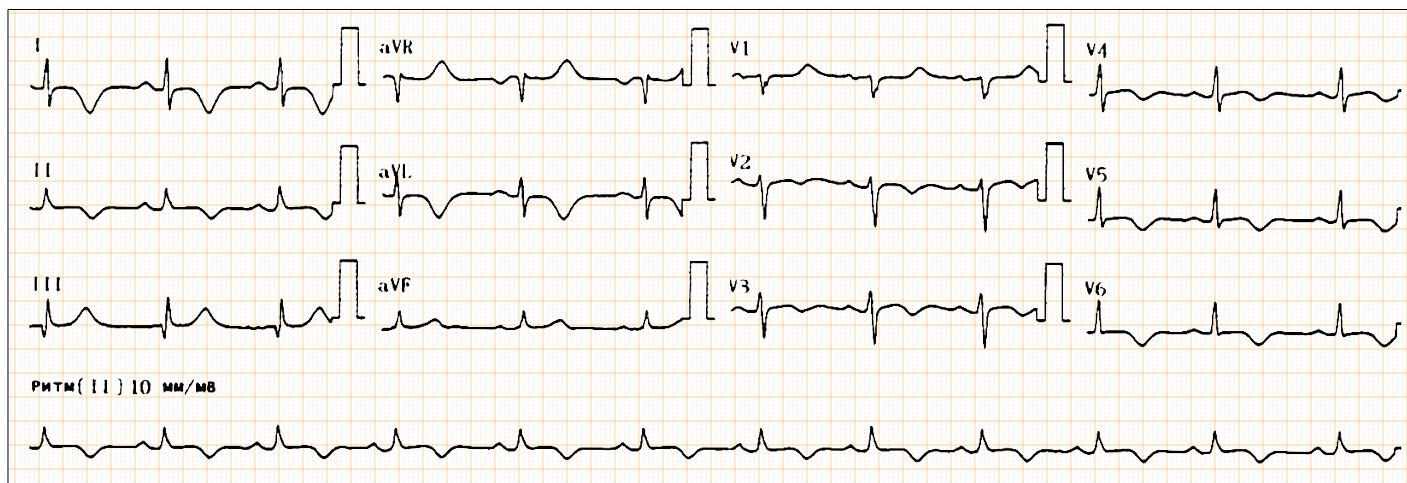


Рисунок 3. ЭКГ при выписке больной 11.12.2018 г.



ны ясные, ритмичные, шумов нет. АД 132/74 мм рт. ст., ЧСС 78 уд./мин. Живот мягкий, повязка над послеоперационной раной по белой линии живота. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Легкая пастозность голеней. При поступлении выполнено повторное УЗИ сердца: ФВ 46%, полости сердца не расширены, обнаружен гипо-акинез верхушки. По ЭКГ на момент поступления ритм синусовый, ЧСС 92/мин, отрицательный зубец Т в I, aVL, V₂-V₆ (рис. 2). Уровень тропонина I составил 1,2 нг/мл. Была назначена терапия: бисопролол 2,5 мг в день, эналаприл 5 мг/день, спиронолактон 25 мг/день, надропарин кальция 0,6 мл/день подкожно. Еще через 5 дней, 04.12.2018 г., ФВ 59%, зон нарушений локальной сократимости не обнаружено. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки, выявлена левосторонняя пневмония, скорректирована антибиотикотерапия. С целью исключения ТЭЛА и инфаркт-пневмонии проводились УЗИ вен нижних конечностей (тромбов не выявлено), перфузионная сцинтиграфия легких (данных в пользу ТЭЛА не получено). 05.12.2018 г. выполнена МРТ сердца. Заключение: по данным МРТ сердца с контрастным усилением, имеют место признаки умеренно-

го регионального фиброза стенок ЛЖ некоронарогенного характера (региональный заместительный фиброз), без достоверных признаков активности воспалительного процесса. То есть данных за острый инфаркт миокарда или острый миокардит не обнаружено. К моменту выписки 11.12.2018 г. пневмония купирована, нарушений сердечного ритма и проводимости нет, уровень тропонина I снизился до 0,1 нг/мл, по ЭКГ отрицательные равнобедренные зубцы Т стали более глубокими (рис. 3).

Таким образом, у молодой женщины без кардиологического анамнеза через 3 месяца после родов во время лапароскопической холецистэктомии развилась острая сердечная недостаточность в виде острой артериальной гипотонии и отека легких. На следующий день, при стабилизации состояния, при УЗИ сердца обнаружен диффузный гипокинез ЛЖ с ФВ 38%. При этом зафиксирована преходящая блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, затем – неспецифические изменения ЭКГ в виде отрицательных Т в области передне-боковой стенки ЛЖ, а также повышение тропонина I. Закономерно, что у больной проводился дифференциальный диагноз между перипартальной кардиомиопатией

и стресс-индуцированной кардиомиопатией или синдромом такоцубо.

Для диагностики перипартальной кардиомиопатии в настоящее время используются следующие диагностические критерии [1]:

- сердечная недостаточность в результате систолической дисфункции ЛЖ с ФВ <45%;
- развитие заболевания в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов;
- отсутствие других причин для развития заболевания.

Хотя первый критерий чаще предполагает хроническую застойную сердечную недостаточность, но не исключает и развитие острой формы заболевания, которая описана и обсуждается в литературе [2]. Остальным критериям больная полностью соответствовала. Кроме этого, у большинства больных симптомы заболевания проявляются в течение первых 3 месяцев после родов и лишь у незначительной части – в последний месяц беременности [3]. Это также соответствует описываемому случаю. Таким образом, можно предположить, что у больной в послеродовом периоде развилась перипартальная кардиомиопатия, которая не была своевременно диагностирована, а во время операции произошла декомпенсация сердечной недостаточности.

Второй возможный диагноз в этой ситуации – это синдром такоцубо. Классические критерии диагноза синдрома такоцубо, предложенные в клинике Мэйо, следующие [4]:

- 1) преходящий гипокинез или акинез верхушки, средних сегментов ЛЖ;
- 2) по данным коронарографии – отсутствие обструктивного поражения коронарных сосудов и разрыва атеросклеротических бляшек;
- 3) изменения на ЭКГ (повышение сегмента ST или инверсия зубца T) либо повышение уровня сердечных биомаркеров;
- 4) отсутствие феохромоцитомы и миокардита.

По первому критерию имел место не локальный, а диффузный гипокинез ЛЖ, то есть неполное соответствие этому критерию. Но в литературе описаны и неклассические формы нарушений сократимости ЛЖ при этом заболевании [5, 6]. Кроме этого, при повторном УЗИ сердца у нашей больной определялся именно гипо-акинез верхушки ЛЖ.

По второму критерию: коронарную ангиографию не проводили, учитывая низкую вероятность ИБС у молодой женщины и быстрое восстановление ФВ ЛЖ.

Третьему критерию больная соответствовала, так как были зарегистрированы и отрицательные зубцы T и повышение уровня тропонина I.

По четвертому критерию: в анамнезе не было никаких данных в пользу наличия у больной миокардита и феохромоцитомы.

В современные диагностические критерии синдрома такоцубо добавлено [7]:

- 1) зона гипокинеза не должна соответствовать кровоснабжению одной коронарной артерии;
- 2) значительное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-терминального фрагмента (NT-proBNP) во время острой фазы заболевания;
- 3) восстановление сократительной функции ЛЖ.

Уровень натрийуретического пептида у нашей больной не определялся, а двум другим критериям больная соответствовала. Кроме этого, необходимо учитывать, что в эти диагностические критерии не включено наличие стрессового провоцирующего фактора, а у нашей больной он был – оперативное вмешательство, что является дополнительным аргументом в пользу синдрома такоцубо.

Таким образом, согласно классическим критериям, на момент развития заболевания невозможно было исключить ни перипартальную кардиомиопатию, ни синдром такоцубо.

Существуют ли различия между этими заболеваниями по данным МРТ? В отличие от инфаркта миокарда, для которого характерно позднее интенсивное локальное накопление парамагнитного контрастного препарата [8], или миокардита, для которого характерно раннее контрастирование [9], специфических МРТ критериев ни синдрома такоцубо, ни перипартальной кардиомиопатии не существует [10].

Может ли помочь в дифференциальной диагностике факт развития острой артериальной гипотонии или кардиогенного шока? В литературе описаны случаи развития кардиогенного шока при перипартальной кардиомиопатии (более 2%), в том числе с летальным исходом [11]. При синдроме такоцубо частота развития кардиогенного шока по последним данным достигает 11,4% [12]. Таким образом, кардиогенный шок может осложнять оба этих заболевания и не может быть дифференциально диагностическим критерием между ними.

Как быстро восстанавливается сократительная способность и геометрия ЛЖ при этих заболеваниях? При перипартальной кардиомиопатии эти показатели восстанавливаются обычно через 3–6 месяцев после родов [13], или улучшение обычно наступает в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза [14]. При синдроме такоцубо у подавляющего большинства выживших пациентов наблюдается восстановление функции желудочков сердца в течение 1–4 недель [15]. То есть при синдроме такоцубо восстановление сократимости ЛЖ происходит значительно быстрее: в течение нескольких недель, в отличие от перипартальной кардиомиопатии, когда это требует нескольких месяцев. У нашей больной полное восстановление систолической функции

ЛЖ произошло за 10 дней. Учитывая этот факт, больная была выписана с диагнозом синдромом такоцубо.

После выписки из стационара с больной контактировали по телефону. Жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы больная не предъявляет, чувствует себя хорошо, кардиотропной терапии не принимает.

Этот случай представляет интерес в двух аспектах:

1. Острая жизнеугрожающая сердечная недостаточность

как первое проявление заболевания; 2. Ключевым критерием дифференциальной диагностики между двумя заболеваниями выступила скорость восстановления систолической функции ЛЖ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.07.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bauersachs J, König T, Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):827–43. DOI: 10.1002/ehf.1493
2. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJS, Crespo-Leiro MG et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy: Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9):1096–105. DOI: 10.1002/ehf.586
3. Haghighi A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(4):366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9
4. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, Takotsubo Cardiomyopathy Study Group. Guidelines for Diagnosis of Takotsubo (Ampulla) Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2007;71(6):990–2. DOI: 10.1253/circj.71.990
5. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F et al. Apical and Midventricular Transient Left Ventricular Dysfunction Syndrome (Tako-Tsubo Cardiomyopathy) Frequency, Mechanisms, and Prognosis. *Chest*. 2007;132(3):809–16. DOI: 10.1378/chest.07-0608
6. Liang JJ, Kurklinsky AK, Peterson TJ, Freeman WK, Oh JK. Post-Procedure Inverted Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(12):1060–1. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.04.108
7. Sheppard MN. Takotsubo Syndrome — Stress-induced Heart Failure Syndrome. *European Cardiology Review*. 2015;10(2):83–8. DOI: 10.15420/ecr.2015.10.2.83
8. Usov V.Yu., Vyshlov E.V., Mochula O.V., Yaroshevsky S.P., Alekseeva Ya.V., Karedva S.A. et al. Contrast-enhanced MRI in time-structure analysis of myocardial damage in acute infarction and early prehospital thrombolytic therapy. *Medical Visualization*. 2018;2:56–69. [Russian: Усов В.Ю., Вышлов Е.В., Мочула О.В.,
- Ярошевский С.П., Алексеева Я.В., Каредва С.А. и др. МРТ с парамагнитным контрастным усилением в структурно-временной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте и догоспитальной тромболитической терапии. *Медицинская визуализация*. 2018;2:56–69]. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-56-69
9. Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A., Egiazaryan L.G., Utsumueva M.D. Role of contrast-enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*. 2016;15(2):133–40. [Russian: Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А., Егизарян Л.Г., Уцумуева М.Д. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(2):133–40]. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2171
10. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–286. DOI: 10.1001/jama.2011.992
11. Goland S, Modi K, Bitar F, Janmohamed M, Mirocha JM, Czer LSC et al. Clinical Profile and Predictors of Complications in Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(8):645–50. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.03.008
12. Almendro-Delia M, Núñez-Gil IJ, Lobo M, Andrés M, Vedia O, Si-onis A et al. Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(11):928–36. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.015
13. Fett JD, Sannon H, Thélisma E, Sprunger T, Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;104(2):125–7. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.09.017
14. Elkayam U. Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(7):659–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.047
15. Liang J, Wan S-H. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;5:297–303. DOI: 10.2147/RRCC.S46021



*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 состава⁴**



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





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 рекомендации⁴⁻⁶

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, аписабан, 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). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 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 ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения 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, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных⁴ трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁴ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵ наблюдались при лечении ВТЗ 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