

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

9'2020
Том 60

УПРЕЖДАЮЩАЯ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ
И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ
В ЛЕЧЕНИИ ПРОДВИНУТЫХ СТАДИЙ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19).
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: КОЛОРИТ

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ РОСТОВОГО
ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15
(GDF-15) С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ФИБРОЗА
ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕКЛАПАННОЙ ФП

ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ОКС – ИЗМЕНИЛИСЬ ЛИ
ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

КОМОРБИДНОСТЬ И ПОЛ ПАЦИЕНТОВ
В ОЦЕНКЕ РИСКА СМЕРТИ В СТАЦИОНАРЕ
ПОСЛЕ ЭКСТРЕННОГО ЧКВ

СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА
И ОЦЕНКА РОЛИ ЗГТ У ПАЦИЕНТОВ
С ИБС НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО
МАНИФЕСТНОГО ГИПОТИРЕОЗА

ЛЕВОЕ ЧЕТЫРЕХПРЕДСЕРДНОЕ СЕРДЦЕ.
ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

СЕМАГЛУТИД В ТЕРАПИИ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА, КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

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

Способствует повышению фракции выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юпердио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН^{1,2}



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки^{2,6}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-005352. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. *Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. *Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с последующим осторожным. *Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). *Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** *Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вазомоторным компонентам препарата. *Одновременное применение с иАПФ. *Также период 36 часов после отмены иАПФ. *Наличие англоангиотензивного отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. *Наследственный ангионевротический отек. *Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренной или тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубин >3 раз от нормы. *Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. *Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. *При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Одновременное применение препарата Юпердио с алискирен-содержащими препаратами не требуется. Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. *В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. *Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреозидоз, или диета с высоким содержанием калия. *Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. *У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. *Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Следует информировать пациентов о сохранении репродуктивного потенциала у беременных после прекращения применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. *Побочное действие. Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головное головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотензия, повышенная утомляемость, головная боль, онемение, тошнота, астма, ортостатическая гипотензия, головокружение. Не часто (0,1–1%): ангионевротический отек, постназальное кровотечение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (волосатая кожная сыпь, кожный зуд, анафилактический шок). *Одновременное применение с иАПФ: противопоказано одновременное применение препарата Юпердио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. *Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юпердио со статинами, сипидинамином, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. OOD «Новartis Фарма»: PARADOXIM-HF – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-терапевтическое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл.

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

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

9'2020

Том 60

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	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 18.09.2020. Тираж 17 500 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия
в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
Разбор клинических случаев и дизайн исследования: КОЛхицин
против Руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном
рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ)
Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Павликова Е. П., Акопян Ж. А., Мацкеплишвили С. Т.,
Плисюк А. Г., Середина Е. М., Потапенко А. В., Малахов П. С., Самоходская Л. М.,
Мершина Е. А., Синицин В. Е., Асратян Д. А., Жданова Е. А., Мареев Ю. В.,
Беграмбекова Ю. А., Шатохина Е. А., Камалов А. А. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью
фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий
Гизатулина Т. П., Мартынова Л. У., Петелина Т. И., Зуева Е. В.,
Широков Н. Е., Колунин Г. В., Белоногов Д. В., Горбатенко Е. А. 22
- Изменение тактики ведения больных с острым коронарным
синдромом – изменились ли исходы заболевания?
Затейщиков Д. А., Минушкина Л. О., Бражник В. А., Галявич А. С.,
Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Терещенко С. Н.,
Козилова Н. А., Глезер М. Г., Боева О. И., Хоролец Е. В., Константинов В. О. 30
- Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре
после экстренного чрескожного коронарного вмешательства
Зыков М. В., Дьяченко Н. В., Трубникова О. А., Эрлих А. Д., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. 38
- Волюметрия эпикардиальной жировой ткани: сравнение
полуавтоматического измерения и алгоритма машинного обучения
Чернина В. Ю., Писов М. Е., Беляев М. Г., Бекк И. В., Замятина К. А., Корб Т. А.,
Алешина О. О., Шукина Е. А., Соловьёв А. В., Скворцов Р. А., Филатова Д. А.,
Ситдинов Д. И., Чеснокова А. О., Морозов С. П., Гомболевский В. А. 46
- Инфаркт миокарда у женщин репродуктивного возраста:
факторы риска, клиническая картина, прогноз
Селиверстова Д. В., Якушин С. С. 55
- Нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой
системы при режимах работы с ночными сменами
Меркулов Ю. А., Пятков А. А., Горохова С. Г., Меркулова Д. М., Атьков О. Ю. 62
- С-реактивный белок и его ассоциации с кардиометаболическими факторами
риска и эхокардиографическими индикаторами сердечной недостаточности:
результаты исследования «Узнай свое сердце» в г. Архангельске
Миролюбова О. А., Кудрявцев А. В., Семчугова Э. О., Малютина С. К., Рябиков А. Н. 68

Состояние коронарного русла и оценка роли заместительной гормональной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза <i>Мунир Абдул Рахман, Говиндан Виджярагхаван, Анкудинов А. С., Калягин А. Н.</i>	76
--	----

Результаты трехлетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, перенесшими острый коронарный синдром с успешным чрескожным коронарным вмешательством <i>Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Шульженко Л. В., Кижватова Н. В., Немцова Е. А., Першуков И. В.</i>	84
---	----

ОБЗОРЫ

Место терапии риноцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани <i>Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А.</i>	92
---	----

Сравнительная эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек <i>Горбатенко В. С., Герасименко А. С., Шаталова О. В.</i>	102
--	-----

Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний <i>Зволинская Е. Ю., Мамедов М. Н., Потиевская В. И., Иванов С. А., Каприн А. Д.</i>	110
---	-----

Семаглутид в терапии сахарного диабета 2-го типа: доказательная база, кардиопротективные механизмы и клинические рекомендации <i>Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В.</i>	122
---	-----

Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение <i>Петракова Е. С., Савина Н. М., Молочков А. В.</i>	134
--	-----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Левое четырехпредсердное сердце. Первый клинический случай <i>Чумакова О. С., Мирзоев Э. Э., Пимонов С. П., Ушакова К. В., Волошина Н. М., Архипкина Т. С., Бакланова Т. Н.</i>	149
--	-----

Мареев В. Ю.^{1,2}, Орлова Я. А.^{1,2}, Павликова Е. П.^{1,2}, Акопян Ж. А.^{1,2}, Мацкеплишвили С. Т.¹, Плисюк А. Г.^{1,2}, Середенина Е. М.^{1,2}, Потапенко А. В.^{1,2}, Малахов П. С.¹, Самоходская Л. М.^{1,2}, Мершина Е. А.^{1,2}, Синицин В. Е.^{1,2}, Асратян Д. А.¹, Жданова Е. А.^{1,2}, Мареев Ю. В.^{3,4}, Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Шатохина Е. А.¹, Камалов А. А.^{1,2}

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

² МГУ имени М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

УПРЕЖДАЮЩАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПРОДВИНУТЫХ СТАДИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: КОЛХИЦИН ПРОТИВ РУКСОЛИТИНИБА И СЕКУКИНУМАБА В ОТКРЫТОМ ПРОСПЕКТИВНОМ РАНДОМИЗИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (КОЛОРИТ)

Статья посвящена вопросу эффективного лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на продвинутых стадиях болезни. Рассматриваются типы ответа системы иммунитета на вирусную нагрузку SARS-CoV-2 с запуском процесса воспаления. Подробно анализируется ситуация, при которой нарастающее аутоиммунное воспаление (вплоть до развития «цитокинового шторма») поражает не только легочную паренхиму, но и эндотелий мелких сосудов легких. Одновременное поражение альвеол и микротромбоз сосудов легких сопровождаются прогрессирующим нарушением газообмена, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, лечение которого, даже с использованием инвазивной вентиляции легких, малоэффективно и не позволяет реально менять прогноз больных с COVID-19. С целью прерывания патологического процесса на наиболее ранних стадиях болезни обосновывается необходимость упреждающей противовоспалительной терапии в сочетании с активным антикоагуляционным лечением. Разбираются результаты первых рандомизированных исследований по применению ингибиторов провоспалительных цитокинов и хемокинов – интерлейкина-6 (тоцилизумаба), интерлейкина-17 (секукинумаба), блокаторов янус-киназы, через которые передается сигнал на клетки (руксолитиниб), имеющих потенциал в раннем лечении COVID-19. В качестве оригинального пути рассматривается применение известного противовоспалительного препарата для лечения подагры колхицина у больных с COVID-19. Приводится дизайн оригинального сравнительного исследования КОЛОРИТ по применению колхицина, руксолитиниба и секукинумаба в лечении COVID-19. На примере клинических наблюдений из практики работы Университетской клиники МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова анализируется опыт эффективной ранней противовоспалительной терапии вместе с антикоагулянтами пациентов с COVID-19 и опасности, связанные с отказом от своевременного начала такой терапии.

Ключевые слова	COVID-19; цитокиновый шторм; колхицин; руксолитиниб; секукинумаб; противовоспалительная терапия; антикоагулянтная терапия
Для цитирования	Mareev V. Yu., Orlova Ya. A., Pavlikova E. P., Akopyan Z. A., Matskeplishvili S. T., Plisyuk A. G. et al. Proactive antiinflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in Open prospective Randomized Trial (COLORIT). Kardiologiya. 2020;60(9):4–21. [Russian: Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Павликова Е. П., Акопян Ж. А., Мацкеплишвили С. Т., Плисюк А. Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: КОЛХИЦИН ПРОТИВ РУКСОЛИТИНИБА И СЕКУКИНУМАБА В ОТКРЫТОМ ПРОСПЕКТИВНОМ РАНДОМИЗИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (КОЛОРИТ). Кардиология. 2020;60(9):4–21].
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Продолжающийся рост числа случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в мире, смертность около 4%, колоссальные сложности лечения больных с тяжелой двусторонней вирусной пневмонией требуют рациональных подходов к терапии этого заболевания на разных этапах его развития. Среди инфици-

рованных вирусом SARS-CoV-2 около 40% имеют бессимптомное вирусоносительство, еще около 25% – легкое неосложненное течение инфекции и не нуждаются в госпитализации [1]. Однако у трети пациентов инфекция протекает с осложнениями в виде развития специфической вирусной пневмонии, что требует поиска эффек-

тивной терапии. Среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением, лечащихся в стационаре, около 10% требуют нахождения в реанимации и 5% – инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Смертность в стационаре достигает 10% и более, увеличиваясь с возрастом и количеством сопутствующих заболеваний [1].

В Университетской клинике МГУ за период с 21 апреля по 13 июня 2020 года было пролечено 424 пациента с коронавирусной пневмонией. В отделении реанимации находилось 48 пациентов (11,3%), на инвазивной ИВЛ – 24 больных (50% от реанимационных и 5,7% от всех больных), что в целом соответствовало мировой статистике [2–4].

Из них умерло 4 пациента (0,94%), средний возраст 78 ± 8 лет (72–86 лет), все с тремя и более сопутствующими заболеваниями. Необходимо сказать, что в связи с закрытием COVID-госпиталя в МНОЦ МГУ еще 10 пациентов были переведены в другие стационары, 5 из них умерло в других клиниках. Самой пожилой из выписанных больных с двусторонней пневмонией вирусной и бактериальной этиологии было 97 лет.

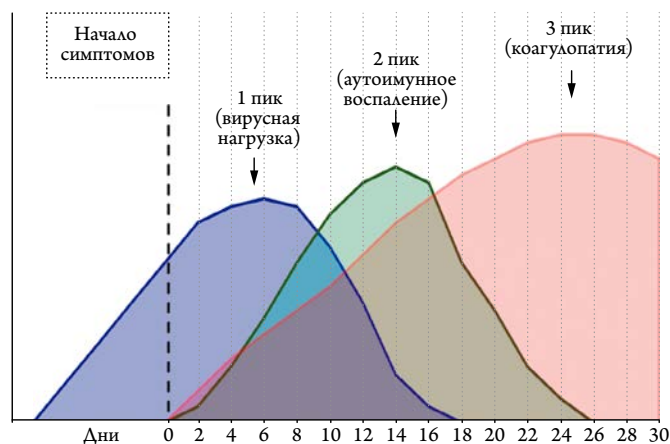
Схематично этапность течения новой коронавирусной инфекции показана на рисунке 1.

На первом этапе (показано синей линией на рисунке 1) главную негативную роль играет вирусная нагрузка, стартующая еще до появления первых симптомов инфекции, и именно она приводит к первому раннему пику летальности (конец первой недели болезни). Этот период наиболее опасен для больных пожилого и старческого возраста с повышенной массой тела, обремененных сопутствующими заболеваниями в виде сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, заболеваний легких и почек. Особенно плохой прогноз регистрируется у пациентов, прекращающих привычную терапию, прежде всего блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинами и современными гипогликемическими препаратами, и не контролирующими оптимальное артериальное давление (АД), холестерин и глюкозу [5–7]. В этот период главное внимание уделяется наиболее раннему применению противовирусных препаратов и лекарств, препятствующих проникновению вируса в клетку, чему была посвящена специальная статья [8].

В этой статье мы проанализируем попытки приблизиться к оптимальному комбинированному лечению новой коронавирусной инфекции на продвинутых этапах ее развития, когда главным становится применение противовоспалительной терапии и антикоагулянтов.

После 7–10-го дня болезни все возрастающую роль в прогрессировании инфекции и плохом прогнозе больных начинают играть другие (кроме вирусемии) факторы. Если при видимом благополучии, незначительном снижении сатурации кислорода, в этот период болезни

Рисунок 1. Схема прогрессирования различных проявлений новой коронавирусной инфекции по дням болезни

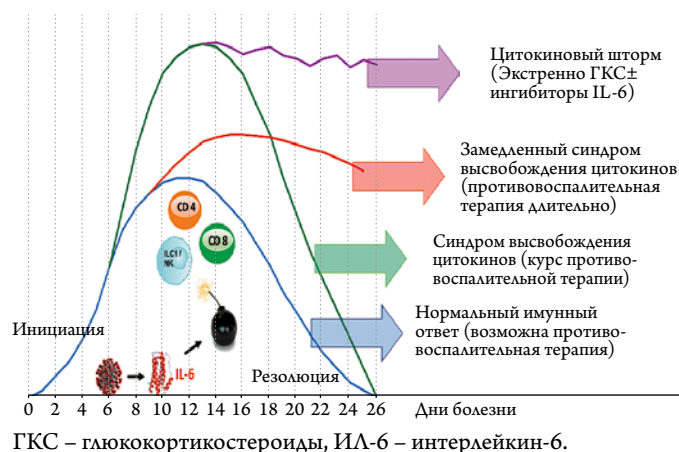


сохраняется субфебрилитет, не проходит чувство нехватки воздуха, астении и, главное, сохраняется или прогрессирует лимфопения, имеется даже некротическое повышение С-реактивного белка (С-РБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), необходимо ждать прогрессирования инфекции. Как следует из рисунка 1, в это время начинают играть ведущую роль другие факторы: постепенно нарастающее воспаление (зеленая линия), которое приводит к перенапряжению иммунной системы, резкому увеличению выработки цитокинов, стимулирующих развитие инфильтративного фиброза, экссудативного поражения легочной ткани, десквамации легочных эпителиальных клеток с потерей воздушности альвеол [9]. Это состояние больше напоминает развитие альвеолита, чем истинной пневмонии, альвеолы «тонут», легкие теряют свою способность к газообмену. Легочная ткань становится безвоздушной, с выраженным отеком и участками ателектазов [10]. В таких случаях даже перевод пациентов на ИВЛ не может решить проблемы.

На рисунке 2 представлены типы реакций иммунной системы и воспаления при развивающейся новой коронавирусной инфекции, опосредованные цитокинами.

Как видно, нормальный иммунный ответ (синяя линия на рисунке 2) позволяет организму постепенно справиться с нарастающим воспалением. Наибольший риск приходится на 10–14-е дни болезни [11, 12]. Для относительно молодых пациентов без сопутствующих заболеваний это может закончиться умеренным поражением легочной ткани (1–2-й стадии по классификации Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ)) виде матовых стекол, когда воздушность снижена, но альвеолы способны к газообмену [13]. Эти больные обычно могут справиться с инфекцией без противовоспалительной терапии, но риск развития пневмонии полностью исключить нельзя [14, 15]. Хотя и у них ранняя противовоспалительная терапия помогает быстрее пода-

Рисунок 2. Аутоиммунное воспаление при COVID-19 и возможности противовоспалительной терапии (объяснения в тексте)



вить инфекцию и избежать длительного периода астении и «выхода» из болезни. Летальность у таких больных менее 1%, как при сезонном гриппе.

При грозных симптомах продолжающегося воспаления, отсутствии улучшения к 10-му дню заболевания возможен экстремально высокий иммунный ответ (зеленая линия на рисунке 2), получивший название «синдром высвобождения цитокинов» [14, 16]. Происходит быстрое (иногда моментальное) прогрессирование поражения легочной ткани в виде «булыжной мостовой», то есть неравномерного уплотнения различных участков матовых стекол с переходом в консолидацию, что свидетельствует о постепенной потере воздушности [17]. При аутопсии умерших от COVID-19 в зонах консолидации выявлялся клеточный фибро-миксоидный эксудат [18]. Таким пациентам необходима экстренная упреждающая противовоспалительная терапия, позволяющая достаточно быстро в течение 5–7 дней «переломить» ситуацию и не допустить попадания больных в ОРИТ и перевода на ИВЛ, что и должно быть целью лечения COVID-19. Существенную помощь оказывает постоянная кислородная поддержка, максимально длительное нахождение больных в «прон» позиции и аккуратное начало дыхательной гимнастики, что активно использовалось в практике работы МНОЦ МГУ [19]. Летальность в этой группе больных составляет 2–3%, и может быть снижена своевременным началом противовоспалительного лечения. Наиболее неблагоприятными днями является конец второй – начало третьей недели болезни (красная линия на рис. 1).

У больных пожилого и старческого возраста, особенно у мужчин с повышенной массой тела, сахарным диабетом, ССЗ и легочными заболеваниями возможно и неблагоприятное течение болезни [20, 21]. Эта ситуация определяется как «замедленный синдром высвобождения

цитокинов» и показано красной линией на рис. 2. Активация ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов в ответ на проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные альвеолярные клетки приводит к бурной стимуляции лимфоцитов CD-4 и CD-8, в качестве защитной реакции [22]. Это сопровождается появлением лимфопении, степень которой наиболее точно предсказывает тяжесть течения болезни и даже прогноз больных [23]. В очагах поражения (мелкие бронхи и альвеолы) накапливаются гранулоциты в виде нейтрофильной и макроцитарной инфильтрации [16]. В крови кроме нарастающей лимфопении, одновременно регистрируется нейтрофилез. В этом случае и после 15 дня заболевания неуклонно прогрессирует течение вирусной пневмонии в виде все большего объема поражения легочной паренхимы, несмотря на все усилия [24]. У таких больных даже упреждающая противовоспалительная терапия очень медленно меняет ситуацию, на контрольных МСКТ долго сохраняется большой объем поражения [25]. До 4 недель держится одышка, низкая сатурация кислорода, астения, иногда достигающая крайней степени выраженности. И здесь необходима постоянная кислородная терапия. По возможности нужно пытаться держать больных лежа на животе, что позволяет увеличить глубину дыхания и вентиляцию задних отделов легких. Несмотря на это, ряд пациентов приходится подвергать экстренной противовоспалительной терапии блокаторами ИЛ-6 или глюкокортикостероидами (ГКС). Перевод их в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на ИВЛ нередко требует недели и больше механической вентиляции легких. Здесь на первый план выходит мастерство реаниматологов, чтобы не допустить развития внутрибольничной инфекции. При первой же возможности пациенты должны переводиться на неинвазивную вентиляцию легких и самостоятельное дыхание, что также было принципиальным правилом работы Университетской клиники МГУ. В США и Европе около 14% госпитализированных с COVID-19 требуют нахождения в ОРИТ и 12,2% (!) – ИВЛ, что соответствует 80–90% от всех больных в реанимации при длительности нахождения на механической вентиляции легких в среднем 12–18 дней [26–28]. Возможно, такая чрезмерно активная тактика лечения может определять более высокую смертность в сравнении с Китаем и Российской Федерацией. В целом летальность в этой группе больных достигает 10–15%.

Наконец, критическое развитие событий в виде неуклонного прогрессирования аутоиммунного воспаления получило название цитокинового шторма (сиреневая линия на рисунке 2), протекающего с резкой активацией ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов, кратным увеличением С-РБ, лимфопении

ей, нейтрофилезом и нарастающим острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [29, 30]. В этом случае имеет место тотальное поражение обоих легких в виде пневмонита (тяжелые, «тонущие» легкие), что клинически проявляется нарастающим ОРДС и сопровождается неблагоприятным прогнозом больных с COVID-19 [10]. Эти пациенты вынуждены длительно (до месяца и более) лечиться в ОРИТ, неделями находиться на ИВЛ. Нередки осложнения в виде развития пневмоторакса или пневмомедиастинума [31, 32]. Мы наблюдали 5 уникальных случаев спонтанных пневмотораксов и/или пневмомедиастинумов у критических пациентов на длительной ИВЛ, но это требует специального описания. В критических случаях даже максимально активная противовоспалительная терапия тоцилизумабом (казавшимся панацеей) и высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) не всегда позволяет прекратить прогрессирование инфекции и вылечить вирусную пневмонию [33]. Особенностью вируса SARS-CoV-2 является способность поражать не только легкие, но и другие органы и системы (сердце, почки, поджелудочную железу и даже головной мозг) [9, 34, 35]. В этих случаях параллельно с тяжелым ОРДС развивается и прогрессирует полиорганная недостаточность в виде развития миокардита, сердечной недостаточности, почечной недостаточности, обострение течения сахарного диабета. У таких больных по мировой статистике летальность составляет от 50–60 до 80–90%, в зависимости от активности и длительности ИВЛ [26, 36]. Третий пик смертности (красная линия на рисунке 1) приходится на 25–30-е дни болезни.

Исходя из представленных вариантов прогрессирования болезни, необходимо помнить о клинических проявлениях заболевания, позволяющих предсказать его неблагоприятное течение, и как можно раньше начать специфическую противовоспалительную терапию. К ним относятся: ухудшение клинического состояния в виде сохранения лихорадки, не проходящая одышка и чувство заложенности в груди, иногда изматывающий кашель, низкая сатурация кислорода, невозможность находиться без кислородной поддержки и прогрессирующая астения. Исходя из нашего опыта, упорная лимфопения, нейтрофилез, повышение С-РБ, и, особенно ИЛ-6, на второй неделе болезни являются грозным предвестником прогрессирования вирусной пневмонии (пневмонита), что требует упреждающей противовоспалительной терапии.

Самым простым и информативным критерием, позволяющим различить больных с легкой, среднетяжелой и критической формами COVID-19, является содержание лимфоцитов в общем анализе крови [23]. Необходимо постоянное пристальное внимание как к абсолютно-

му их количеству, так и динамике в процессе наблюдения и лечения.

Хочется отметить, что есть два дополнительных легко вычисляемых показателя, наряду с крайне важной оценкой динамики числа лимфоцитов, которые очень точно предсказывают прогрессирование воспаления и опасность «срыва» пациентов с развитием прогрессирующего ОРДС. Первым из них является нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (иН/Л), вычисляемый делением абсолютного количества нейтрофилов на количество лимфоцитов [37]. Этот показатель предсказывает не только выраженность воспаления, но и вероятность неблагоприятного клинического течения болезни уже при повышении выше 3 [38, 39]. Этот индекс значимо прямо коррелирует с поражением легких на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): $r=0,823$; $p<0,001$ [40]. Кроме того, повышение иН/Л на каждую единицу увеличивает риск смерти пациентов с COVID-19 на 8% и «опасным» отрезным уровнем можно считать 5 единиц [41]. Интересно, что величина иН/Л >10 при поступлении в клинику незначимо повышает риск инвазивной ИВЛ и смерти, но такие показатели иН/Л к 7-му дню лечения предсказывают повышение необходимости инвазивной ИВЛ в 3,3 раза ($p=0,008$) и риск смерти в 11 раз ($p<0,0001$) [42]. Вторым очень удобным показателем оценки тяжести воспаления, течения заболевания и прогноза больных с COVID-19 является отношение лимфоцитов к С-РБ (индекс Л/С, иЛ/С), вычисляемое делением количества лимфоцитов (в тысячах) на показатель уровня С-РБ [43]. В данном случае, в отличие от иН/Л, чем выше показатель, тем лучше, и наоборот. При COVID-19 иЛ/С >100 к 7-му дню пребывания в стационаре снижает шансы на плохой прогноз на 80%, $p=0,001$ [42].

Проведение раннего (упреждающего) противовоспалительного лечения долгое время не являлось рекомендованным. В итоге даже у молодых больных с внешне «благоприятным» началом болезни, в некоторых случаях стремительно прогрессировало поражение легких. Именно в этих случаях контроль состояния больных (сохраняющаяся лихорадка, одышка, выраженная астения), оценка лимфоцитов, иН/Л, иЛ/С и С-РБ является настоятельно необходимым для принятия решения о своевременной интенсификации лечения. Каждый день промедления чреват ухудшением прогноза пациентов, а картина поражения легких на МСКТ нередко «запаздывает» по сравнению с маркерами воспаления.

Попытка противовоспалительного лечения с блокадой ИЛ-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) в большинстве случаев запаздывает и проводится пациентам, уже находящимся на ИВЛ, становясь «терапией отчаяния». Такое лечение было (и остается) во временных рекомендациях

МЗ РФ [44]. Ретроспективные анализы применения тоцилизумаба показали его эффективность в снижении длительности вазопрессорной поддержки, без сокращения сроков достижения нормализации клинического состояния при COVID-19 [45]. В других случаях зафиксировано сокращение времени до клинического улучшения больных с COVID-19, находящихся на ИВЛ, но не пациентов без вентиляции легких, и даже снижение смертности, но только в самых тяжелых группах больных [46]. В тщательном проведенном в Йельском университете исследовании применение тоцилизумаба ассоциировалось с 45% снижением риска смерти и улучшением клинического состояния больных с COVID-19, но оно увеличивало риск суперинфекций (внутрибольничных пневмоний) с 26% до 54%; $p < 0,001$ [47]. Описаны связь терапии тоцилизумабом с развитием грибковой инфекции [48] и неэффективность его применения при наличии сахарного диабета и гипергликемии [49]. Но, главное, что относительно небольшие рандомизированные клинические исследования до настоящего времени не подтвердили положительного влияния антицитокиновой терапии на прогноз больных с тяжелой COVID-19. В конце июля закончилось первое действительно крупное рандомизированное исследование COVACTA, включившее 450 больных с COVID-19. К сожалению, и в этом случае тоцилизумаб не влиял на прогноз больных и их потребность в ИВЛ, хотя несколько уменьшал время пребывания больных с COVID-19 в стационаре [50]. Более того, при лечении сарилумабом у пациентов с COVID-19 умеренной тяжести была тенденция к ухудшению [51]. Но исследования с этими препаратами продолжаются, в частности, в протоколе REMDACTA исследуется комбинация противовирусного препарата ремдесивира с тоцилизумабом [52], в исследованиях MARIPOSA [53] и EMPACTA [54] – возможность использования тоцилизумаба в дополнение к стандартному лечению коронавирусной пневмонии.

При отсутствии антагонистов ИЛ-6, рекомендованных МЗ РФ к использованию у критических пациентов, нам пришлось использовать метод пульстерапии высокими дозами ГКС внутривенно, который позволял прервать нарастающее воспаление и не допускать развитие цитокинового шторма, уменьшать потребность в механической вентиляции легких и добиваться стабилизации клинического состояния больных [55]. Сегодня стало очевидно, что мы были правы, и в отсутствии других возможностей терапия стероидами в лечении больных с COVID-19 вполне возможна. В крупном рандомизированном клиническом исследовании RECOVERY, включившем более 6400 пациентов с COVID-19, дексаметазон (6 мг/с в течение 10 дней) значимо на 17% снижал риск смерти, но если у пациентов на инвазивной механической вентиляции были достигнуты отличные результаты, у не-

тяжелых больных имелась тенденция к повышению риска смерти на 19% [56]. Иными словами, повторились результаты, полученные при лечении сарилумабом. В другом исследовании пульстерапия метилпреднизолоном по 250 мг внутривенно в первые сутки и затем по 80 мг в течение еще пяти дней плюс 8 мг/кг тоцилизумаба внутривенно у 43% пациентов значимо снижали риск нахождения на ИВЛ и смерти на 65% [57]. Несмотря на высокую эффективность, лечение ГКС сопровождалось явной тенденцией к росту риска тромбоэмболий легочной артерии (21% против 11%, $p = 0,059$). Аналогично и в нашем исследовании ПУТНИК при хорошем клиническом эффекте и снижении С-РБ на фоне лечения ГКС отмечалось значимое повышение иН/Л, что отмечалось и другими исследователями [42]. В итоге протромботическое действие ГКС приводило к риску развития тромботических и тромбоэмболических осложнений, что могло требовать активизации антикоагулянтной терапии и затягивать сроки выздоровления [55].

Отсутствие эффекта даже от агрессивной противовоспалительной и антицитокиновой терапии у тяжелых пациентов с «мистической» пневмонией при COVID-19 поставило вопрос о возможных дополнительных механизмах ее развития и прогрессирования. Степень повышения провоспалительных цитокинов и хемокинов у пациентов с COVID-19 оказалось в разы ниже, чем при ОРДС другой этиологии [58]. Поэтому, несмотря на широко используемый термин «цитокиновый шторм», не только воспаление определяет тяжесть течения этой болезни. Третьим (кроме собственно вирусной инфекции и аутоиммунного воспаления), уникальным механизмом развития и прогрессирования COVID-19 является быстрое появление коагулопатии и повышенного тромбообразования (коричневая линия на рисунке 1). Уже в ранних исследованиях в Китае было показано, что величина D-димера в многофакторных анализах определяла неблагоприятное течение болезни, повышенный риск ИВЛ и более высокую смертность [59–61]. Частота крупных венозных тромбозов и тромбоэмболий при COVID-19 колеблется от 20 до 35%, что позволило рассматривать эту вирусную инфекцию как протромботическую болезнь [62–65]. И в этом случае большую пользу может дать оценка иН/Л, повышение которого выше 5,7 единиц увеличивает риск массивных тромбоэмболий в 10,8 раз и риск смерти [66]. В исследовании ПУТНИК мы обнаружили значимую прямую положительную корреляцию динамики иН/Л с D-димером, а также с риском венозных тромбозов и тромбоэмболий [55].

Уникальной особенностью новой коронавирусной инфекции является повышенный риск микротромбозов мелких сосудов легких, обнаруживаемый почти у 70–80% больных COVID-19 с тяжелой пневмонией [67–69].

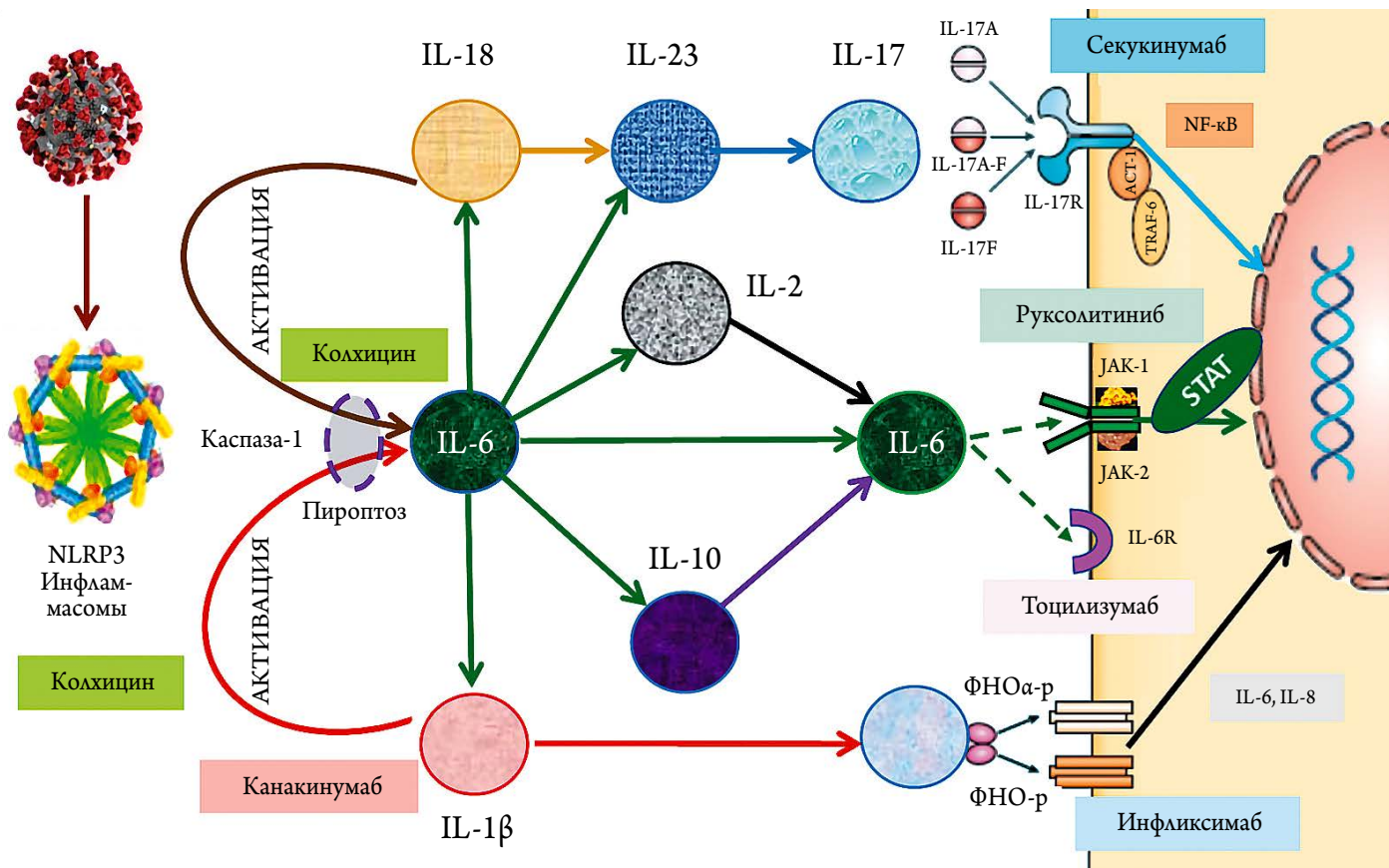
Важно помнить, что чем тяжелее состояние пациентов, тем выше степень поражения сосудов легких и выраженность коагулопатии, но подобные изменения регистрируются уже с самых ранних стадий болезни [70, 71]. При этом еще больше нарушается газообмен и бурно, буквально в течение 1–2 дней, необратимо прогрессирует развитие ОРДС [63, 72]. На аутопсии обнаруживаются множественные тромбозы мелких сосудов легких, препятствующие диффузии кислорода из альвеол в кровотоки [10, 12]. Изменения в легких очевидно трактуются как аутоиммунное поражение альвеол (диффузная дилатация, заполнение экссудатом и слущенными эпителиальными клетками) в сочетании с вовлечением микрососудов легких (поражение эндотелия и множественные тромбы) [73]. Пациенты вынужденно переводятся на ИВЛ, но и в этом случае успех не гарантирован, так как поражение легких должно трактоваться не как вирусная пневмония, а как аутоиммунный пневмонит с тотальным поражением и легочной ткани («тонущие альвеолы»), и сосудов [74, 75].

Наличие коагулопатии, начиная с ранних стадий развития болезни, позволяют считать COVID-19 протромботическим состоянием, требующим активной антикоагулянтной терапии практически у всех больных, как это было принято с первого дня в практике работы Универ-

ситетской клиникой МГУ по лечению новой коронавирусной инфекции (наши рекомендации). Мнения специалистов, считать ли коагулопатию при COVID-19 вариантом синдрома диссеминированного (или септического) внутрисосудистого свертывания (ДВС или СВС), разделились [76–78]. Однако, очевидно, что именно протромботический статус во многом определяет прогноз пациентов с COVID-19 [79, 80]. При этом, сегодня доказано аутоиммунное воспаление эндотелия сосудов разных органов с типичными микротромбозами: почек, кишечника, сердца и даже простаты. Имеются очевидные свидетельства, что антикоагулянтная терапия достоверно улучшает прогноз пациентов с COVID-19 [62, 64]. Более того, есть данные, что чем агрессивнее лечение антикоагулянтами, тем лучше прогноз больных с COVID-19 [81]. Поэтому сегодня обязательная антикоагулянтная терапия является магистральным планом лечения пациентов с COVID-19, уже с ранних стадий болезни, с увеличением интенсивности по мере прогрессирования тяжести инфекции [82, 83]. Естественно, при активной антикоагулянтной терапии нельзя забывать о необходимости тщательного контроля за риском кровотечений [84].

Необходимость активной антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 на всех стадиях заболевания не вызывает сомнений и доказала свою эффектив-

Рисунок 3. Аутоиммунное воспаление, провоспалительные факторы и возможные точки приложения действия потенциальных лекарств при COVID-19



ность [83, 85]. Но это лишь коррекция последствий, связанных с аутоиммунным воспалением. Без влияния на первопричину поражения легких при COVID-19 невозможно надеяться на успех [86]. Поэтому борьба с системным воспалением должна быть краеугольным камнем лечения COVID-19, особенно тяжелых форм. Учитывая, что активная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) использовалась у ВСЕХ наших пациентов, предметом исследования явился выбор упреждающей специфической противовоспалительной терапии.

Схема основных факторов, стимулирующих аутоиммунные воспалительные реакции при вирусных инфекциях, представлена на рисунке 3.

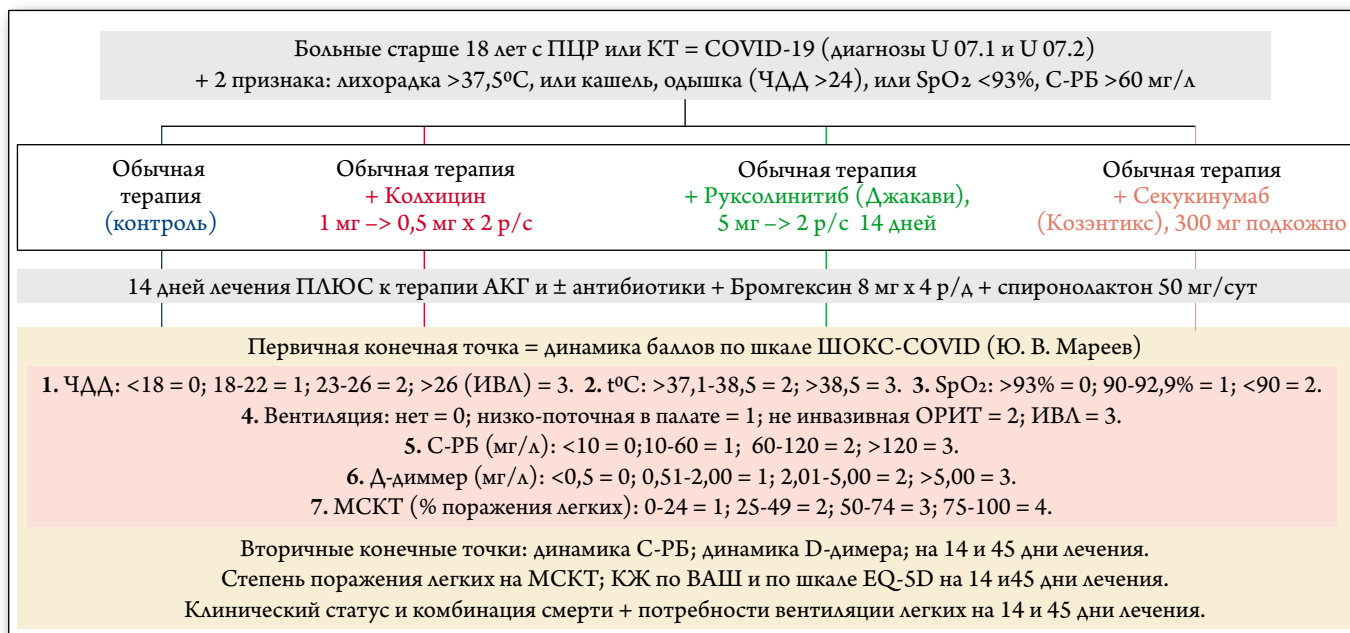
Как видно, при попадании вируса SARS-CoV-2 в бронхи и альвеолы происходит активация инфламмосом, мультипротеинового комплекса, который через активацию фермента каспаза-1 промотирует процесс пироптоза, то есть программируемой гибели клеток [87]. Это механизм защиты клеток от атакующей их инфекции, что сопровождается десквамацией эпителиальных клеток альвеол [88]. В этом случае разрушается мембрана клеток и происходит секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [89]. Одним из основных последствий этого является промоция выработки все большего количества ИЛ-6 в ответ на продолжающуюся вирусемию [90]. ИЛ-6 считается ключевым стимулятором аутоиммунной защиты, переходящей в воспаление, и при его избыточной секреции «срыву» в цитокиновый шторм, усугубляющий течение коронавирусной пневмонии [91]. Процесс при COVID-19 включает в себя активацию достаточного числа различных хемокинов и цитокинов, способных поддерживать состояние аутоиммунного воспаления и повышенного тромбообразования, в том числе ИЛ-17 [92] и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) [93].

Исходя из этой концепции, можно наметить различные точки приложения действия лекарственных препаратов, способных прерывать процесс неукротимого воспаления и тромбообразования, что теоретически может помочь в лечении COVID-19 (рис. 3). В попытке снижения выработки ИЛ-6 возможно использование специфических антител к интерлейкину ИЛ-1 β [94]. Кстати, препарат с таким действием канакинумаб достоверно снижал риск смерти у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда за счет снижения выраженности аутоиммунного воспаления [95]. Наиболее популярной идеей борьбы с цитокиновым штормом оказалось использование антител к рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб), которые с самого начала эпидемии рассматривались, но, к сожалению, не для ранней терапии, а для больных, уже находящихся на ИВЛ в качестве «последней соломинки»

в борьбе с цитокиновым штормом [96]. Это мы обсуждали выше. Альтернативной возможностью видится использование блокаторов янус-киназ (JAK-1, JAK-2), через которые передается эффект основных цитокинов, в том числе ИЛ-6 на клетки, прежде всего руксолитиниба, с которым уже проведены небольшие, но перспективные исследования у больных с COVID-19 [97]. Важную роль в реализации аутоиммунного ответа может играть и ИЛ-17, при чрезмерной активации стимулирующий провоспалительное состояние и склонность к тромбозам [98–100]. Интересное наблюдение пришло с севера Италии, где у пациентов с псориазом, находившихся на плановом лечении секукинумабом, имело место крайне мягкое течение COVID-19 [101]. Исходя из этого, применение моноклональных антител, блокирующих ИЛ-17, например, секукинумаба в лечении COVID-19 выглядит также многообещающе [92, 102]. Конечно, применение биологических противоиммунных препаратов в лечении вирусных инфекций, включая COVID – 19, представляется поисковым направлением, так как предсказать и даже обосновать эффективность тех или иных антицитокиновых препаратов сегодня уверенно невозможно [103, 104]. Кроме этого, агрессивная антицитокиновая терапия чревата развитием суперинфекций, которые могут оказаться более опасными для судьбы пациентов с COVID-19, чем польза от самой противовоспалительной терапии [105].

Большой интерес вызывает использование хорошо известного препарата, в настоящее время применяющегося в качестве средства выбора в лечении обострений подагры, – колхицина [106]. Внимание к колхицину в последние годы не ослабевает, его эффективность была продемонстрирована у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда [107]. Основные противовоспалительные эффекты колхицина связаны с блокадой инфламмосом, уменьшением пироптоза и снижением активации цитокинов [108]. Кроме того, колхицин, связываясь с внутриклеточным белком тубулином, образующим микротрубочки, может нарушать проникновение вирусов в ядра клетки и их последующую репликацию, снижая вирусную нагрузку [109]. И первое завершённое рандомизированное исследование по лечению больных COVID-19 с колхицином, GRECCO-19, укрепило надежды на него, как на потенциальное лекарство для лечения этой инфекции [110]. Применение колхицина сокращало срок до достижения нормализации клинического состояния, но не было зафиксировано значимого снижения С-РБ как маркера воспаления. На сегодня колхицин является одним из наиболее изучаемых препаратов в лечении COVID-19 (рандомизированные проспективные протоколы COLCORONA [111], 6000 больных, и COLCOVID [112], 2500 больных).

Рисунок 4. КОЛХИЦИН ПРОТИВ РУКСОЛИТИНИБА И СЕКУКИНУМАБА В ОТКРЫТОМ ПРОСПЕКТИВНОМ РАНДОМИЗИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (КОЛОРИТ)



ПЦР – полимеразная цепная реакция; КТ – компьютерная томография; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ШОКС-COVID – Шкала оценки клинического состояния при коронавирусной инфекции 19 (COVID-19); ЧДД – частота дыхательных движений; ИВА – искусственная вентиляция легких; С-РБ – $\text{C-реактивный белок}$; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Мы также выполнили проспективное рандомизированное исследование по ранней упреждающей противовоспалительной терапии больных с COVID-19, получившее название КОЛОРИТ [113], схема которого представлена на рисунке 4.

Как видно, пациенты с доказанной COVID-19 и еще двумя признаками: лихорадкой $>37,5^{\circ}\text{C}$ и сохраняющимся кашлем, одышкой с частотой дыхательных движений (ЧДД) >24 в мин или сатурацией кислорода $<93\%$ и уровнем $\text{С-РБ} >60 \text{ мг/л}$ рандомизировались в 4 группы: контроль (без специфической противовоспалительной терапии); лечение колхицином 1 мг в первый день и затем 0,5 мг/сут.; лечение руксолитинибом (Джакави®) по 5 мг $\times$ 2 р/сут.; лечение секукинумабом (Козэнтис®) 300 мг подкожно однократно). Первичная конечная точка включала количество баллов по оригинальной шкале ШОКС-КОВИД, которую мы использовали ранее в исследовании с ГКС ПУТНИК [55]. Вторичными точками исследования были: динамика клинического состояния, компоненты первичной точки, прежде всего, С-РБ и D-димер , качество жизни по визуальной аналоговой шкале и валидированному Европейскому опроснику EQ-5D, а также длительность госпитализаций, потребность в механической вентиляции легких и прогноз к 14-му и 45-му дням лечения.

В качестве базовой терапии у всех больных использовались высокие дозы антикоагулянтов (НМГ), сочетание бромгексина и спиронолактона, и необходимые по ситуа-

ции антибиотики. В ближайшее время мы подведем итоги этой работы, а в настоящей статье представим любопытные реальные клинические наблюдения, позволяющие убедиться в целесообразности исследований по упреждающей противовоспалительной терапии.

Больная И., 53 года, с положительным тестом на SARS-CoV-2 (полимеразная цепная реакция (ПЦР)), лечилась от двусторонней коронавирусной пневмонии в московской клинике в течение 21 дня (без специфической противовоспалительной терапии) и была выписана с клиническим улучшением, нормальной температурой тела, минимальной выраженностью одышки, поражением легких 1-й степени (по МСКТ, Рекомендации МЗ РФ), нормальными показателями лимфоцитов и С-РБ (1,0 мг/л). После выписки через 3 дня вновь повысилась температура тела, выросла одышка, был рекомендован прием лопинавира/ритонавира, азитромицина, парацетамола и лизатов бактерий. Состояние не улучшалось, и 6 мая (на 4-е сутки после появления симптомов) госпитализирована в Университетскую Клинику МГУ имени М.В. Ломоносова. ПЦР тест на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 отрицательный.

При поступлении субфебрильная лихорадка $37,9^{\circ}\text{C}$; умеренная одышка (ЧДД 18 в 1 мин); сатурация кислорода 98%; лимфоциты на нижней границе нормы $1,01 \times 10^9/\text{л}$; иН/Л 3,8; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 21 мм/час; ИЛ-6 11,9 пг/мл; С-РБ 54,8 мг/л и D-димер 0,72 мкг/мл. На МСКТ (рис. 5) небольшое поражение легочной ткани, преимущественно слева,

объемом 6,1%, но с участками консолидации. Это было расценено как разрешение длительного воспалительного процесса. Несмотря на умеренное повышение провоспалительных факторов (ИЛ-6 и С-РБ), относительно спокойная клиническая картина и минимальное поражение легких при отрицательном ПЦР тесте на COVID-19 не заставили нас сразу начать противовоспалительное лечение. Была назначена антикоагулянтная терапия (эноксапарин 0,6 мл × 1 р/сут. подкожно), антибиотики (моксифлоксацин 400 мг/сут.) и сочетание бромгексина 8 мг × 4 р/сут. и спиронолактона 50 мг/сут. Прогрессировало заболевание стремительно – через 2 суток 8.05 сохранялась субфебрильная температура 37,8°C, усилилась одышка до 22 в 1 минуту, снизилась сатурация кислорода до 96% при нахождении пациентки в «прон» позиции, повысилась СОЭ до 56 мм/час, количество лимфоцитов и иН/Л изменились мало. Однако резко увеличились показатели ИЛ-6 до 36,3 пг/мл (в 5 раз выше нормы) и С-РБ до 214,8 мг/дл (в 43 раза выше нормы). D-димер также увеличился до 1,16 мкг/мл. За двое суток объем поражения легких увеличился до 44% (причем в обоих легких, преимущественно в виде вновь появившихся матовых стекол). Этот пример показывает, как легко ошибиться и недооценить тяжесть состояния больных с COVID-19. У этой пациентки регистрировался второй тип реакции на инфекцию в виде синдрома повышенного высвобождения цитокинов (зеленая линия рис. 2). С этого момента была начата терапия колхи-

цином 1 мг в первый день и затем 0,5 мг/сут. и увеличена доза эноксапарина до 0,6 мл 2 р/сут. подкожно. Постепенно состояние стало нормализовываться, и через 2 недели было достигнуто очевидное улучшение: температура тела 36,5°C; сатурация кислорода 98%; ЧДД 16 в 1 мин.; ИЛ-6 1,5 пг/мл; С-РБ 2,42 мг/дл; D-димер 0,2 мкг/мл, и объем поражения легких снизился с 44% до 7%, в виде матовых стекол. Хочется отметить, что при втором типе реакции иммунной системы очень быстро происходит переход воспалительной реакции в массивное поражение легочной ткани. Своевременно начатая специфическая противовоспалительная терапия позволяет также относительно быстро (в течение 1–2 недель) побороть коронавирусную пневмонию.

Больной С., 69 лет, с индексом массы тела 30,7 кг/м², с подтвержденной ПЦР COVID-19 и двусторонней полисегментарной пневмонией поступил в клинику на 12-й день болезни с сохраняющейся лихорадкой (максимум до 39°C, при поступлении 37,5°C), одышкой с ЧДД 20 в 1 мин, сохраняющимся сухим кашлем и снижением сатурации кислорода до 96%. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й ст., атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, дислипидемия. Для контроля АД и липидов продолжен прием лозартана 50 мг 2 р/сут., бисопролола 2,5 мг 1 р/сут., розувастатина 10 мг 1 р/сут.

В анализах крови выраженная лимфопения $0,5 \times 10^9/\text{л}$; иН/Л резко увеличен до 23 (!); ИЛ-6 52,9 пг/мл; С-РБ

Рисунок 5. МСКТ легких больной И, 53 года, с COVID-19 и двусторонней пневмонией (объяснение в тексте)

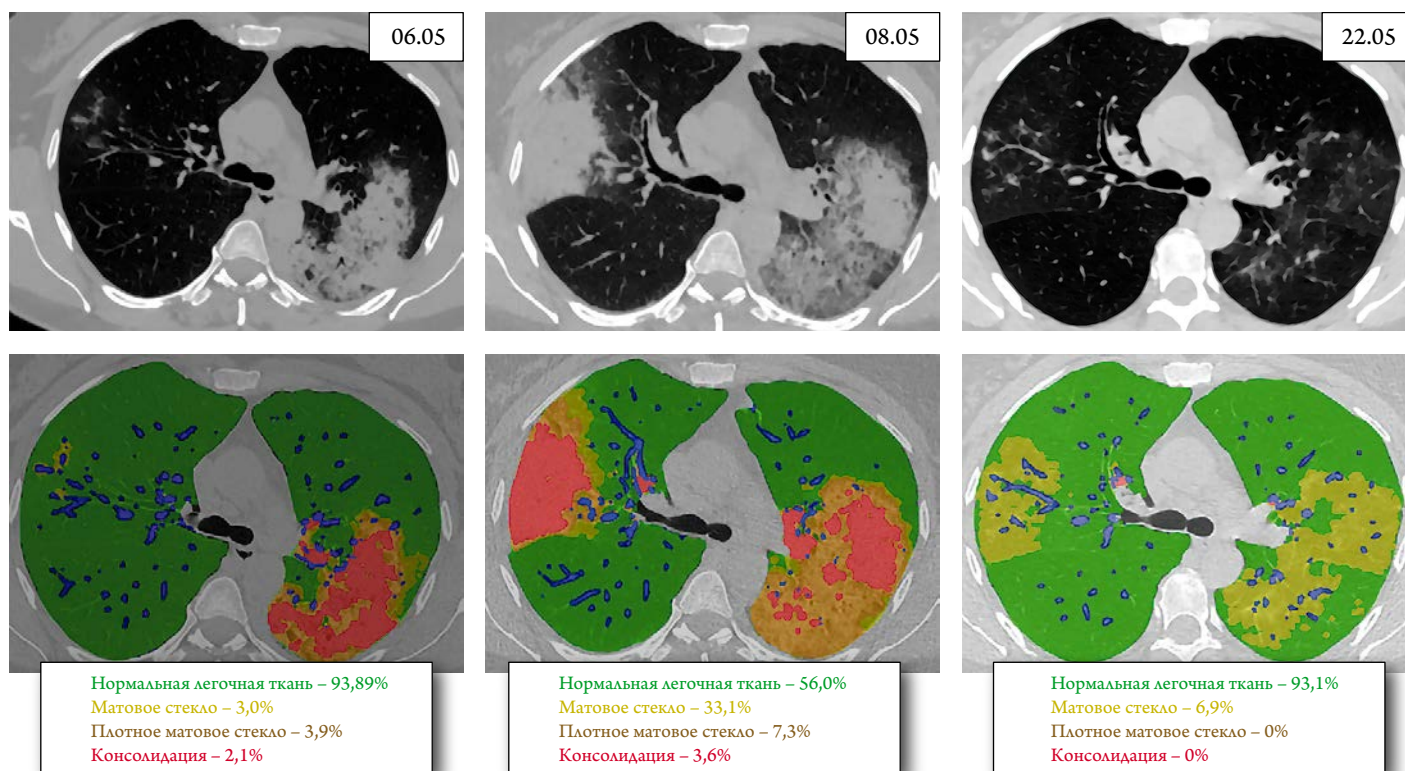
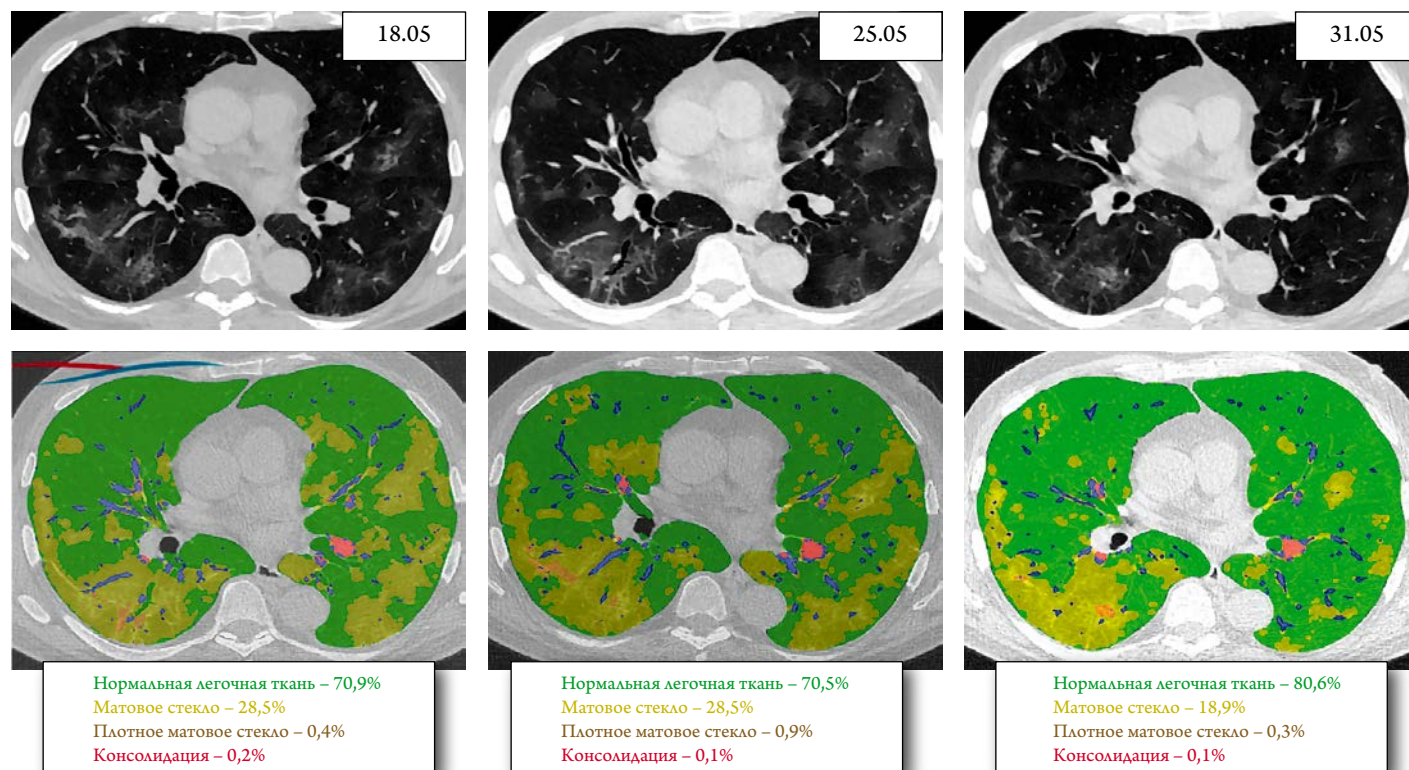


Рисунок 6. МСКТ легких больного И, 69 лет, с COVID-19 и двусторонней пневмонией (объяснение в тексте)



159,5 мг/дл; D-димер 0,84 мкг/мл. На МСКТ двустороннее поражение легких, общим объемом 30%, преимущественно в виде матовых стекол (рис. 6).

Состояние было расценено как тяжелое аутоиммунное воспаление, требующее экстренного воздействия. В данном случае имеет место третий тип реакции иммунной системы на вирусную инфекцию в виде замедленного синдрома высвобождения цитокинов (красная линия на рисунке 2) и длительного упорного течения вирусной инфекции, трудно поддающейся терапии.

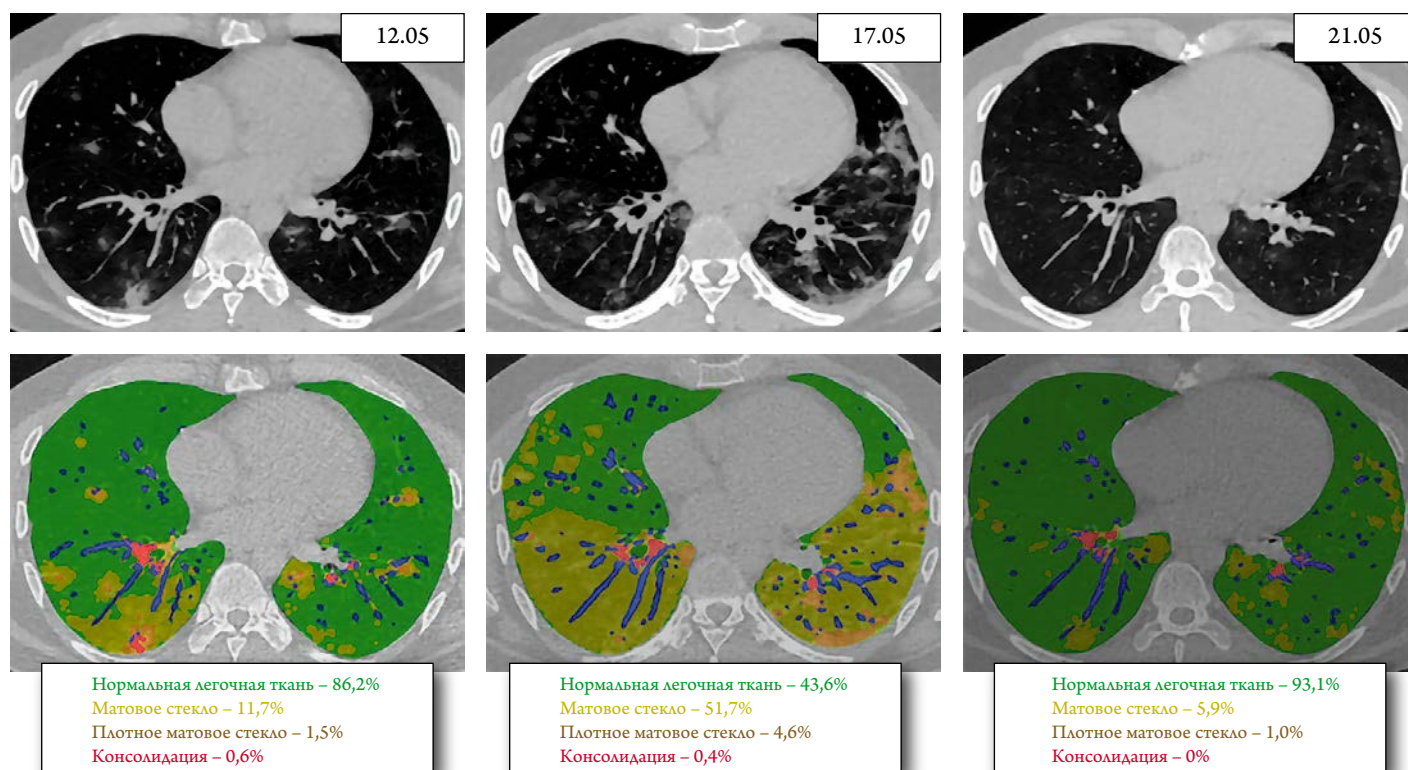
Начата терапия бромгексином 8 мг 4 р/сут., спиронолактоном 50 мг/сут., эноксапарином 0,8 мл 1 р/сут. подкожно, цефтриаксоном по 1000 мг 2 р/сут. После получения информированного согласия больному в первый же день пребывания в стационаре был назначен руксолитиниб (Джакави®) в дозе 5 мг 2 р/сут. (малые дозы использованы во избежание реакции ослабления кроветворения).

Клиническое состояние достаточно быстро улучшалось, через двое суток нормализовалась температура тела, ЧДД снизилась до 18 в 1 минуту; сатурация кислорода возросла до 98%; С-РБ снизился до 98,3 мг/дл на второй день терапии, далее до 49,4 мг/дл на четвертый день лечения, и к концу первой недели – до 6,76 мг/дл. В это же время возросло до нижней границы нормы число лимфоцитов $1,1 \times 10^9/\text{л}$ и резко снизился иН/Л до 2,7 и D-димер до 0,55 мкг/мл. Несмотря на это, площадь поражения легочной ткани практически не уменьшилась (рис. 6).

Еще через 6 дней состояние нормализовалось: температура тела $35,5^\circ\text{C}$, одышки (ЧДД 16 в 1 минуту) и кашля нет; сатурация кислорода 99%; увеличилось до нормы число лимфоцитов $1,63 \times 10^9/\text{л}$ и иН/Л=2,0. На фоне снижения воспаления и ИЛ-6 до 2,09 пг/мл, а С-РБ до 1,08 мг/дл нормализовался и D-димер 0,25 мкг/мл. Но на МСКТ все еще сохранялось поражение, преимущественно в правом легком, общим объемом 20%, в виде матовых стекол. Это типично для третьего типа реакции иммунной системы на вирусную инфекцию, когда развитие пневмонии происходит постепенно, достигая максимума ко 2–3-й неделе. В этих случаях даже активная, эффективная и вовремя начатая противовоспалительная терапия, например, руксолитинибом (Джакави®), не позволяет быстро устранить легочный фиброз. Сегодня имеются данные, что не все симптомы болезни проходят в острый период инфекции и нередко встречаются и через месяц после госпитального лечения [114].

Больной К., 31 год, с ПЦР-подтвержденной вирусной пневмонией и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, поступил на 8-й день болезни с жалобами на лихорадку (при поступлении $37,6^\circ\text{C}$), одышку (ЧДД 20 в 1 мин), чувство заложенности в груди вне связи с физической нагрузкой, головную боль, одышку преимущественно в ночное время, малопродуктивный кашель со скудной светлой мокротой с коричневатыми включениями, потерю вкуса и обоняния, тошноту, слабость. В связи с бронхиальной аст-

Рисунок 7. МСКТ легких больного К., 31 год, с COVID-19, двусторонней пневмонией и бронхиальной астмой (объяснение в тексте)



мой с детства использует беклометазон 2 вдоха 2 р/сут. и ситуационно ипратропия бромид + фенотерол. В связи с подозрением на COVID-19 амбулаторно принимал в течение 7 дней имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, парацетамол; с четвертого дня болезни был назначен гидроксихлорохин 400 мг/сут. (отменен в связи с развившейся крапивницей) и азитромицин без очевидного положительного эффекта.

При поступлении существенное снижение сатурации кислорода до 93% связывалось в большей степени с бронхиальной астмой, чем с вирусной пневмонией. 12.05.2020 на МСКТ (рис. 7) зона поражения составляла лишь 14% в виде нежных матовых стекол. Не отмечалось лимфопении ($2,03 \times 10^9/\text{л}$) и повышения иН/Л, уровня D-димера (0,33 мкг/мл). ИЛ-6 не измерялся, а повышение С-РБ до 69,4 мг/дл вкупе с умеренным повышением лактата до 3,91 ммоль/л можно было связать с обострением бронхиальной астмы. Кроме того, обращала на себя внимание тромбоцитопения ($135 \times 10^9/\text{л}$). К терапии добавлены бромгексин 8 мг 4 р/сут, двойная антибиотикотерапия цефтриаксон 1000 мг 2 р/сут. и амоксициллин + клавулановая кислота по 1000 мг внутривенно 3 р/сут., и антикоагулянт эноксапарин 0,4 мл 1 р/сут. подкожно.

Несмотря на такую терапию, состояние пациента существенно не улучшилось, хотя прошли кашель, заложенность в грудной клетке, но сохранялись субфебрилитет и одышка при сатурации кислорода 93–94%. Через 5 дней (13-й день болезни) отмечено повышение

ИЛ-6 до 46,2 пг/мл (в 6,6 раза выше нормы) и С-РБ до 201,1 мг/дл (в 40 раз выше нормы), при нормальном уровне D-димера 0,17 мкг/мл, что позволило предположить развитие промежуточного (с переходом от второго к третьему) типа аутоиммунного ответа с синдромом высвобождения цитокинов (рис. 2). У больного отмечено очень быстрое нарастание поражения легочной ткани по МСКТ с 14 до 57% за пять суток, в виде распространенных очагов матовых стекол в обоих легких. После получения информированного согласия была проведена подкожная инъекция моноклонального антитела к ИЛ-17 секукинумаба (Козэнтикс®) в дозе 300 мг.

Эффект проявился уже к третьему дню лечения в виде нормализации температуры тела, возврате обоняния и снижении С-РБ до 33,8 мг/дл (в 6 раз за трое суток). К 5 дню лечения: температура тела 36,5°C; ЧДД 16 в 1 минуту; сатурация кислорода 99%; лимфоциты $2,41 \times 10^9/\text{л}$; иН/Л 1,1; количество тромбоцитов увеличилось с 135 до $309 \times 10^9/\text{л}$; ИЛ-6 2,23 пг/мл; С-РБ 11,7 мг/дл; D-димер 0,53 мкг/мл. На МСКТ быстрое уменьшение зоны поражения легких с 56 до 6% (также за пять суток). Единственно, можно заметить, что доза НМГ была невысокой из-за имевшейся у пациента тромбоцитопении. С этим, частично, можно связать пограничную величину D-димера к концу терапии. Поэтому при выписке был рекомендован прием пероральных антикоагулянтов (ривароксабан 10 мг/сут.). В остальном – снова яркий пример быстрого успеха противовоспалительной

тельной терапии секукинумабом у молодого пациента все-таки со вторым типом аутоиммунного ответа, несмотря на сопутствующую бронхиальную астму. Задержка противовоспалительного лечения не сыграла решающей роли, благодаря молодости пациента и «тренированной» иммунной системе.

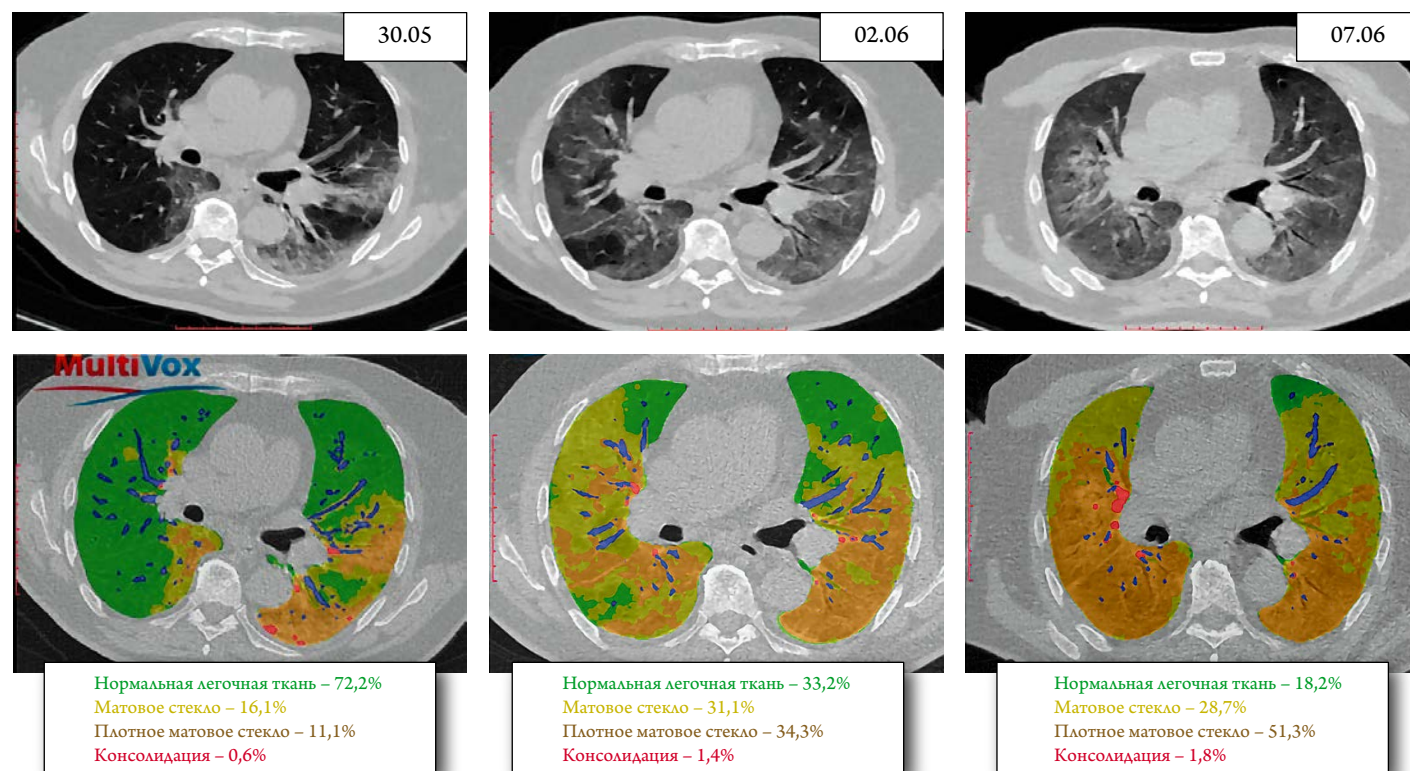
Больной А., 80 лет, поступил в клинику на 6-й день болезни с подтвержденным ПЦР COVID-19 и двусторонней коронавирусной пневмонией. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа (медикаментозно компенсирован), гипертоническая болезнь 2-й ст., хронический гломерулонефрит (латентная форма), двусторонние кисты почек, хроническая болезнь почек стадия 5, послеоперационный гипотиреоз (медикаментозно компенсирован), подагра, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, спондилоартроз. В качестве терапии сопутствующих заболеваний получал: глимепирид 1 мг/сут. плюс алоглиптин 25 мг/сут. для контроля гликемии в пределах 6,0–8,0 ммоль/л, лозартан 25 мг 2 р/сут., фуросемид (периодически под контролем диуреза) и небиволол 7,5 мг/сут. для контроля АД на уровне 140/80 мм рт. ст.; аторвастатин 40 мг 1 р/сут. для контроля холестерина.

Заболевание началось остро с повышения температуры тела до 39°C, одышки, кашля, болей в горле, выраженной слабости, полной потери обоняния, диареи. Амбулаторно проводилось лечение цефазолином, бромгексином,

парацетамолом. Несмотря на проводимую терапию, в течение нескольких последних дней отмечает ухудшение состояния, нарастание одышки, астении. По данным МСКТ (амбулаторно): двусторонняя полисегментарная пневмония, высокая вероятность коронавирусной пневмонии 1-й стадии (то есть площадь поражения легких менее 25%).

При поступлении в МНОЦ МГУ температура тела 37,9°C; выраженная одышка (ЧДД 22 в 1 минуту); частота сердечных сокращений 100 уд/мин, АД 140/70 мм рт. ст. Сатурация кислорода 92%. Больной не в состоянии находиться в прон-позиции в связи с обострением спондилоартроза. На МСКТ умеренное поражение легочной ткани 28,8%, больше слева и 11% уже плотные матовые стекла, то есть участки теряющей воздушность легочной паренхимы (рис. 8). Это уже соответствует 2-й стадии поражения (по классификации МЗ РФ). В анализах крови лейкоцитоз $12,3 \times 10^9/\text{л}$; относительная лимфопения $1,11 \times 10^9/\text{л}$ и выраженный нейтрофилез $10,69 \times 10^9/\text{л}$; иН/Л повышен до 9,6; СОЭ 38 мм/час. Отмечается повышение всех провоспалительных факторов: ИЛ-6 до 150,6 пг/мл (в 20 раз), С-РБ до 232 мг/дл (в 46 раз) и ферритина до 621 мкг/л. При этом значительно повышен и D-димер до 2,62 мкг/мл (более, чем в 5 раз). Ситуация осложнялась и проявлениями почечной недостаточности – уровень креатинина был повышен до 344 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижена до 14 мл/мин/1,73 м² (по форму-

Рисунок 8. МСКТ легких больного А., 80 лет, с COVID-19, двусторонней пневмонией и сахарным диабетом 2 типа, ХБП 5 стадии, артериальной гипертонией, подагрой (объяснение в тексте)



ле СКД-ЕРІ). Уровень глюкозы незначительно повышен до 6,8 ммоль/л, но была опасность развития лактоацидоза (лактат 7,1 ммоль/л).

Была начата симптоматическая терапия бромгексинам по 8 мг 4 р/сут. плюс ацетилцистеин, а также кетопрофеном внутривенно при болях, тизанидином гидрохлоридом 2 мг/сут. и омепразолом. В качестве антибактериальной терапии был назначен левофлоксацин 500 мг внутривенно 1 р/сут. Антикоагулянтное лечение включило применение эноксапарина в дозе 0,6 мл 2 р/сут. подкожно. Состояние было расценено как выраженное аутоиммунное воспаление с возможным прогрессированием в цитокиновый шторм (сиреневая линия на рис. 2). После получения информированного согласия пациента немедленно была начата терапия секукинумабом (Козэнтис®) 300 мг подкожно и дексаметазоном по 8 мг 2 р/сут. внутрь.

В течение последующих 3 суток температура тела не превышала 37,2°C; одышка и слабость немного уменьшились, но сатурация кислорода оставалась очень низкой – 86% при дыхании атмосферным воздухом и 94% при дыхании кислородом (V 5 л/мин). Показатели креатинина практически не изменились, но отмечалось повышение уровня глюкозы до 10,3 ммоль/л, несмотря на продолжающуюся гипогликемическую терапию. Сохранялся лейкоцитоз $12,7 \times 10^9/\text{л}$; прогрессировала лимфопения до $0,41 \times 10^9/\text{л}$ и иН/Л возрос до 31, D-димер составил 1,3 мкг/мл. ИЛ-6 существенно снизился до 23,5 пг/мл, С-РБ постепенно снижался по дням: 232 мг/дл; 231 мг/дл; 121 мг/дл; 110 мг/дл. Несмотря на это, на МСКТ от 02.06.2020, на 11 день болезни (рис. 8) отмечено значительное нарастание поражения легочной паренхимы, особенно в нижних долях до 66,8% и зон плотного матового стекла со сниженной воздушностью до 34,3%, что уже соответствовало 3-й стадии поражения (рекомендации МЗ РФ).

Консилиум Университетской клиники МГУ имени М.В. Ломоносова расценил состояние больного как прогрессирующее аутоиммунное воспаление с развитием полноценного цитокинового шторма, не поддающегося лечению антителами к ИЛ-17 и малыми дозами ГКС. Было принято решение об изменении антибиотикотерапии (с переводом пациента на цефеперазон+сульбактам 1000 мг 2 р/сут.) и проведении экстренной пульстерапии высокими дозами ГКС по схеме метилпреднизолон 500 мг – 500 мг – 250 мг – 125 мг внутривенно в сочетании с колхицином в дозе 1 мг в первый день, затем по 0,5 мг/сут. Кроме этого, учитывая риск ацидоза, к терапии добавлен ацетазоламид 250 мг 2 р/сут. После консультации эндокринолога было принято решение о переводе пациента на инсулин. Проводимое лечение позволило в течение 5 дней (к 16-му дню болезни) добиться

снижения уровня ИЛ-6 до 11 пг/мл и С-РБ до 37,2 мг/дл, но состояние ухудшалось, усиливалась одышка и заложенность в груди, сатурация кислорода оставалась низкой (85–88% при дыхании атмосферным воздухом и 92–94% при дыхании кислородом (V 10 л/мин)). Прогрессировала слабость, астения, появилось чувство депрессии и тревоги, в связи с чем был назначен гидроксизин 25 мг на ночь. Сохранялась упорная лимфопения $0,5 \times 10^9/\text{л}$, увеличился лейкоцитоз до $20,2 \times 10^9/\text{л}$ и резко возрос иН/Л до 38,4. Сохранялась гипергликемия 10,9 ммоль/л и умеренное повышение лактата до 4,24 ммоль/л, высокий уровень креатинина 382 мкмоль/л и критически низкая расчетная СКФ 12 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-ЕРІ). Относительная плотность мочи была снижена до 1005, имела место альбуминурия 0,5 г/л, глюкозурия (+), кетоны (+), гематурия 65,9 кл/мкл и определялось повышенное содержание дрожжей в моче 58,8 кл/мкл. Оставался повышенным и уровень D-димера до 1,78 мкг/мл. На контрольной МСКТ (рис. 8) фиксировалось дальнейшее прогрессирование поражения легочной паренхимы более 80% с обеих сторон, и практически не вентилируемые зоны в виде плотного матового стекла занимали более половины легочной паренхимы (4-я стадия по классификации МЗ РФ).

Была вновь изменена терапия антибиотиками и назначен меропенем по 2–3 г/сут. в зависимости от величины СКФ и метронидазол 500 мг 2 р/сут. На следующий день нарастало затруднение дыхания, увеличилось тахипноэ до 28 в минуту с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и снижением сатурации кислорода до 88% на фоне дыхания увлажненным кислородом. Больной был переведен в ОРИТ, где проводилась неинвазивная вентиляция легких со скоростью 10 л/мин через маску, осуществлялась коррекция водно-электролитных нарушений, для стабилизации гемодинамики использованы малые дозы норадреналина и симптоматическая терапия. Продолжалась интенсивная двойная противовоспалительная (дексаметазон и колхицин) и антикоагулянтная (эноксапарин) терапия. Состояние больного оставалось тяжелым, в связи с закрытием клиники как центра по лечению COVID-19, пациент был переведен в реанимационное отделение городской больницы (17-й день болезни), где на следующий день была констатирована смерть (18-й день болезни).

Последний пример демонстрирует классическое течение цитокинового шторма и прогрессирующего поражения легких при COVID-19, когда никакие усилия не позволяют «переломить» ситуацию и любая, в том числе комбинированная антикоагулянтная и противовоспалительная, терапия оказывается неэффективной. Конечно, в данном случае усугубляющими факторами были возраст и множественные сопутствующие заболе-

АТТЕНТО®

амлодипин + оломесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:



Эффективное снижение АД^{1,2}



Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенито®

Показания к применению: Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии оломесартана медоксомилом или амлодипином).

Противопоказания: повышенная чувствительность к оломесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью: стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функциональный класс по классификации NYHA; хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС); артериальная гипотензия; ишемические cerebrovasкулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы: Препарат Аттенито® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг. Максимальная суточная доза оломесартана медоксомила составляет 40 мг.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенито® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенито® ЛП - 003818-191219.

* Оломесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,

<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

RU_Attento_04_2020_v1_print одобрен 07.2020

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604

3. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

вания, но и в этом случае лишь упреждающая терапия могла оставить шансы на успех и излечение пациента от COVID-19. К моменту начала активного противовоспалительного лечения (7-й день болезни) уже имело место кратное увеличение уровней ИЛ-6, С-РБ и ферритина, а также, как мы обсуждали, иН/Л до 9,6 (нормальные значения до 3). Далее, несмотря на агрессивную противовоспалительную и антикоагулянтную терапию, пневмония стремительно прогрессировала. И хотя показатели ИЛ-6 и С-РБ в процессе лечения высокими дозами ГКС плюс секукинумаб плюс колхицин удалось снизить, динамика именно иН/Л (при поступлении 9,6, через 5 дней – 31 и еще через 5 дней – 38,4) наиболее точно коррелировала с прогрессированием коронавирусной

пневмонии и указывала на негативный прогноз. Но главным уроком из этого наблюдения является предположение, что упреждающая противовоспалительная терапия (к примеру колхицином), особенно в группах высокого риска, должна начинаться как можно раньше, вместе с противовирусным лечением (может быть даже на амбулаторном этапе).

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Статья поступила 18.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2092–112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa462
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
3. 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
4. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:81–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040
5. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2058–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
6. De Spiegeler A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L et al. The Effects of ARBs, ACEis, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(7):909–914.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.06.018
7. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;14(4):813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
8. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин и Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
9. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, Sikkema L et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *Bioinformatics*. 2020. Av. at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.049254>.
10. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M. et al. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas. - М.: ГБУ “НПОЗММ ДЗМ”; 2020. - 140р. [Russian: Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.А., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. - М.: ГБУ «НПОЗММ ДЗМ», 2020. - 140с.]. ISBN 978-5-907251-57-1
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1294–7. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z
12. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*. 2020;396(10247):320–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
13. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712
14. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schölßer HA, Schlaak M et al. Cytokine release syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
15. Wang J-Y, Chang S-Y, Huang Y-W, Chang S-C. Serology-positive but minimally symptomatic COVID-19 may still cause lung injury and lung function impairment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(6):568–9. DOI: 10.5588/ijtld.20.0197
16. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
17. Vernadsky R.Yu., Medvedeva A.A., Garbukov E.Yu., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Zelchan R.V. et al. Single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-1-thio-d-glucose for metabolic breast cancer imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(4):82–96. [Russian: Вернадский Р.Ю., Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Зельчан Р.В. и др. Метаболическая визуализация рака молочной железы методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-1-тио-д-глюкозой. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2019;9(4):82–96]. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96
18. 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
19. Covid-19 treatment Protocol at MSU Medical center. Av. at: <http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>. 2020. [Russian: Протокол ле-

- чения COVID-19 Медицинского центра МГУ. 2020. Доступно на: <http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>
20. The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Epidemiology*. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20092999>.] DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999.
21. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
22. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244
23. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med*. 2020; S2666634020300040. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.medj.2020.05.002
24. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):425–34. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
25. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
26. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
27. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1763–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
28. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*. 2020;e203539. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539
29. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19–25. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
30. Rizzo P, Viecei Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Research in Cardiology*. 2020;115(3):31. DOI: 10.1007/s00395-020-0791-5
31. Mohan V, Tauseen RA. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Reports*. 2020;13(5):e236519. DOI: 10.1136/bcr-2020-236519
32. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):S10. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0
33. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 Registry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020;8(5):695. DOI: 10.3390/microorganisms8050695
34. 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/ejhf.1828
35. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
36. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(1):1–4. DOI: 10.1164/rccm.202004-1385ED
37. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
38. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012;5(1):2. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
39. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84: 106504. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504
40. Zhang Y, Wu W, Du M, Luo W, Hou W, Shi Y et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Av. at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-23201/v1>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.
41. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
42. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–22. DOI: 10.14740/jocmr4227
43. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jmv.25819
44. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020). Av. at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf]
45. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2020;24: 100418. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100418
46. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(8):e474–84. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
47. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; ciaa954. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cid/ciaa954
48. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Pagani C, Morena V et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(7):102564. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102564
49. Marfella R, Paolisso P, Sardù C, Bergamaschi L, D’Angelo EC, Barbieri M et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes & Metabolism*. 2020;S1262363620300823. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.005
50. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. [Интернет] Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
51. Parodi E, O’Donnell C. Tocilizumab Fails to Help COVID-19 Patients in Italian Study. *The Rheumatologist*. 2020; [Av. at: <https://www.the-rheumatologist.org/article/tocilizumab-fails-to-help-covid-19-patients-in-italian-study/>]

52. Roche HL. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared with Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia (REMDACTA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04409262. [Интернет] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
53. Hoffmann-La Roche. A Phase-II, Open-Label, Randomized, Multi-center Study to Investigate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of 8 mg/kg or 4mg/kg Intravenous Tocilizumab in Patients with Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia (MAR-IPOSA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04363736. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363736>. 2020 г.
54. Genentech, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04372186. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186>. 2020 г.
55. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients with coronavirus Pneumonia (COVID-19), sSystemic inFlammation And Risk of vE-nous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiia. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареєв В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). Кардиология. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
56. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. New England Journal of Medicine. 2020; NEJMoa2021436. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
57. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(9):1143–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218479
58. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? JAMA Internal Medicine. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
59. 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
60. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
61. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6):1324–9. DOI: 10.1111/jth.14859
62. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
63. 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;173(4):268–77. DOI: 10.7326/M20-2003
64. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(1):122–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
65. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020; 191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
66. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu Aİ, Yüksel S et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Archives of Medical Science. 2016; 1:95–100. DOI: 10.5114/aoms.2016.57585
67. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! European Respiratory Journal. 2020;56(1):2001608. DOI: 10.1183/13993003.01608-2020
68. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thrombosis Research. 2020; 191:148–50. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
69. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thrombosis Research. 2020;191:9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
70. Criel M, Falter M, Jaeken J, Van Kerrebroeck M, Lefere I, Meylaerts L и др. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? European Respiratory Journal. 2020;56(1):2001201. DOI: 10.1183/13993003.01201-2020
71. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(8):1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
72. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
73. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. Pathology. 2020. Av. at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20099960v1>.
74. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. The Lancet Rheumatology. 2020;2(7):e437–45. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
75. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R et al. Tissue-specific tolerance in fatal Covid-19. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). 2020. Av. at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.02.20145003v1>.
76. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2020;46(01):089–95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995
77. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020;135(23):2033–40. DOI: 10.1182/blood.2020060000
78. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(7):1738–42. DOI: 10.1111/jth.14850
79. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
80. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Radiology. 2020;201629. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201629
81. Litjens J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(7):1743–6. DOI: 10.1111/jth.14869
82. Gavioli EM, Sikorska G, Man A, Rana J, Vider E. Current Perspectives of Anticoagulation in Patients with COVID-19. Journal of Car-

- diovascular Pharmacology. 2020;76(2):146–50. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000861
83. Wise J. Covid-19 and thrombosis: what do we know about the risks and treatment? *BMJ*. 2020;369:m2058. DOI: 10.1136/bmj.m2058
84. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5): e362–3. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5
85. Spyropoulos AC, Ageno W, Barnathan ES. Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):e75. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30926-0
86. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
87. Berghe TV, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(2):135–47. DOI: 10.1038/nrm3737
88. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunological Reviews*. 2015;265(1):130–42. DOI: 10.1111/imr.12287
89. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nature Immunology*. 2009;10(3):241–7. DOI: 10.1038/ni.1703
90. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1057. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01057
91. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1123–30. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129
92. Bulat V, Situm M, Azdajic MD, Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020; bcp.14437. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/bcp.14437
93. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *The Lancet*. 2020;395(10234):1407–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
94. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(8):e457–ee458. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
95. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
96. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 4 of 27.03.2020. Moscow. Av. at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). Москва. Доступно на: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf]
97. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
98. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(8):491–501. DOI: 10.1038/s41584-019-0243-5
99. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012;11(10):763–76. DOI: 10.1038/nrd3794
100. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(5):271–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7
101. Carugno A, Gambini DM, Raponi F, Vezzoli P, Locatelli AGC, Di Mercurio M et al. COVID-19 and biologics for psoriasis: A high-epidemic area experience – Bergamo, Lombardy, Italy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):292–4. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.165
102. Di Lernia V, Bombonato C, Motolese A. COVID-19 in an elderly patient treated with secukinumab. *Dermatologic Therapy*. 2020;e13580. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/dth.13580
103. Dagenais M, Skeldon A, Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp. *Cell Death & Differentiation*. 2012;19(1):5–12. DOI: 10.1038/cdd.2011.159
104. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.jautrev.2020.102567
105. Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clinical Infectious Diseases*. 2020; ciae524. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cid/ciae524
106. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
107. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
108. Martínez GJ, Celermaier DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018; 269:262–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
109. Lu Y, Chen J, Xiao M, Li W, Miller DD. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(11):2943–71. DOI: 10.1007/s11095-012-0828-z
110. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
111. Montreal Heart Institute. Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) (COVID-19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04322682. [Интернет] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322682>
112. Population Health Research Institute. The ECLA PHRI COLCOVID Trial. Effects of Colchicine on Moderate/High-risk Hospitalized COVID-19 Patients. (COLCOVID). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04328480. [Интернет] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480>
113. Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. COLchicine Versus Ruxolitinib and Secukinumab In Open Prospective Randomized Trial (COLORIT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04403243. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>. 2020 r.
114. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603

Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Петелина Т. И., Зуева Е. В., Широков Н. Е., Колунин Г. В., Белоногов Д. В., Горбатенко Е. А.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 (GDF-15) С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель	Изучение связи уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) в сыворотке крови с клинико-функциональными характеристиками и выраженностью фиброза левого предсердия (ЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы	В исследование включено 87 пациентов с неклапанной ФП (62 с пароксизмальной, 25 с персистирующей) в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст $56,9 \pm 9,2$ лет, 32 женщины), из них 85% с артериальной гипертензией (АГ), 33% – с АГ и ишемической болезнью сердца, 12,6% – с изолированной ФП, госпитализированных с целью первичной катетерной абляции. Проведены общеклиническое исследование, эхокардиография, лабораторные исследования, включая определение уровней GDF-15 и NT-proBNP в крови. В качестве суррогатного субстрата фиброза ЛП в процессе вольтажного электроанатомического картирования рассчитывали площадь низковольтажных ($<0,5$ мВ) зон в ЛП: общую площадь фиброза ЛП (Sф, см ²), % фиброза к общей площади ЛП (Sф%).
Результаты	Медиана уровня GDF-15 составила 767,5 [590,0; 951,0] пг/мл. Уровень GDF-15 положительно коррелировал с возрастом, наличием и степенью тяжести АГ, хронической сердечной недостаточности, с индексом массы тела и степенью ожирения, количеством баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, уровнем NT-proBNP, площадью фиброза ЛП (Sф и Sф%) и отрицательно – с показателями диастолической функции левого желудочка e' septal и e' lateral. Площадь фиброза увеличивалась с возрастанием уровня GDF-15, разделенным по квартилям, при этом Sф (%) превышала 20% при уровне GDF-15 выше медианы. После проведения сравнительного анализа пациентов, имеющих Sф (%) $\leq 20\%$ и $>20\%$, статистически значимо различающиеся переменные включены в пошаговый логистический регрессионный анализ. Выявлено 2 независимых предиктора фиброза ЛП $>20\%$: уровень GDF-15 выше медианы (отношение шансов (ОШ) 3,318, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,184–9,298), индекс объема ЛП (ОШ 1,079, 95% ДИ: 1,014–1,147). По данным ROC-анализа, площадь кривой AUC=0,762 (p=0,000), специфичность модели – 72,3%, чувствительность – 72,4%, предсказывающая точность – 72,4%.
Заключение	Уровень GDF-15 в крови ассоциируется с наличием и выраженностью основных факторов риска развития ФП, а также с размерами фиброза ЛП. В нашем исследовании уровень GDF-15 выше медианы и индекс объема ЛП являются независимыми предикторами фиброза ЛП $>20\%$ от площади ЛП.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; фиброз левого предсердия; ростовой фактор дифференцировки GDF-15; катетерная абляция; электроанатомическое картирование; низковольтажные зоны
Для цитирования	Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E., Kolunin G.V. et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Kardiologiya. 2020;60(9):22–29. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е., Колунин Г.В. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2020;60(9):22–29].
Автор для переписки	Гизатулина Татьяна Прокопьевна. E-mail: gizatulinatp@infarkta.net

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией, ассоциирующейся с пятикратным возрастанием риска инсульта и двукратным повышением риска смерти [1]. Признано, что аритмогенным субстратом ФП является фиброз левого пред-

сердия (ЛП) [2], выраженность которого коррелирует с устойчивостью ФП [3] и вероятностью рецидивов ФП после катетерной абляции (КА) [4]. В связи с этим возможность предсказать выраженность фиброза ЛП у пациентов с ФП, направляемых на КА, является актуальной задачей.

Концепция молекулярных биомаркеров в стратификации риска пациентов с ФП получила широкое развитие в последнее десятилетие [5]. Ростовой фактор дифференровки 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15) участвует в процессах миокардиального ремоделирования и фиброза, его выработка в кардиомиоцитах стимулируется метаболическим стрессом [6] или ишемическим повреждением [7].

Информация об уровне биомаркеров кардиоваскулярного стресса и дисфункции, в том числе N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и GDF-15, может внести существенный вклад в понимание патофизиологии, улучшение стратификации риска и оптимизацию лечения каждого конкретного пациента с ФП [5].

Известно, что GDF-15 является предиктором тромбоэмболических событий, кардиоваскулярной смертности и больших кровотечений [8]. Тем не менее отсутствуют данные относительно корреляции между уровнем GDF-15 и размерами фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Цель

Цель работы: изучить связь уровня GDF-15 в сыворотке крови с клинико-функциональными характеристиками и выраженностью фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы

В одномоментное когортное исследование включено 87 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст $56,9 \pm 9,2$ лет), в том числе 32 женщины и 55 мужчин, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной КА по поводу ФП. Данное исследование является частью проспективного исследования, направленного на поиск предикторов эффективности КА у пациентов с неклапанной ФП и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Критериями исключения из исследования явились: наличие тромбоза ушка левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность, отказ пациента от участия в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 1.

Большинство пациентов (71,3%) имели пароксизмальную форму ФП. У 85% имелась артериальная гипертензия (АГ), у 35,6% – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Изолированная форма ФП наблюдалась у 11 пациентов (12,6%). У 68 человек (78,2%), несмотря на сохраненную систолическую функцию ЛЖ, имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем преобладали I и II функциональный класс (73,5%).

Медикаментозная терапия включала пероральные антикоагулянты (ОАК), антиаритмические препараты, а также базовую терапию по поводу основного заболевания. ОАК были назначены всем пациентам на амбулаторном этапе, до поступления в клинику, и их прием продолжался в течение всего времени пребывания в клинике. Распределение по видам ОАК было следующим: дабигатран – 23 пациента, ривароксабан – 26, апиксабан – 21, варфарин (с поддержанием целевого уровня МНО от 2 до 3) – 17 пациентов. Медикаментозная антиаритмическая терапия включала: амиодарон – у 14 пациентов, пропанорм – у 18, соталол – у 20, аллапинин – у 6, β -адреноблокаторы – у 21, не получали антиаритмические препараты 8 пациентов. В качестве базисной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны принимали 59 па-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Показатели
Возраст (лет)	$56,9 \pm 9,2$
Женский пол, n (%)	32 (37)
АГ, n (%):	74 (85)
• 1 стадия, n	10
• 2 стадия, n	32
• 3 стадия, n	32
ИБС, n (%):	31 (35,6)
• в том числе ИБС в сочетании с АГ, n	29
• перенесенный ИМ, n	4
ХСН, n (%):	68 (78,2)
• ФК I, n	30
• ФК II, n	34
• ФК III, n	4
Форма ФП:	
• Пароксизмальная, n (%)	62 (71,3)
• Персистирующая, n (%)	25 (28,7)
Изолированная ФП, n (%)	11 (12,6)
Длительность анамнеза ФП:	
• менее 1 года, n	10
• от 1 до 3 лет, n	29
• более 3 лет, n	48
Способ купирования ФП (до КА):	
• Спонтанно, n	25
• Медикаментозная кардиоверсия, n	48
• Электрическая кардиоверсия, n	14
CHA ₂ DS ₂ -VASc, средний балл:	1,9
• 0 баллов, n	5
• 1 балл, n	28
• 2 балла, n	29
• 3 балла, n	18
• 4 балла, n	5
• 5 баллов, n	1
• ≥ 2 баллов, n	53
HAS-BLED:	
• 0 баллов, n	65
• 1 балл, n	18
• 2 балла, n	4

АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, КА – катетерная абляция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФК – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца

циентов, диуретики – 24, статины – 59, антагонисты кальция – 11 человек.

Всем больным исходно, до оперативного лечения были проведены следующие исследования: стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, подробная трансторакальная ЭхоКГ с детальной оценкой структурно-функционального состояния. Кроме рутинных лабораторных методов исследования, определялись уровни GDF-15 и NT-proBNP в сыворотке крови. Эндокардиальное биполярное вольтажное электроанатомическое картирование (ВЭК) ЛП выполнялось в качестве начального этапа процедуры катетерной изоляции устьев легочных вен.

Развернутая трансторакальная ЭхоКГ включала оценку размеров и объемов камер [9], а также систолической и диастолической функций ЛЖ в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [10].

В качестве первого этапа первичной радиочастотной изоляции устьев легочных вен проводилось ВЭК ЛП. Использовались 3D навигационная система Carto 3 (Biosense Webster), картирующий аблационный электрод Thermocool Smart Touch или/и многополюсный циркулярный картирующий электрод Lasso NAV (Biosense Webster). Построение биполярной карты проводилось преимущественно в автоматизированном режиме с применением картирующего модуля «Confidence» или в мануальном режиме методом «point by point». Анализ вольтажной карты ЛП проводился в послеоперационном периоде опытным электрофизиологом. Зоны низкого вольтажа определялись при амплитуде биполярного сигнала <0,5 мВ [4].

Расчет размеров фиброза производился с помощью модуля «Area Measurement» с последующим автоматическим вычислением площади фиброза ЛП; при этом область митрального клапана и устьев легочных вен из расчета исключались. Рассчитывались следующие показатели: общая площадь фиброза ЛП (Sф) в см² (путем суммирования отдельных зон), Sф (%) – доля фиброза в % от общей площади ЛП.

Уровень NT-proBNP (референсное значение до 125 пг/мл) определяли конкурентным методом (твердофазный хемилюминисцентный иммуноферментный анализ) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США).

Уровень GDF-15 определяли количественным методом (прямой иммуноферментный анализ) с помощью аналитического набора «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия) на микропланшетном фотометре Stat Fax 4200 (США). Вышеуказанный аналитический набор предназначен для исследовательских целей, разброс

определений – от 35 до 2240 пг/мл. В соответствии с инструкцией к аналитическому набору за референсные значения могут быть приняты значения медианы в разных возрастных группах: 378–648 пг/мл для мужчин, 444–653 пг/мл – для женщин.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 21. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее (M) и стандартное отклонение (SD); если переменные не являлись нормально распределенными, представляли их в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более независимых групп – дисперсионный анализ или критерий Краскала-Уоллиса с процедурой множественных сравнений. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена или корреляционного анализа по Пирсону. Для поиска независимых предикторов и создания модели прогнозирования выраженности фиброза применяли метод логистической регрессии. Для последующей оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Результаты

Уровень GDF-15 у пациентов в исследовании варьировал от 204 до 1752 пг/мл, медиана – 767,5 [590,0; 951,0] пг/мл. При изучении связи уровня GDF-15 с демографическими показателями выявлена положительная умеренная корреляционная связь уровня GDF-15 с возрастом: $r = 0,52621$ ($p = 0,0000$). Сравнительный анализ не показал значимых различий уровня GDF-15 между мужчинами и женщинами: 750,0 [546,0; 924,5] и 788,0 [665,0; 988,0] пг/мл соответственно ($p = 0,2471$).

Не отмечено связи уровня GDF-15 с такими клиническими характеристиками, как длительность анамнеза ФП, пароксизмальная и персистирующая форма ФП, способ купирования ФП.

Таблица 2. Статистически значимые корреляционные связи уровня GDF-15 с данными клинических, лабораторных исследований, ЭхоКГ и ВЭК

Клинические характеристики и данные ЭхоКГ	Коэффициент корреляции с уровнем GDF-15	Уровень значимости р
Возраст	0,52621	0,000
ИМТ	0,216981	<0,05
Степень ожирения по ВОЗ	0,280059	<0,05
ФК ХСН	0,451856	<0,05
Дистанция в тесте с 6-мин ходьбой	-0,3503	0,002
Стадия АГ	0,341173	<0,05
Степень АГ	0,367099	<0,05
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,404846	<0,05
СКФ	-0,250568	<0,05
Объем ПП	0,22738	0,041
Индекс диаметра ЛП	0,22276	0,047
Индекс объема ЛП	0,24426	0,0289
e' septal	-0,3553	0,005
e' lateral	-0,3670	0,004
NT-proBNP	0,240715	<0,05
Sф (см ²)	0,2959	<0,05
Sф (%)	0,3050	<0,05

ИМТ – индекс массы тела; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие; e' septal – скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана в диастолу; e' lateral – скорость движения боковой части фиброзного кольца митрального клапана в диастолу; Sф – общая площадь фиброза ЛП; Sф (%) – Sф в % от площади ЛП; точные значения уровня Р указаны для результатов корреляционного анализа по Пирсону; <0,05 – результаты корреляционного анализа с помощью рангового коэффициента Спирмена.

Отмечен более высокий уровень GDF-15 у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с изолированной ФП: 810,7 [630,0; 965,0] и 590,0 [381,0; 759,0] пг/мл соответственно (p=0,0231). Тенденция к более высокому уровню GDF-15 имела у больных ИБС по сравнению с теми, у кого ИБС отсутствовала: 838,3 [692,0; 951,0] против 720,0 [504,0; 961,5] пг/мл соответственно (p=0,0729).

Данные корреляционного анализа между уровнем GDF-15 и количественными переменными, характеризующими клинические характеристики, данные ЭхоКГ и ВЭК представлены в таблице 2. Как следует из таблицы, уровень GDF-15 был связан с такими факторами риска развития ФП и их выраженностью, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие и степень ожирения, АГ, ХСН, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), показателями структурного ремоделирования обоих предсердий и диастолической функции ЛЖ, уровнем NT-proBNP, а также с выраженностью фиброза ЛП.

Для изучения связи уровня GDF-15 с выраженностью фиброза ЛП мы разделили пациентов на группы в соответствии с медианой и квартилями GDF-15 (табл. 3).

Из таблицы 3 следует: при сравнении площади фиброза ЛП в группах с уровнем GDF-15, соответствующим II, III и IV квартилям, по сравнению с I квартилем, при превышении медианы (т.е. в III и IV квартилях) площадь фиброза как в абсолютных единицах, так и в процентах от площади ЛП, оказалась статистически значимо выше и в процентном выражении превысила 20%.

Для оценки GDF-15 в качестве предиктора фиброза мы произвели сравнительный анализ в группах паци-

Таблица 3. Уровни GDF-15 (по квартилям) и параметры фиброза ЛП

Параметры фиброза ЛП	GDF-15 (I квартиль) <590,0 пг/мл (n=21)	GDF-15 (II квартиль) 590,0–767,5 пг/мл (n=22)	GDF-15 (III квартиль) >767,5–951,0 пг/мл (n=23)	GDF-15 (IV квартиль) >951,0 пг/мл (n=21)	p*
Sф (см ²)	4,7 (2,4; 8,6)	8,1 (3,2; 12,7)	15,2 (8,4; 30,5)	15,3 (4,0; 25,0)	0,0114
	–	P _{I-II} =0,3138	P _{I-III} =0,0045	P _{I-IV} =0,0586	
Sф (%)	6,1 (4,6; 13,3)	12,0 (4,6; 21,5)	22,4 (10,3; 54,6)	24,4 (5,7; 36,1)	0,0159
	–	P _{I-II} =0,2624	P _{I-III} =0,00694	P _{I-IV} =0,03812	

ЛП – левое предсердие; Sф – площадь фиброза ЛП; * – результаты анализа по Крускал–Уоллису.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа переменных в зависимости от размеров фиброза ЛП (≤20% и >20%)

Показатель	Площадь фиброза ЛП ≤20% (n=48)	Площадь фиброза ЛП >20% (n=39)	Уровень р
Возраст (годы)	55,1±9,9	59,6±7,8	0,0428
NT-proBNP (пг/мл)	57,3 [24,2; 140,0]	146 [67,8; 276,0]	0,0011
GDF-15 (пг/мл)	693,0 [514,5; 881,5]	874,5 [732,0; 1081,0]	0,0038
Индекс объема ПП (мл/м ²)	22,1±7,5	27,3±7,1	0,0027
ИММЛЖ (г/м ²)	86,0 [76,5; 100,5]	93,75 [80,8; 112,3]	0,0909
Индекс диаметра ЛП (мм/м ²)	19,7±2,2	21,2±2,2	0,0002
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	28,9±8,8	35,2±8,1	0,0014

ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 5. Независимые предикторы наличия фиброза ЛП >20% (результаты логистического регрессионного анализа)

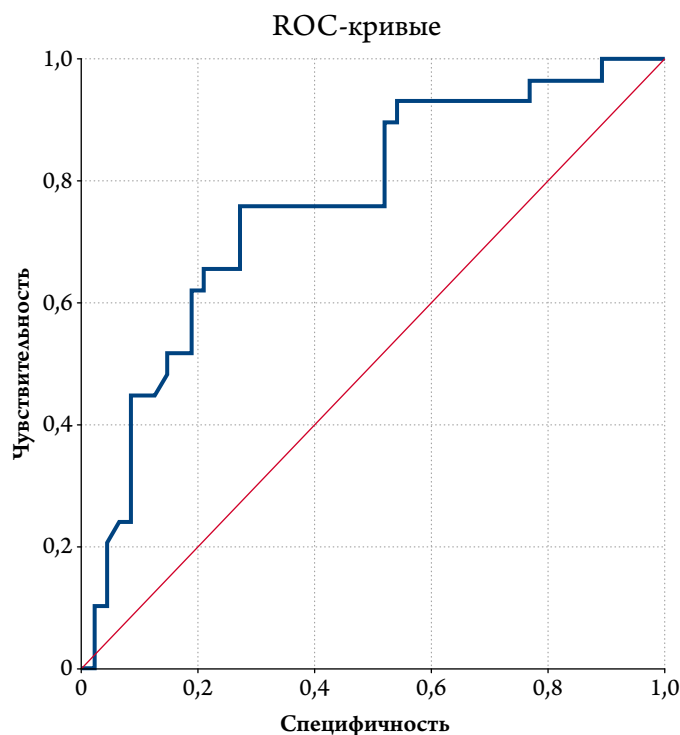
Предикторы	В	Статистика Вальда	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	0,076	5,796	0,016	1,079	1,014	1,147
Уровень GDF-15 (пг/мл) выше медианы (>767,5 пг/мл)	1,199	5,203	0,023	3,318	1,184	9,298
Константа	-4,735	13,050	0,000	0,009	–	–

ЛП – левое предсердие, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

ентов, у которых уровень фиброза ЛП был $\leq 20\%$ и $>20\%$ от площади ЛП.

Для оценки значимости уровня GDF-15, как предиктора фиброза ЛП, в качестве зависимой переменной мы условно выбрали выраженность фиброза ЛП, превышающую 20%. Это соответствует III степени фиброза ЛП в соответствии с критериями классификации UTAH, применяемой для оценки размеров фиброза ЛП при проведении магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием [11, 12]. В качестве потенциальных предикторов фиброза ЛП >20% взяты переменные, включающие клинические данные, параметры ЭхоКГ, уровни биомаркеров NT-proBNP и GDF-15 (табл. 4), по которым при сравнительном анализе получены статистически значимые или близкие к значимым различия. Для удобства модели предиктор, характеризующий уровень GDF-15, представлен как значение, превышающее медиану (767,5 пг/мл). Результаты пошагового логистического регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Рисунок 1. Кривые ROC-анализа для предсказания фиброза ЛП >20% (AUC = 0,762 (p=0,000))



Из таблицы 5 следует, что из биомаркеров в окончательную модель по предсказанию фиброза ЛП >20% вошел только уровень GDF-15, в то время как NT-proBNP был из модели исключен. Согласно полученным данным уровень GDF-15, превышающий значение медианы (т.е. >767,5 пг/мл), повышает вероятность наличия фиброза >20% в 3,318 раза. Другим независимым предиктором является индекс объема ЛП (мл/м²), при возрастании значения которого на единицу вероятность наличия фиброза >20% повышается на 7,9%.

С помощью ROC-анализа оценено качество полученной модели (рис. 1): площадь кривой AUC = 0,762 (p=0,000), специфичность модели – 72,3%, чувствительность – 72,4%, предсказывающая точность – 72,4%.

Обсуждение

Ростовой фактор дифференцировки (GDF-15; MIF-1) – член цитокинового суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [5, 13]. GDF-15 первоначально был клонирован как цитокин, ингибирующий макрофаги (MIF-1) [14]. Он экспрессируется широким арсеналом клеток, таких как адипоциты и миоциты, в ответ на воспаление и стресс: например, клеточная ишемия, механический и оксидативный стресс [6, 7, 15].

Хотя существующее в настоящее время понимание о рецепторах GDF-15 и вовлеченных сигнальных путях является неполным, имеется мнение, что экспрессия и концентрация GDF-15 в крови является выражением интегрального сигнала клеточного стресса, органной дисфункции и биологического старения кардиоваскулярной и ренальной систем [5]. Выявленные нами корреляционные связи между уровнем GDF-15 и такими показателями, как возраст, ИМТ, степень ожирения, наличие и тяжесть АГ, ХСН, ИБС, СКФ и NT-proBNP, полностью подтверждают вышесказанное. Пациенты, включенные в наше исследование, имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Тем не менее у них имелись факторы риска развития ФП, каждый из которых вносил свой вклад в патогенез развития ФП и, вероятно, через формирование скрытой диастолической дисфункции ЛЖ, способствовал формированию фиброза ЛП [16]. По нашим данным, уровень GDF-15 и оказался таким интегральным биомаркером, объединившим все патогенетические звенья

ОСВОБОДИТЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ВАЖНОГО



Ордисс®/Ордисс Н®

- Обладает выраженным антигипертензивным эффектом^{1, 2, 3}
- Удерживает целевое АД дольше ряда других сартанов^{*1, 4}
- Улучшает прогноз АГ^{5, 6}

Кандесартан блокирует AT1 рецепторы более 36 часов^{**1, 2}

*В сравнении с другими сартанами (валсартан, лозартан, телмисартан). **Удержание АД на кандесартане в течение 36 часов после пропуска дозы, предположительно, связано с блокированием AT1 рецепторов. 1. Lacourciere Y., Asmar R.A. Comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens. 1999; 12 (12 Pt 1-2): 1181-7. 2. Weisser B., Gerwe M., Braun M., Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. Arzneimittel-forschung 2005; 55 (9): 505-13. 3. Инструкция по медицинскому применению Ордисс®, Ордисс Н®. 4. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 29-37. 5. Kjeldsen S.E., et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. Journal of Human Hypertension. 2010; 24: 263-273. 6. Lin J.W., Chang C.H., Caffrey J.L. et al. Examining the association of olmesartan and other angiotensin receptor blockers with overall and cause-specific mortality // Hypertension 2014, 63(5): 968-76.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс®

Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. **Торговое название:** Ордисс®. **МНН:** кандесартан. **Активное вещество:** кандесартана цилексетил 8,0 мг/16,0 мг/ 32,0 мг. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ≤40%) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза, беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **Способ применения и дозы:** препарат Ордисс® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Ордисс® составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление после 4 недель приема препарата Ордисс® в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг/сут (1/2 таблетки по 8 мг). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Рекомендуемая начальная доза препарата Ордисс® составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел «Особые указания»). Полную информацию см. в инструкции по применению. **Побочное действие:** артериальная гипертензия. Наиболее часто – головокружение/вертиго, головная боль и респираторные инфекции, часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. Хроническая сердечная недостаточность. Часто – гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. **С осторожностью:** гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапанов, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, состояние после трансплантации почки, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, первичный гиперальдостеронизм, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гемодиализ, гиперкалиемия; у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии, вследствие блокады РААС). Полную информацию см. в инструкции по применению. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. CAN-RU-NP-00005

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс Н®

Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. **Торговое название:** Ордисс Н®. **МНН:** гидрохлоротиазид + кандесартан. **Активные вещества:** кандесартана цилексетил 16,0 мг/32,0 мг/ 32,0 мг; гидрохлоротиазид 12,5 мг/12,5 мг/25,0 мг. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. **Способ применения и дозы:** препарат Ордисс Н® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Рекомендуется титрование дозы кандесартана перед переводом пациента с монотерапии гидрохлоротиазидом на терапию препаратом Ордисс Н®. При необходимости пациентов переводят с монотерапии препаратом Ордисс Н® на терапию препаратом Ордисс Н®. Основным гипотензивный эффект достигается, как правило, в первые 4 недели после начала лечения. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокальциемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки, детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **Побочное действие:** головокружение, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокальциемия, вертиго, глюкозурия, слабость, респираторные инфекции, повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови. Полную информацию см. в инструкции по применению. **С осторожностью:** нарушение функции почек (СКФ более 30 мл/мин), недостаточность функции печени, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапана; ишемическая болезнь сердца; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК); сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания; острая миопия; закрытоугольная глаукома; системная красная волчанка. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. CAN-RU-NP-00003

няя, реализованные через диастолическую дисфункцию ЛЖ, поскольку уровень GDF-15 имел значимую обратную корреляцию с такими показателями диастолической функции ЛЖ, как скорость движения септальной и боковой частей фиброзного кольца митрального клапана в диастолу (e' septal и e' lateral), и прямую – с диаметром и объемом ЛП.

Особенно широкие перспективы применения GDF-15 связывают с использованием его в качестве независимого прогностического биомаркера кардиоваскулярных событий, ассоциированных с ИБС или сердечной недостаточностью, в том числе в популяции практически здоровых пожилых людей [17]. Что касается пациентов с неклапанной ФП, то опубликованы результаты субанализов с биомаркерами ARISTOTLE [8] и RE-LY [18], показавшие, что уровень GDF-15 является независимым предиктором не только тромбоэмболических событий, кардиоваскулярной и общей смертности, но и больших кровотечений [8]. Причем в качестве предиктора неблагоприятных кардиоваскулярных событий GDF-15 не зависит от наличия гипертрофии ЛЖ [18].

Нам не встретились исследования, посвященные изучению связи уровня GDF-15 со степенью фиброза у пациентов с неклапанной ФП. В данном исследовании в качестве суррогатного маркера фиброза ЛП нами применена площадь низковольтажных зон в ЛП, которая, как было указано выше, у пациентов с ФП хорошо коррелирует с размерами фиброзного субстрата, оцениваемыми с помощью магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием [12]. При сравнении нами площади фиброза ЛП при различных уровнях GDF-15 было получено, что повышению уровня GDF-15 сопутствует возрастание площади фиброза ЛП: при достижении уровня GDF-15 выше медианы площадь фиброза становится значимо выше, чем при уровне GDF в диапазоне нижнего квартиля. Наши результаты согласуются с данными Yong-Ming Zhou с соавт. [19], опубликованными в 2015 г., но касающимися пациентов с ФП и ревматической болезнью сердца. Так, исследователи получили положительные корреляции между уровнем GDF-15 в плазме крови и уровнем μ РНК GDF-15 в образцах предсердной ткани, взятых из резецированных ушек предсердий во время операции на клапанах сердца. Авторы сделали заключение, что GDF-15 может участвовать в развитии и поддержании фиброза предсердий у пациентов с ФП на фоне ревматической болезни сердца, а в дальнейшем может быть использован в качестве нового биомаркера для оценки фиброза миокарда [19].

Мы сделали попытку оценить приблизительные размеры фиброза, которые могут быть предсказаны с помощью уровня GDF-15. В качестве мишени для предсказания была произвольно выбрана площадь фиброза, превы-

шающая 20% от площади ЛП. Именно близкое к этому значение было получено при сравнительном анализе площади фиброза ЛП у пациентов с уровнем GDF-15 выше медианы. В качестве потенциальных предикторов фиброза >20% в пошаговый логистический регрессионный анализ были включены переменные, по которым получены статистически значимые или близкие к значимым различия по критерию наличия или отсутствия заданного выше критерия. При этом в окончательную модель вошло только 2 предиктора: уровень GDF-15, превышающий медиану, и индекс объема ЛП. Опубликованные ранее результаты нашего исследования показали, что уровень NT-proBNP, наличие структурного ремоделирования сердца по типу эксцентрической гипертрофии ЛЖ и индекс объема ЛП >34 мл/м² могут являться независимыми предикторами выраженного (>35%) фиброза ЛП [20]. В данном исследовании не было получено различий по типам геометрии сердца между пациентами с различными уровнями GDF-15, поэтому типы структурного ремоделирования ЛЖ не были включены в модель. Уровень NT-proBNP также оказался более слабым предиктором, чем GDF-15, и был исключен из модели. Очевидно, это было связано с тем, что в качестве критерия выраженности фиброза ЛП был взят более «мягкий» критерий – >20%, чем в вышеупомянутом исследовании [20], в связи с чем у пациентов с наличием фиброза >20% медиана уровня NT-proBNP была относительно невысокой (146 пг/мл) и несущественно превысила референсный уровень (125 пг/мл). Вторым независимым предиктором явился индекс объема ЛП, что вполне закономерно, т. к. общепризнано, что фиброз ЛП пропорционален степени дилатации ЛП [16], которая, в свою очередь, является следствием нарушений диастолической функции ЛЖ, показатели которой, как было показано, статистически значимо коррелировали с уровнем GDF-15.

Таким образом, уровень GDF-15 может быть не только прогностическим маркером неблагоприятных исходов у пациентов с неклапанной ФП, но и независимым предиктором выраженности фиброза ЛП.

Ограничения

Исследование включает небольшое число пациентов. При определении уровня GDF-15 использован аналитический набор для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений, в том числе для отдельных возрастных категорий. При проведении ВЭК методом «point by point» не были установлены оптимальные параметры плотности картирования. У части пациентов ВЭК выполнено на фоне ФП, что могло вызывать погрешность в расчете площади низковольтажных зон ЛП.

Заключение

Таким образом, уровень ростового фактора дифференцировки GDF-15 ассоциируется с наличием и выраженностью основных факторов риска развития ФП, а также с выраженностью фиброза ЛП. Повышение уровня GDF-15 выше медианы и индекс объема ЛП являются независимыми предикторами фиброза ЛП более 20% от площади ЛП у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Источник финансирования

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
- Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European Heart Journal*. 2015;36(35):2390–401. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv233
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistence of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2225–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
- Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0189936. DOI: 10.1371/journal.pone.0189936
- Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182
- Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):86–91. [Russian: Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):86–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
- Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J et al. The Transforming Growth Factor- β Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
- 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edwardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1475–81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DE-CAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. DOI: 10.1001/jama.2014.3
- Drapkina O.M., Palatrina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317–21. [Russian: Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):317–21]
- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(21):11514–9. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11514
- Kempf T, Zarbock A, Wiedera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*. 2011;17(5):581–8. DOI: 10.1038/nm.2354
- Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation: A Mechanistic Appraisal. *Circulation*. 2012;126(19):2353–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-Differentiation Factor-15 Is a Robust, Independent Predictor of 11-Year Mortality Risk in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740
- Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, Andersson U, Reboldi G, Di Pasquale G et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(2):e010107. DOI: 10.1161/JAHA.118.010107
- Zhou Y-M, Li M-J, Zhou Y-L, Ma L-L, Yi X. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):21201–7. PMID: 26885055
- Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Pavlov A.V., Shirokov N.E., Kolutin G.V., Belonogov D.V. et al. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(2):47–53. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Павлов А.В., Широков Н.Е., Колунин Г.В., Белоногов Д.В. и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(2):47–53]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850

Затейщиков Д. А.¹, Минушкина Л. О.², Бражник В. А.¹, Галявич А. С.³, Хасанов Н. Р.³, Чичкова М. А.², Космачева Е. Д.⁴, Терещенко С. Н.⁵, Козиолова Н. А.⁶, Глезер М. Г.⁷, Боева О. И.⁸, Хоролец Е. В.⁹, Константинов В. О.¹⁰

¹ ГБУЗ «ГКБ № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

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

⁸ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ – ИЗМЕНИЛИСЬ ЛИ ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

Цель	Анализ результатов изменения в тактике ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в клинической практике в период с 2004 г. по 2018 г. в виде улучшения прогноза у больных.
Материал и методы	Проанализированы данные двух наблюдательных исследований: ОРАКУЛ I (2004–2007 гг.), в котором наблюдались 1193 больных ОКС (средний возраст $61,1 \pm 11,69$ года, 63,3% мужчины), и ОРАКУЛ II (2014–2017 гг.), в которое включены 1652 больных из 4 сосудистых центров (средний возраст $64,61 \pm 12,67$ года, 62,3% мужчины).
Результаты	Больные, включенные в исследование ОРАКУЛ II в 2014 г., были достоверно старше, доля больных с сахарным диабетом была больше, чем в исследовании ОРАКУЛ I (14,7 и 22,6% соответственно). После уравнивания групп по основным клиническим характеристикам оказалось, что внедрение в практику инвазивной тактики ведения больных с ОКС ассоциировано со снижением смертности от любых причин (с 8,2 до 6,1% за год), тенденцией к уменьшению числа случаев коронарной смерти (с 5,6 до 4,0%), уменьшением риска повторных коронарных осложнений (с 17,4 до 7,7%).
Заключение	Таким образом, внедрение сосудистой программы статистически значимо снизило общую смертность по крайней мере на протяжении года наблюдения сопоставимых групп больных.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; смерть от любой причины; реваскуляризация; сосудистая программа
Для цитирования	Zateyshchikov D.A., Minushkina L.O., Brazhnik V.A., Galyavich A.S., Khasanov N.R., Chichkova M.A. et al. Changes in the management of patients with acute coronary syndrome – have the disease outcomes changed? Kardiologiia. 2020;60(9):30–37. [Russian: Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Галявич А.С., Хасанов Н.Р., Чичкова М.А. и др. Изменение тактики ведения больных с острым коронарным синдромом – изменились ли исходы заболевания? Кардиология. 2020;60(9):30–37].
Автор для переписки	Минушкина Лариса Олеговна. E-mail: minushkina@mail.ru

Введение

В последние годы в большинстве регионов Российской Федерации реализуется сосудистая программа, в связи с чем значительное число больных с острым коронарным синдромом (ОКС) подвергаются инвазивному обследованию и лечению. Расширяются и возможности медикаментозной терапии – появились и стали использоваться новые антиагреганты, антикоагулянты и другие препараты. Стали более широко использоваться гипопо-

лидемические препараты (прежде всего статины). Внедрение новых стандартов лечения должно привести прежде всего к улучшению прогноза у больных. Одним из инструментов, позволяющих проследить эффективность новых медикаментозных и инвазивных методов лечения в реальной практике, являются наблюдательные исследования. В 2004–2007 гг. было организовано Российское многоцентровое наблюдательное исследование больных ОКС ОРАКУЛ (Обострение ишемической болезни сердца

цА: логиКо-вероятностные пУти прогнозирования течения для оптимизации Лечения), в котором наблюдались около 1200 больных. С 2014 г. началось включение больных в исследование ОРАКУЛ II, и в настоящее время мы можем проанализировать на материале этих исследований различия в тактике ведения больных и результаты лечения в практику инвазивной стратегии лечения ОКС и изменения медикаментозной терапии.

Цель

Цель исследования: проанализировать, привели ли изменения в тактике ведения больных ОКС в клинической практике с 2004 по 2014 г. к улучшению прогноза больных.

Материал и методы

Представленная работа основана на результатах двух инициативных открытых наблюдательных многоцентровых исследований, организованных кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Работа построена на сравнительном анализе результатов двух российских многоцентровых наблюдательных исследований ОРАКУЛ I и II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные пУти прогнозирования течения для оптимизации Лечения), включавших пациентов, которые перенесли эпизод ОКС. Исследование ОРАКУЛ I проводилось в 2004–2008 гг. Были включены и наблюдались в течение 1 года 1193 больных с ОКС из 16 центров, 7 городов (Москва, Челябинск, Казань, Пермь, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург). В исследование включались больные ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST при наличии симптомов, обусловленных ОКС (давность симптомов к моменту госпитализации не более 72 ч). Наблюдение начиналось с 10-го дня от момента ОКС. Развитие рецидива инфаркта миокарда (ИМ) или повторных эпизодов ишемии миокарда длительностью более 10 мин служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней. Подробно критерии включения в исследование описаны нами ранее [1].

В исследование ОРАКУЛ II включались больные с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST, имевшие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в связи с индексным эпизодом. Были включены 1782 пациента из 4 учреждений Москвы, Казани, Астрахани и Краснодар, на базе которых реализована сосудистая программа. В исследовании ОРАКУЛ II пациенты наблюдались с момента развития симптомов ОКС, однако для унификации сроков наблюдения из анализа были исключены пациенты, умершие в течение первых 10 дней от момента развития ОКС, и больные, имевшие срок наблюдения менее 10

дней. Всего оказались пригодными для анализа данные 1652 больных. Подробно критерии включения пациентов в исследование ОРАКУЛ II были описаны нами ранее [2].

Информацию о неблагоприятных исходах заболевания получали при контрольных осмотрах или телефонных контактах, проводившихся на 25, 90, 180 и 360-й дни от момента включения. В качестве первичной конечной точки рассматривалась смерть от любой причины. Кроме того, анализировались все случаи коронарной смерти, случаи коронарных осложнений (смерть и повторные эпизоды ОКС), все случаи инсультов.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов статистических программ SPSS 23.0, MedCalc 19.0.3 и NCSS 2019.0.2. Для протяженных показателей проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Дискретные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Уравнивание по клиническим признакам групп пациентов исследований ОРАКУЛ I и II проводилось методом псевдорандомизации. Propensity score (оценку склонности, вероятности) рассчитывали с помощью метода логистической регрессии. Уравнивание групп проводилось методом поиска ближайшего соседа 1:1 с использованием в качестве основного параметра наличие сахарного диабета (СД); в качестве ковариат оценивали возраст, пол, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ в анамнезе, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Мета-анализ пропорций проводился с использованием преобразования Фримана–Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность модели оценивалась по критериям Q и I².

Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование ОРАКУЛ I и II, представлена в табл. 1.

Когорты наблюдаемых больных имеют ряд существенных отличий. Больные, включенные в регистр в 2014–2017 гг., были достоверно старше, при этом средняя разница в возрасте составила около 3,5 года. Существенно увеличилась доля больных СД. Больные в исследовании

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных в исследованиях ОРАКУЛ I и II

Показатель	ОРАКУЛ I	ОРАКУЛ II	P
	все больные (n=1193)	все больные (n=1652)	
Мужчины/женщины, абс. (%)	755 (63,3%)/438 (36,7%)	1029 (62,3%)/623 (37,7%)	0,585
Возраст при включении, годы	61,1±11,69	64,61±12,672	0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,1±4,51	28,48±4,980	0,09
ОКС/ПСТ, абс. (%)	480 (40,2%)	611 (37%)	0,082
Повышение содержания маркеров повреждения миокарда при индексном событии, абс. (%)	630 (52,8%) от числа всех больных, 78,2% от числа больных с известным уровнем	1143 (69,4%) от числа всех больных, 91,4% от числа больных с известным уровнем	0,001
ИБС в анамнезе, абс. (%)	806 (67,6%)	1192 (72,2%)	0,007
ИМ в анамнезе, абс. (%)	384 (32,2%)	496 (30%)	0,209
АГ в анамнезе, абс. (%)	973 (81,6%)	1458 (88,3%)	0,0001
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	108 (9,1%)	188 (11,4%)	0,0472
ХСН до настоящей госпитализации, абс. (%)	651 (54,6%)	829 (50,4%)	0,0265
Атеросклероз периферических артерий, абс. (%)	150 (12,6%)	428 (25,9%)	0,0001
Сахарный диабет, абс. (%)	175 (14,7%)	373 (22,6%)	0,0001
АВБ в анамнезе, абс. (%)	18 (1,5%)	73 (4,4%)	0,001
Блокады ножек пучка Гиса, абс. (%)	66 (5,5%)	140 (8,5%)	0,002
МА в первые 10 дней от момента ОКС, абс. (%)	34 (2,8%)	65 (3,9%)	0,1114
Курение, абс. (%)	458 (38,4%)	465 (28,1%)	0,0001
Употребление алкоголя, абс. (%)	342 (28,7%)	778 (47,1%)	0,0001
Терапия	10-й день	Выписка	–
• Антиагреганты, абс. (%)	1109 (93,0%)	1595 (96,5%)	0,001
• Нитраты, абс. (%)	714 (59,9%)	220 (13,3%)	0,0001
• Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	966 (81,0%)	1449 (87,7%)	0,0001
• Ингибиторы АПФ/сартаны, абс. (%)	1014 (85%)	1473 (89,2%)	0,0008
• Статины, абс. (%)	544 (45,6%)	1518 (91,9%)	0,001
• Антагонисты кальция, абс. (%)	144 (12,1%)	382 (23,1%)	0,0001
• Диуретики, абс. (%)	370 (31,0%)	611 (37,0%)	0,0009
• Сердечные гликозиды, абс. (%)	33 (2,8%)	4 (0,2%)	0,001
• Антиаритмические препараты, абс. (%)	35 (2,9%)	86 (5,2%)	0,0026
• Варфарин, абс. (%)	20 (1,7%)	92 (5,6%)	0,001
• Дабигатран, абс. (%)	–	16 (1,0%)	–
• Ривароксабан, абс. (%)	–	20 (1,2%)	–
• Аписабан, абс. (%)	–	6 (0,5%)	–
• Гепарин, абс. (%)	44 (3,7%)	101 (6,1%)	0,004
ЧКВ в связи с индексным событием, абс. (%)	–	952 (57,4%) ОКС с подъемом ST 75,8%, ОКС без подъема ST 50,1%	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,4±26,52	71,98±33,960	0,0564
Исходы (с 10-го по 366-й день от ОКС)			
Смерть от любой причины, абс. (%)	98 (8,2%)	138 (8,4%)	0,848
Коронарная смерть, абс. (%)	67 (5,6%)	89 (5,4%)	0,817
Все коронарные осложнения, абс. (%)	208 (17,4%)	144 (8,7%)	0,001
Инсульт, абс. (%)	16 (1,3%)	34 (2,05%)	0,130

ИМТ – индекс массы тела; ОКС/ПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АВБ – атриовентрикулярная блокада; МА – мерцательная аритмия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ОРАКУЛ II чаще имели ИБС до включения в исследование, в то же время частота перенесенного ИМ не отличалась. Кроме того, чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии (АГ), периферического атеросклероза, нарушений проводимости. Несколько реже отмечалось наличие ХСН. Больные в исследовании ОРАКУЛ II чаще употребля-

ли алкоголь, однако реже курили. Статистически значимых различий по полу, индексу массы тела, скорости клубочковой фильтрации не было. Существенно не отличалась и доля больных, имевших ОКС с подъемом сегмента ST.

Лечение больных в I и II исследовании ожидаемо было разным. У больных, наблюдавшихся в 2014–2017 гг.,

Таблица 2. Клиническая характеристика и исходы заболевания в исследованиях ОРАКУЛ I и II после уравнивания по факторам риска

Показатель	ОРАКУЛ I (n=1192)	ОРАКУЛ II (n=1192)	p
Возраст, годы	61,32±11,69	61,81±11,92	0,786
Мужской пол, абс. (%)	754 (63,3%)	766 (64,3%)	0,609
Сахарный диабет, абс. (%)	175 (14,7%)	175 (14,7%)	1,000
Артериальная гипертензия, абс. (%)	972 (81,5%)	1002 (84,0%)	0,07
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	384 (32,2%)	370 (31,0%)	0,538
ИБС в анамнезе до индексного события, абс. (%)	805 (67,5%)	836 (70,1%)	0,170
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	108 (9,1%)	107 (9,7%)	0,446
ХСН в анамнезе, абс. (%)	651 (54,6%)	612 (48,5%)	0,110
Курение, абс. (%)	458 (38,4%)	408 (34,2%)	0,05
Исходы (с 10-го по 366-й день от ОКС)			
Смерть от любой причины	98 (8,2%)	67 (6,1%)	0,048
Коронарная смерть	67 (5,6%)	44 (4,0%)	0,079
Все коронарные осложнения	208 (17,4%)	73 (7,7%)	0,0001
Инсульт	16 (1,3%)	24 (2,1%)	0,171

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

в 57,4% случаев проводилось ЧКВ в связи с индексным событием. Среди больных с ОКС с подъемом ST доля получивших ЧКВ составила 75,8%, без подъема ST – 50,1%. В 2004–2007 гг. такие вмешательства в повседневной практике не проводились. При анализе состояния медикаментозной терапии оказалось, что увеличилась доля больных, получавших антиагреганты, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Практически в 2 раза увеличилась доля больных, получавших статины к моменту выписки из стационара (45,6 и 91,9% соответственно; $p < 0,001$). Уменьшилась доля больных, получавших нитраты и сердечные гликозиды. Большее число пациентов получали антиаритмические препараты и антикоагулянты. Помимо роста числа больных, получающих варфарин, появились пациенты, получающие новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан).

В целом при анализе частоты неблагоприятных исходов, зарегистрированных в течение года наблюдения, смертность от любых причин, частота развития коронар-

ных осложнений, инсультов между I и II исследованиями существенно не различалась. Существенно снизилась лишь частота всех коронарных осложнений (смерть и нефатальные повторные эпизоды ОКС).

Учитывая существенные различия по частоте выявления состояний, являющихся факторами риска (ФР) неблагоприятных исходов (СД, ИБС, ХСН, АГ, курение), а также существенные различия между группами по возрасту больных двух наблюдаемых когорт, для сравнения частоты развития неблагоприятных исходов была проведена процедура уравнивания групп по оценке склонности (propensity score matching) с использованием псевдорандомизации. В результате были получены 1192 пары больных. Основные клинические характеристики и частота неблагоприятных исходов представлены в табл. 2. Существенных различий по возрасту и основным факторам риска после процедуры приведения групп не было (табл. 2).

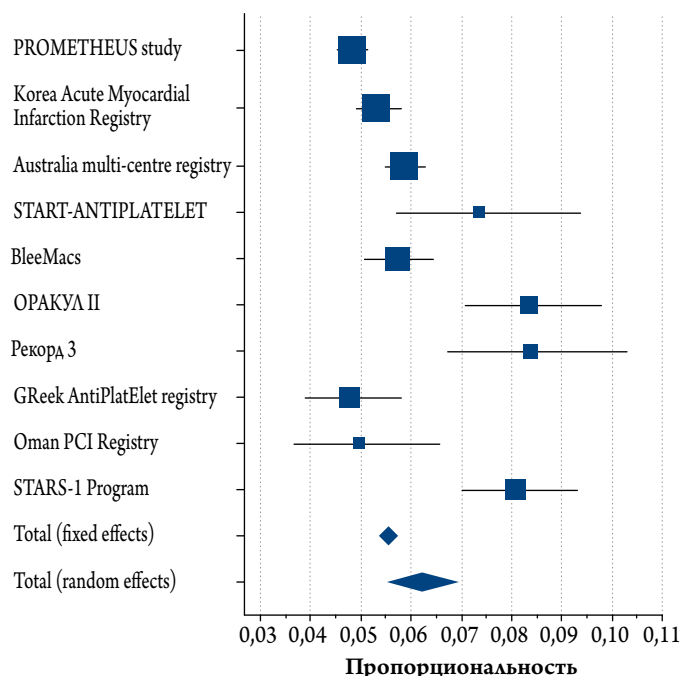
Процедура псевдорандомизации позволила сформировать две однородные выборки, не различающиеся

Таблица 3. Характеристика исследований, вошедших в мета-анализ

Исследование	Число больных	Возраст, годы	Число больных с ЧКВ, %	Число умерших за 1 год
PROMETHEUS study [3]	19914	63±12,9	100	963
Korea Acute Myocardial Infarction Registry – National Institutes of Health [4]	9684	–	77,9	517
Australia multi-centre registry [5]	13 184	64±11,5	100	775
START-ANTIPLATELET [6]	840	67±13	85	62
BleeMacs [7]	4520	66±11	56	259
ОРАКУЛ II	1652	64±11	60	138
РЕКОРД 3 [8]	966	64±11,9	44,3	81
Greek AntiPlatElet registry [9]	2047	62±12	100	98
Oman PCI Registry [10]	926	58±11,2	100	46
STARS-1 Program [11]	2233	56±13	42,5	181

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 1. Данные мета-анализа по смертности от любых причин за 1 год наблюдения после ОКС



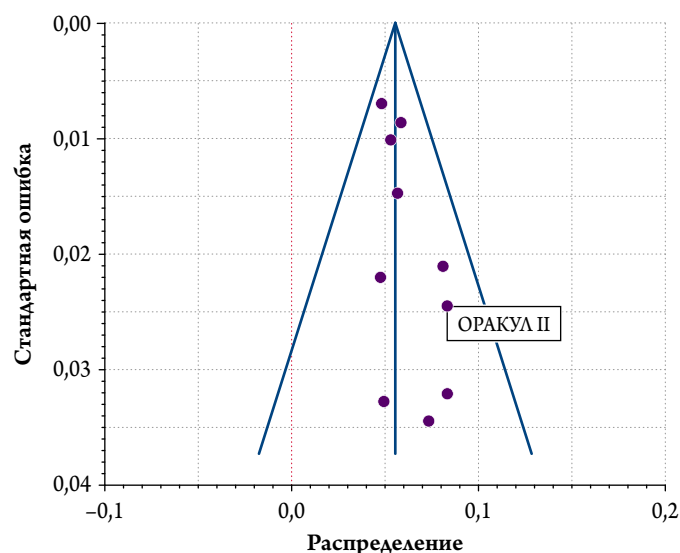
ОКС – острый коронарный синдром.

по распространенности основных ФР неблагоприятных исходов. При анализе частоты неблагоприятных исходов оказалось, что на фоне внедрения в практику инвазивной тактики ведения больных с ОКС смертность от любых причин в течение года достоверно снизилась (от 8,2 до 6,1%), отмечена также тенденция к уменьшению частоты коронарной смерти (от 5,6 до 4,0%). Существенно уменьшилось количество всех повторных коронарных осложнений. В исследовании ОРАКУЛ II несколько выше была частота инсультов, однако различия были не достоверными.

С учетом большого разброса данных, касающихся отдаленных исходов у больных с ОКС после выписки из стационара, и для оценки гомогенности имеющихся данных нами проведен мета-анализ исследований наблюдательного характера, в которых изучались отдаленные исходы заболевания. Проведен отбор исследований по базе данных PubMed по ключевым словам «acute coronary syndrome», «death», «registry» за 2017–2019 гг., в результате чего были отобраны исследования, в которых содержались данные о годовом уровне смертности от любых причин после ОКС. Характеристика исследований представлена в табл. 3.

Всего в мета-анализ вошли 55 966 больных. При этом оказалось, что смертность за 1 год составила 5,5% для фиксированной модели (рис. 1). Данные всех исследований оказались внутри 95% доверительного интервала и распределение их было симметричным и гомогенным (рис. 2).

Рисунок 2. Распределение данных мета-анализа по смертности от любых причин после ОКС



ОКС – острый коронарный синдром.

Обсуждение

Представленные данные позволяют судить об изменениях, которые произошли в тактике ведения больных с ОКС после начала функционирования сосудистых центров, сделавших более доступным проведение инвазивных процедур при ОКС. Следует отметить, что изменились не только подходы к лечению больных (появление возможности проведения вмешательств, широкое применение статинов, появление новых групп антиагрегантов и антикоагулянтов), но и демографические характеристики пациентов в двух сопоставляемых исследованиях. По-видимому, внедрение инвазивной стратегии ведения больных привело к тому, что в стационары стали попадать больные с ОКС более высокого риска. Больные в исследовании ОРАКУЛ II были старше по возрасту, а также имели более неблагоприятный профиль ФР (большая доля больных с ИБС, периферическим атеросклерозом, СД). Проблема увеличения числа больных СД ранее анализировалась нами подробно [12]. Как было показано нами ранее, увеличение доли больных СД прослеживается во всех возрастных группах. Это может быть связано и с совершенствованием диагностики, и с реальным ростом числа таких больных. Увеличилась также доля больных с периферическим атеросклерозом. Вероятно, этот эффект связан и с большим средним возрастом больных, и с увеличением доступности диагностических исследований.

Смертность от любой причины в наших исследованиях оказалась довольно высокой (около 8%) и в I, и во II исследованиях. Сходная смертность от любых причин была отмечена в российском регистре РЕКОРД-3 (8,4%), включение в который проводилось в марте – апреле 2015 г., а также в ближневосточном ре-

ПРЕСТАНС®

ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



Рег. уд. № ЛСР-000836/10

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престанс®

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащий соответственно периндоприла аргинина (ПЕР) 5 мг/амлодипина (АМЛО) 5 мг, ПЕР 5 мг/АМЛО 10 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 5 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином, **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При необходимости доза препарата может быть изменена или может быть проведен подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия (К⁺) в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью. Поиск начальной и поддерживающей дозы проводить индивидуально, применяя амлодипин и периндоприл в монотерапии. Дети и подростки. Повышенная чувствительность к действующим веществам, или другим ингибиторам АПФ, или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу в составе препарата; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); совместное применение с аликсиреном и лекарственными препаратами, содержащими аликсирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПВ) у пациентов с диабетической нефропатией; совместное применение с комбинациями лекарственных препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с относительно зараженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»); тяжелая артериальная гипертония (САД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); возраст до 18 лет, наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция, **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата должен быть прекращен, пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск ангионевротического отека. Совместное применение с препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил. Противопоказано. Применение одного препарата не ранее чем через 36 часов после прекращения приема другого. Анафилактические реакции при проведении инфузии ЛПНП. В редких случаях могут развиваться угрожающие жизни реакции. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла снова. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С крайней осторожностью применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Контролировать лейкоциты в крови. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерией единственной почки возрастает риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков – дополнительный фактор риска. Ухудшение функции почек возможно при незначительном изменении концентрации креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Двойная блокада РААС. Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II или аликсиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендуется. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Беременность. Прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Периндоприл противопоказан. Прием препарата не рекомендуется. Артериальная гипертония. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипертонии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание К⁺ в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипертония не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с КК менее 60 мл/мин рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания К⁺ и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение мочевины и креатинина в крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Амлодипин не выводится посредством диализа. Печеночная недостаточность. В редких случаях на фоне ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения «печеночных» ферментов прекратить прием препарата. При тяжелой печеночной недостаточности повысить дозу постепенно, обеспечивая мониторинг состояния. Эпизодическое различие. Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное действие у пациентов негроидной расы. У них чаще развивается ангионевротический отек. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/анестезия. Прекратить лечение за сутки до операции. Гиперкалиемия. Регулярный контроль К⁺ в крови у пациентов старше 70 лет, с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, сахарным диабетом, дегидратацией, острой декомпенсацией сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом, совместным применением К⁺-сберегающих диуретиков, солей К⁺. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии контролировать глюкозу в крови. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Увеличение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Совместное применение противопоказано. Аликсирен: у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин). Экстракорпоральная терапия. Вальсартан + сакубитрил. Нереконструируемые комбинации: аликсирен: у пациентов, не имеющих диабета или нарушения функции почек; АРА II, эстрамусти, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), К⁺-сберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли К⁺, препараты лития, дантролен (внутривенное введение), грейпфрутовый сок. Сочетания, требующие особого внимания: гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевин), К⁺-сберегающие диуретики (ацетазоламид, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/сут, атлетлаза, индукторы CYP3A4, баклофен). Сочетания, требующие внимания: глиптины (иннаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), симпатомиметики, препараты золота, аллопуринол, прокаинамид, такролимус, циклоспорин, сивастатин, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклиды, о-адреноблокаторы (проazosin, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейротропики, средства для общей анестезии. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** Возможно вследствие головокружения, сонливости и других побочных реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Очень часто: отеки. Часто: сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, экзантема, кожная сыпь, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астеня. Нечасто: ринит, эозинофилия, гиперчувствительность, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, бессонница, лабильность настроения, депрессия, нарушение сна, тремор, гипестезия, обморочные состояния, тахикардия, аритмия, аскариоз, сухость во рту, ангионевротический отек лица, конечностей, туловища, слизистых оболочек, языка, головных складок и/или гортани, аллопексия, пруритус, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артрит, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, инкурия, полиурия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки, боль в грудной клетке, боль, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. Редко: спутанность сознания, обострение псориаза, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипогликемия, гипертонус, периферическая нейропатия, гипертоническая энцефалопатия, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, зоноидальная пневмония, гиперплазия десен, панкреатит, гастрит, гепатит, желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, ангионевротический отек (отек Квинке), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. **Неутоенной частоты:** экстрапирамидальные расстройства, синдром Рейно, токсический эпидермальный некролиз. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона можно считать очень редким осложнением, связанным с ингибиторами АПФ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. ФАРМАКОДИНАМИКА:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** 29/30 таблеток x 1/3 (флакон + дозатор), 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-000836/10.

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

125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



гистре ОКС 2015–2017 гг., где смертность от любых причин за 1 год наблюдения после ОКС составила 8,1%. Хотя следует отметить, что популяции наблюдаемых в нем больных существенно моложе (средний возраст 56 лет), чем в нашем исследовании [11].

В австралийском регистре больных с ОКС, сходном с нашим исследованием по возрасту включенных больных, годовичная смертность оказалась наиболее высокой у больных с ОКС с подъемом ST (8,7%), ниже у больных ОКС без подъема ST – 4,5%, и самой низкой у больных с нестабильной стенокардией [5]. В наше исследование включались только больные из группы высокого и умеренного риска, доля больных без повышения уровня кардиоспецифических ферментов была мала, что отчасти объясняет достаточно высокую годовичную смертность.

В греческом регистре ОКС, близком к исследованию ОРАКУЛ II по клинической характеристике больных, смертность от любых причин составила 4,8% [9], что меньше, чем в нашем исследовании. Однако в греческом регистре все больные получали процедуры реваскуляризации, а в регистре ОРАКУЛ II доля таких больных была лишь около 57%. В целом проведенный нами мета-анализ показал, что, хотя годовичная смертность больных после ОКС в нашем исследовании и была выше, чем в большинстве зарубежных регистров, включение наших данных в мета-анализ не нарушает гомогенности и правильности распределения данных.

Внедрение в повседневную практику процедур реваскуляризации и расширение возможностей медикаментозной терапии привели к существенному уменьшению риска повторных коронарных осложнений, однако риск смерти от любой причины и коронарной смерти остался на прежнем уровне, что, по-видимому, связано с различиями в демографических характеристиках.

Помимо проведения процедур реваскуляризации, на отдаленный прогноз после эпизода обострения ИБС может существенно влиять проводимая медикаментозная терапия. В американском регистре больных с ОКС PROMETHEUS было показано, что проведение оптимальной медикаментозной терапии после выписки из стационара способствует снижению смертности от любой причины в течение года до 3,5% по сравнению с 9,2% у больных, не получавших полноценную медикаментозную терапию [3]. В настоящей работе мы анализировали только терапию, которую получали пациенты к моменту выписки из стационара. По-видимому, существенное значение может иметь приверженность к рекомендуемой терапии после выписки.

Для сопоставления результатов наблюдения в двух исследованиях была проведена процедура уравнивания по основным отличающимся ФР. После нее в группе пациентов из исследования ОРАКУЛ II отмечены существенно

более низкая общая смертность, высоко достоверное снижение общего числа коронарных осложнений и тенденция к снижению коронарной смертности. Несмотря на проведение уравнивания групп по основным характеристикам, некоторые различия (большая частота АГ, периферического атеросклероза) сохранялись.

Особенностью представленной работы является то, что критерии включения в исследование ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II отличались. Критерии включения в исследование ОРАКУЛ II обуславливали включение исходно более тяжелых пациентов высокого и промежуточного риска, имеющих показания к проведению ЧКВ в настоящую госпитализацию. Это может объяснить то, что на фоне изменения тактики ведения не удалось показать достоверного снижения коронарной смертности. В то же время высоко достоверные отличия в частоте развития повторных коронарных эпизодов позволяют надеяться, что при большем сроке наблюдения эти различия трансформируются в более высокую выживаемость.

Таким образом, внедрение сосудистой программы (использование инвазивной стратегии ведения больных с ОКС, внедрение новых антитромботических препаратов, более широкое использование статинов) значительно снизило общую смертность и частоту повторных коронарных эпизодов, по крайней мере, на протяжении года наблюдения сопоставимых групп больных, однако отмечаемые в клинической практике неблагоприятные сдвиги в распространенности ключевых ФР могут нивелировать пользу от внедрения инвазивных методов и, соответственно, требуют дополнительных усилий по их коррекции.

Ограничения исследования

Наличие различий в критериях включения и протоколах исследования ОРАКУЛ I и II не позволили выполнить полноценное сопоставление проводимой терапии и компетентности к лечению. Соотношение размера сравниваемых групп не позволило выполнить уравнивание групп по всем различающимся параметрам без значительного уменьшения количества наблюдений, что заставило выбрать для процедуры уравнивания наиболее значимые различающиеся параметры.

Авторы не заявляют конфликта интересов

Финансирование

Исследование было организовано ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ (ранее ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ), было инициативным. Внешние источники финансирования не использовались.

Статья поступила 25.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zateyshchikov D.A., Volkova E.G., Guz I.O., Evdokimova M.A., Aseycheva O.Yu., Galyavich A.S. et al. Treatment of patients who underwent acute coronary syndrome, according to the Russian multicenter prospective observational study. *Pharmateca*. 2009;12 (186):109–13. [Russian: Затеищиков Д.А., Волкова Э.Г., Гузь И.О., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Галевич А.С. и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. *Фарматека*. 2009;12 (186):109–13]
2. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12 (1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бразжник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12 (1):5–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
3. Ge Z, Baber U, Claessen BE, Farhan S, Chandrasekhar J, Li SX et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93 (3):E112–9. DOI: 10.1002/ccd.27860
4. Choe JC, Cha KS, Ahn J, Park JS, Lee HW, Oh J-H et al. Comparison of prescription rates and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients who underwent percutaneous coronary intervention using different P2Y12 inhibitors in a large observational study. *International Journal of Cardiology*. 2019;274:21–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.011
5. Biswas S, Andrianopoulos N, Papapostolou S, Noaman S, Duffy SJ, Lefkovits J et al. Does the subtype of acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention predict long-term clinical outcomes? *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2018;4 (4):318–27. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy009
6. Cirillo P, Di Serafino L, Patti G, Antonucci E, Calabrò P, Gresele P et al. Gender-Related Differences in Antiplatelet Therapy and Impact on 1-Year Clinical Outcome in Patients Presenting With ACS: The START ANTIPLATELET Registry. *Angiology*. 2019;70 (3):257–63. DOI: 10.1177/0003319718783866
7. D’Ascenzo F, Celentani D, Brustio A, Grosso A, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Association of Beta-Blockers with Survival on Patients Presenting with ACS Treated with PCI: A Propensity Score Analysis from the BleeMACS Registry. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018;18 (4):299–309. DOI: 10.1007/s40256-018-0273-4
8. Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (3):23–30. [Russian: Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский кардиологический журнал*. 2018;23 (3):23–30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
9. Hamilos M, Petousis S, Xanthopoulos I, Goudevenos J, Kanakakis J, Sifafidis G et al. Antiplatelet treatment in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GReek AntiPlatelet registry substudy. *Coronary Artery Disease*. 2018;29 (1):53–9. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000547
10. Panduranga P, Al-Rashidi M, Al-Hajri F. n-Hospital and One-Year Clinical Outcome of Percutaneous Coronary Intervention in a Tertiary Hospital in Oman: Oman PCI Registry. *Oman Medical Journal*. 2017;32 (1):54–61. DOI: 10.5001/omj.2017.10
11. Alhabib KF, Kinsara AJ, Alghamdi S, Al-Murayeh M, Hussein GA, Al-Saif S et al. The first survey of the Saudi Acute Myocardial Infarction Registry Program: Main results and long-term outcomes (STARS-1 Program). *PLOS ONE*. 2019;14 (5):e0216551. DOI: 10.1371/journal.pone.0216551
12. Minushkina L.O., Brazhnik V.A., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Evdokimova M.A., Korolyova O.S. et al. Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: unified data of multicenter observational trials ORACLE I and ORACLE II. *Therapy*. 2019;5 (1):68–80. [Russian: Минушкина Л.О., Бразжник В.А., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Евдокимова М.А., Королева О.С. и др. Острый коронарный синдром у больных с сахарным диабетом: объединенные данные многоцентровых наблюдательных исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Терапия*. 2019;5 (1):68–80]

Зыков М. В.¹, Дьяченко Н. В.¹, Трубникова О. А.¹, Эрлих А. Д.², Кашталап В. В.¹, Барбараш О. Л.¹

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

КОМОРБИДНОСТЬ И ПОЛ ПАЦИЕНТОВ В ОЦЕНКЕ РИСКА СМЕРТИ В СТАЦИОНАРЕ ПОСЛЕ ЭКСТРЕННОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Цель	Изучение гендерных аспектов коморбидности в оценке риска смерти в стационаре у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).
Материал и методы	Представленные результаты основаны на данных двух регистров ОКС – г. Сочи и «РЕКОРД-3». В настоящий анализ включены 986 пациентов по двум дополнительным критериям: возраст моложе 70 лет и проведение ЧКВ. Мужчины составили 80% выборки. Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по 9 показателям: сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, анемия, перенесенный инсульт, артериальная гипертензия, ожирение, периферический атеросклероз. В 1-ю группу (минимальной коморбидности) вошли пациенты, имевшие не более одного заболевания (n=367), во 2-ю (умеренной коморбидности) – с 2 или 3 заболеваниями (n=499), в 3-ю (выраженной коморбидности) – с 4 заболеваниями и более (n=120). Больничная летальность составила 2,7% (n=27).
Результаты	Только у мужчин сравниваемых групп были получены достоверные данные о влиянии коморбидности на больничный прогноз: 0,6, 1,8 и 8,8% соответственно ($\chi^2=21,6$; $p<0,0001$). При этом у 44 женщин с минимальной коморбидностью не было ни одного случая смерти в стационаре, а наличие умеренной (n=110) и выраженной коморбидности (n=40) было связано с одинаково высокой частотой смертельных исходов – 7,3 и 7,5% соответственно. Следует отметить, что при умеренной коморбидности женский пол ассоциировался с 4-кратным повышением риска смерти в стационаре (отношение шансов – ОШ 4,3 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,5 до 12,1; $p=0,003$). Кроме того, установлено, что и у мужчин, и у женщин с минимальной коморбидностью даже высокий риск по шкале GRACE (≥ 140 баллов) не ассоциировался с повышением больничной летальности, а она была минимальной (0 у женщин, 1% у мужчин). В то же время в подгруппе пациентов, характеризующихся умеренной и выраженной коморбидностью, оценки ≥ 140 баллов по шкале GRACE у мужчин приводили к 6-кратному повышению риска смерти в стационаре (ОШ 6,0 при 95% ДИ от 1,7 до 21,9; $p=0,002$), у женщин – к 16-кратному (ОШ 16,2 при 95% ДИ от 2,0 до 130,4; $p=0,0006$).
Заключение	В настоящем исследовании выявлены гендерные особенности при прогнозировании риска смерти в стационаре у коморбидных пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, что диктует необходимость в пересмотре существующих подходов в стратификации риска.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство; коморбидность; пол; больничный прогноз
Для цитирования	Zykov M.V., D'yachenko N.V., Trubnikova O.A., Erlih A.D., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Comorbidity and Gender of Patients at Risk of Hospital Mortality After Emergency Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologiya. 2020;60(9):38–45. [Russian: Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Трубникова О.А., Эрлих А.Д., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. Кардиология. 2020;60(9):38–45].
Автор для переписки	Зыков Михаил Валерьевич. E-mail: mvz83@mail.ru

По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2019 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) явилась причиной каждой четвертой смерти, а динамика снижения смертности от ИБС по сравнению с таковой в 2018 г. составила около 1% [1]. При этом к особо уязвимым относятся пациенты, пережившие острый коронарный синдром (ОКС). Именно ОКС служит одной

из ведущих причин смерти в большинстве стран, что обуславливает его высокую медицинскую и социальную значимость [2]. Высокая летальность при ОКС определяется как отсутствием возможности применения в клинической практике всех современных подходов в лечении таких пациентов, так и эффективной модели оценки риска развития осложнений. Поиск новых методов стратификации

риска у больных с развившимся ОКС позволит оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия и улучшить отдаленный прогноз в дальнейшем благодаря экономичному и рациональному использованию ресурсов [3].

Исследования последних лет показали, что коморбидность [4–8] и женский пол [9–11] ассоциируются с неблагоприятным больничным прогнозом ОКС. При этом отсутствует комплексный подход в изучении данных факторов риска, что особенно актуально у пациентов, подвергшихся высокотехнологичной медицинской помощи – чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Цель

Цель исследования: изучить гендерные аспекты коморбидности в оценке риска смерти в стационаре у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ.

Материал и методы

Представленные результаты основаны на данных двух регистров ОКС – г. Сочи и «РЕКОРД-3». В регистр г. Сочи с 2016 по 2017 г. включены 2 305 пациентов, во всероссийский регистр «РЕКОРД-3» в марте – апреле 2015 г. – 1835 пациентов. Включение больных в регистр г. Сочи на протяжении 2 лет было сплошным и проходило в день выписки (смерти) при условии подтвержденного диагноза инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии согласно критериям, описанным в соответствующих рекомендациях [2, 12]. Дизайн регистрового исследования «РЕКОРД-3» описан ранее [13]. Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное больничным локальным этическим комитетом.

В настоящий анализ вошли 986 пациентов (513 из регистра г. Сочи и 473 из регистра «РЕКОРД-3»), удовлетворивших двум дополнительным критериям: возраст моложе 70 лет и проведение ЧКВ на больничном этапе. Мужчины составили 80% выборки. Частота развития ОКС с подъемом сегмента ST составила 67,2%, ИМ – 81,2%. Несмотря на исключение из выборки больных старше 70 лет, средний возраст мужчин в сравнении с женщинами оказался меньше почти на 5 лет: 57,1 (95% доверительный интервал – ДИ от 56,5 до 57,6) года и 61,8 (95% ДИ от 60,9 до 62,7) года соответственно. Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по 9 наиболее часто встречающимся заболеваниям: сахарный диабет 2-го типа (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), фибрилляция предсердий (ФП), анемия, перенесенный инсульт, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, периферический атеросклероз, тромбоцитопения. Данные нозологии позволяют учитывать как сердечно-сосудистые, так и несердечно-сосудистые аспекты коморбидности. Они включены в собственную модель коморбидности «К9», на которую оформлен патент (получена приоритетная справка). Выбор описан-

ных компонентов коморбидности не случаен и основан на их высокой распространенности, а также воспроизводимости во многих регистровых исследованиях. В 1-ю группу (минимальной коморбидности) вошли пациенты, имевшие не более одного заболевания (n=367), во 2-ю (умеренной коморбидности) – с 2 или 3 заболеваниями (n=499), в 3-ю (выраженной коморбидности) – с 4 заболеваниями и более (n=120). Больничная летальность составила 2,7% (n=27). Всем пациентам рассчитан балл по шкале больничной летальности GRACE ASC Risk Model.

Статистическую обработку полученных данных исследования осуществляли с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 («IBM Corp.», США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и его 95% ДИ, качественные данные – в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Для выявления связей количественных показателей проводили как однофакторный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), так и многофакторный с применением регрессии Кокса и последующим построением ROC-кривых. Сравнение различий частот в анализируемых группах осуществляли при помощи χ^2 Пирсона. Для количественного описания вероятности наступления летального исхода при наличии фактора риска в сравнении с его отсутствием проведен расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Основные компоненты коморбидности по 9-балльной шкале у мужчин и женщин с ОКС, подвергшихся ЧКВ

Компонент	Мужчины (n=792)	Женщины (n=194)	χ^2 p
Сахарный диабет	114 (14,4)	54 (27,8)	19,9 0,00001
Фибрилляция предсердий	49 (6,2)	13 (6,7)	0,07 0,79
Перенесенный инсульт в анамнезе	32 (4,0)	7 (3,6)	0,08 0,78
Артериальная гипертензия	598 (75,5)	170 (87,6)	13,3 0,0003
Ожирение	206 (26,0)	79 (40,7)	16,4 0,00005
Периферический атеросклероз	87 (11,0)	29 (15,0)	2,4 0,12
Анемия	105 (13,3)	47 (24,2)	14,4 0,0002
Тромбоцитопения	158 (20,0)	27 (13,9)	3,7 0,054
ХБП	181 (22,9)	71 (36,6)	15,5 0,00008

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХБП – хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле CKD-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м².

Таблица 2. Средний возраст и среднее значение риска по шкале GRACE в различных подгруппах коморбидности у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=792)			Женщины (n=194)		
	1-я (n=323)	2-я (n=389)	3-я (n=80)	1-я (n=44)	2-я (n=110)	3-я (n=40)
Возраст, годы	55,4 (от 54,4 до 57,9)*	57,9 (от 57,1 до 58,6)**	59,9 (от 58,4 до 61,5)#	60,1 (от 57,9 до 62,4)*	61,5 (от 60,2 до 62,8)**	64,6 (от 63,5 до 65,7)#
Риск по шкале GRACE, баллы	127,7 (от 124,5 до 130,9)	131,0 (от 128,0 до 134,0)	139,1 (от 130,8 до 147,5)	129,2 (от 120,3 до 138,0)	134,9 (от 129,1 до 140,7)	143,7 (от 135,4 до 151,9)

Данные представлены в виде среднего значения и его 95% ДИ. # – $p=0,0002$; * – $p=0,0006$; ** – $p=0,000001$. ДИ – доверительный интервал.

Результаты

Среднее значение риска смерти в стационаре по шкале GRACE несколько выше у женщин, чем у мужчин: 135,4 (95% ДИ от 131,2 до 139,6) против 130,5 (95% ДИ от 128,3 до 132,6); $p=0,055$. Летальность среди мужчин составила 2,0%, среди женщин – 5,7% ($\chi^2=7,8$; $p=0,005$). В табл. 1 представлена частота основных компонентов коморбидности по собственной 9-балльной шкале у 792 мужчин и 194 женщин с ОКС, подвергшихся ЧКВ. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались такие компоненты коморбидности, как СД, АГ, ожирение, анемия, ХБП. При этом имеется тенденция к более частому выявлению тромбоцитопении у мужчин.

Женский пол ассоциировался с 2-кратным увеличением риска выявления выраженной коморбидности (20,6% против 10,1%, $p=0,001$), тогда как мужской пол – с минимальной коморбидностью (40,8% против 22,7%, $p=0,0001$). Большинство больных как женского, так и мужского пола имели умеренную коморбидность: 56,7 и 49,1% соответственно. В среднем женщины оказались старше мужчин на 5 лет ($p<0,001$) в каждой из подгрупп коморбидности, при этом риск по шкале GRACE не имел достоверных гендерных различий (табл. 2).

Как видно из табл. 3, в большинстве подгрупп, сформированных по наличию или отсутствию упомянутых выше 9 заболеваний, женский пол ассоциировался с повышением больничной летальности. Особое внимание следует обратить на то, что низкий риск по шкале GRACE одинаково редко ассоциировался с летальным исходом как у мужчин, так и у женщин. Однако при высокой оценке (≥ 140 баллов) по шкале GRACE риск смерти женщин в сравнении с мужчинами возрастал в 3 раза (ОШ 3,4 при 95% ДИ от 1,4 до 8,2; $p=0,009$). Примечательно также, что среди 87 мужчин с периферическим атеросклерозом регистрировалась достаточно высокая летальность – 5,8%, что в 3 раза выше, чем у мужчин без периферического атеросклероза (ОШ 3,8 при 95% ДИ от 1,3 до 11,2; $p=0,009$). Среди 30 женщин с периферическим атеросклерозом не было ни одного летального исхода.

С увеличением тяжести коморбидности (от минимальной до выраженной) существенно увеличивается больничная летальность: 0,5; 3,0 и 8,3% соответственно ($\chi^2=20,9$; $p<0,0001$). При этом только у мужчин по-

лучены достоверные данные о влиянии коморбидности на прогноз: 0,6; 1,8 и 8,8% соответственно ($\chi^2=21,6$; $p<0,0001$), тогда как у 44 женщин с минимальной коморбидностью не было ни одного случая смерти в стационаре, а наличие умеренной ($n=110$) и выраженной коморбидности ($n=40$) было связано с одинаково высокой частотой смертельных исходов – 7,3 и 7,5% соответственно (рис. 1). Следует отметить, что при умеренной коморбидности женский пол в сравнении с мужским ассоциируется с 4-кратным повышением риска смерти в стационаре (ОШ 4,3 при 95% ДИ от 1,5 до 12,1; $p=0,003$).

Нами установлено, что даже несердечно-сосудистая коморбидность отрицательно влияла на больничный прогноз. Так, наличие у пациента 2 и более заболеваний (СД,

Таблица 3. Больничная летальность (n (%)) у мужчин и женщин в группах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия заболеваний, вошедших в оценку коморбидности

Компонент		Мужчины n=792	Женщины n=194	P
Сахарный диабет	Нет	10 (1,5)	7 (5,0)	0,008
	Да	6 (5,3)	4 (7,4)	0,58
Фибрилляция предсердий	Нет	11 (1,5)	8 (4,4)	0,01
	Да	5 (10,2)	3 (23,1)	0,22
Перенесенный инсульт в анамнезе	Нет	12 (1,6)	10 (5,4)	0,002
	Да	4 (12,5)	1 (14,3)	0,89
Артериальная гипертензия	Нет	1 (0,5)	0	0,72
	Да	15 (2,5)	11 (6,5)	0,01
Ожирение	Нет	13 (2,2)	9 (7,8)	0,002
	Да	3 (1,5)	2 (2,5)	0,54
Периферический атеросклероз	Нет	11 (1,6)	11 (6,7)	0,0002
	Да	5 (5,8)	0	0,19
Анемия	Нет	11 (1,6)	5 (3,4)	0,15
	Да	5 (4,8)	6 (12,8)	0,08
Тромбоцитопения	Нет	12 (1,9)	11 (6,6)	0,001
	Да	4 (2,5)	0	0,40
ХБП со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле СКД-ЕПІ, менее 60 мл/мин/1,73 м ²	Нет	11 (1,8)	3 (2,4)	0,63
	Да	5 (2,8)	8 (11,3)	0,006
Риск смерти в стационаре по шкале GRACE (≥ 140 баллов)	Нет	4 (0,8)	1 (0,8)	0,94
	Да	12 (4,3)	10 (13,2)	0,009

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 1. Больничная летальность (%) у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, в зависимости от выраженности коморбидного фона

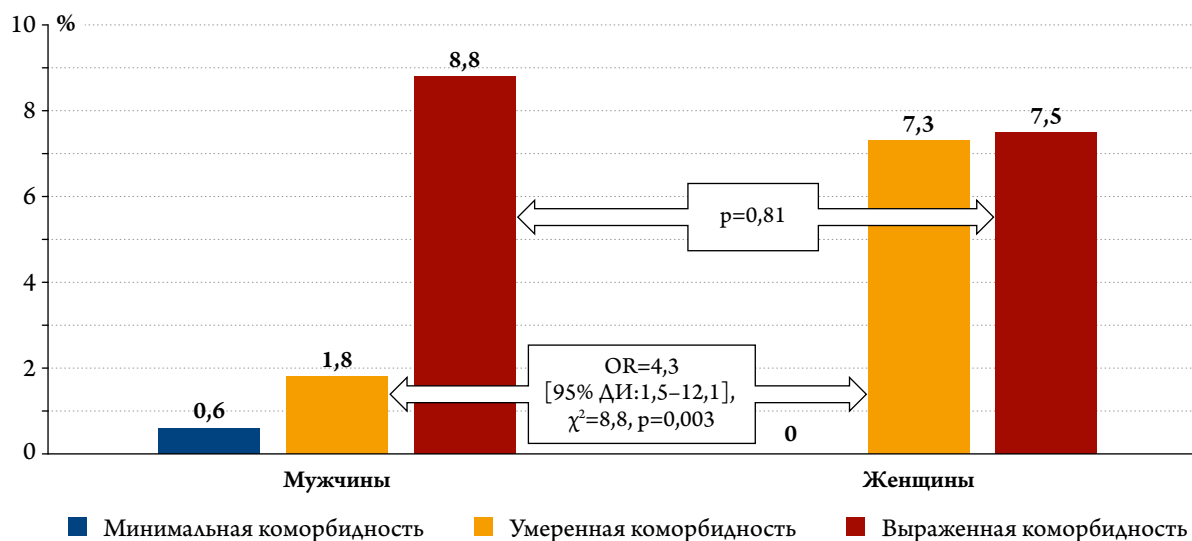
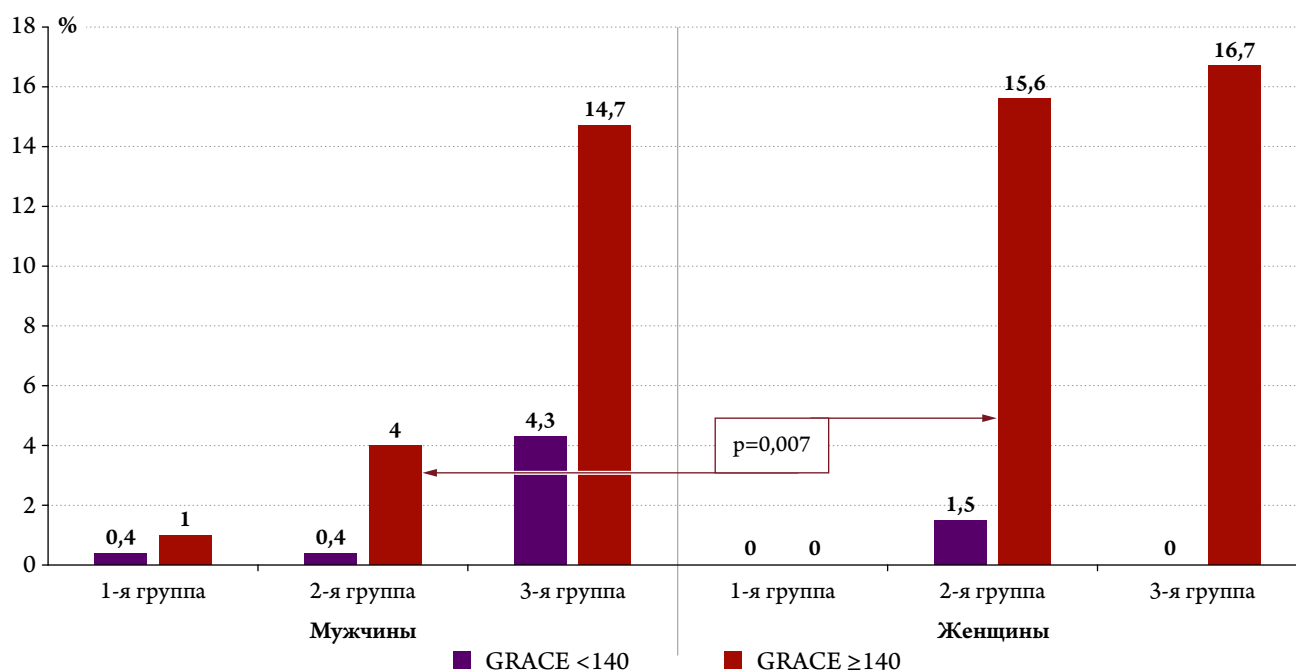


Рисунок 2. Больничная летальность (%) в зависимости от пола, риска по шкале GRACE и выраженности коморбидного фона у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству



1-я группа – пациенты с минимальной коморбидностью (не более одного заболевания), 2-я группа – пациенты с умеренной коморбидностью (2–3 заболевания), 3-я группа – пациенты с выраженной коморбидностью (4 заболевания и более).

тромбоцитопении, анемии, ожирения, ХБП) приводило к повышению больничной летальности от 1,7 до 5,2% (ОШ 3,1 при 95% ДИ от 1,5 до 6,7; $p=0,002$). При этом эта связь сохранялась как для мужчин, так и для женщин в равной степени.

Установлено (рис. 2), что как у мужчин ($n=323$), так и у женщин ($n=44$) с минимальной коморбидностью даже высокий риск по шкале GRACE (≥ 140 баллов) не ас-

социировался с повышением больничной летальности, а частота смерти в стационаре была минимальной (0% у женщин, 1% у мужчин). При этом в подгруппе пациентов, характеризующихся умеренной и выраженной коморбидностью, оценка по шкале GRACE ≥ 140 баллов у мужчин приводила к 6-кратному повышению риска смерти в стационаре (ОШ 6,0 при 95% ДИ от 1,7 до 21,9; $p=0,002$), у женщин – к 16-кратному (ОШ 16,2

Таблица 4. Результаты анализа выживаемости с помощью регрессии Кокса

Показатель	B	SE	Коэффициент Вальда	p	Отношение рисков с 95% доверительным интервалом
Риск по шкале GRACE в баллах	0,033	0,004	61,886	0,0001	1,03 (1,03–1,04)
Коморбидность	0,362	0,122	8,807	0,003	1,44 (1,13–1,82)
Пол (0 – мужской, 1 – женский)	0,888	0,405	4,807	0,028	2,43 (1,1–5,38)

B – коэффициенты в регрессии Кокса; SE – стандартная ошибка для коэффициента регрессии Кокса; коэффициент Вальда – проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице.

при 95% ДИ от 2,0 до 130,4; $p=0,0006$). Следует также отметить, что среди 40 женщин с выраженной коморбидностью у 22 (55%) имелась низкая оценка по шкале GRACE (<140 баллов), что ассоциировалось с отсутствием летальности, тогда как у 80 мужчин этой категории летальность оказалась высокой (4,3%). В условиях умеренной коморбидности были получены достоверные гендерные различия в прогностической ценности шкалы GRACE (рис. 2).

Заключительным этапом настоящего исследования нами выполнен регрессионный анализ выживаемости Кокса (табл. 4).

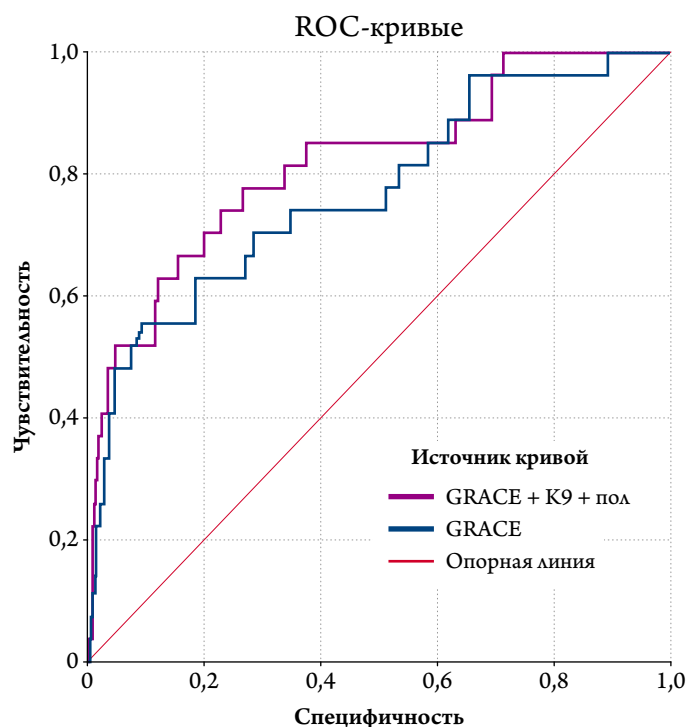
На рис. 3 отражены ROC-кривые, полученные по результатам регрессионного анализа выживаемости Кокса, шкалы GRACE и модифицированной модели риска с учетом коморбидности и пола (GRACE+K9+пол). У модифицированной модели GRACE площадь под ROC-кривой с 95% ДИ оказалась больше: 0,82 (0,73–0,91) против 0,77 (0,67–0,77).

Таким образом, в настоящем исследовании получены достоверные доказательства важности гендерного подхода в оценке коморбидности у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ.

Обсуждение

В настоящем исследовании женщины с ОКС были старше и, как следствие, чаще имели коморбидность, что соответствует данным других исследований [11, 14, 15]. При этом у больных со стабильной ИБС большинство данных свидетельствуют об отсутствии гендерных различий по распространенности коморбидности [16]. При сравнении частоты отдельных нозологий выявлено, что у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались СД, АГ, ожирение, анемия, ХБП. В исследовании VIRGO женщины с ОКС чаще имели дислипидемию, АГ, СД, хроническую обструктивную болезнь легких, ХБП, заболевания щитовидной железы, инсульт/транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, тогда как мужчины чаще имели ИМ, ЧКВ или коронарное шунтирование в анамнезе [17]. Сходные результаты получены и в другом крупном исследовании [11]. По данным L. Worrall-Carter и соавт. (2016), у женщин с ОКС чаще встречались АГ, аритмия и хроническая

Рисунок 3. ROC-кривые, полученные по результатам регрессионного анализа выживаемости Кокса, шкалы GRACE и модифицированной модели риска с учетом коморбидности и пола (GRACE+K9+пол)



сердечная недостаточность (ХСН), тогда как у мужчин – периферический атеросклероз [18]. В российской популяции у женщин с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) чаще имелись АГ, стенокардия в анамнезе, ХСН, СД, гиперхолестеринемия, ФП, у мужчин – реваскуляризация миокарда в анамнезе и курение [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что женщины имеют более широкий спектр коморбидности, которая зачастую может инициировать и приводить к более быстрому прогрессированию и неблагоприятному течению атеросклероза. В то же время мужчины чаще имеют «последствия» атеросклероза в виде перенесенного кардиоваскулярного заболевания или реваскуляризации миокарда. Различия между данными приведенных исследований и собственными результатами были, скорее всего, обусловлены особенностью выборки в способах оценки компонентов коморбидности и не носят принципиального характера.

Кроме того, в выполненном нами исследовании выявлена прямая зависимость выраженности коморбидности с больничной летальностью. В настоящее время имеется большое количество исследований, показавших неблагоприятное влияние коморбидности на больничный прогноз у больных с ОКС [4, 5, 7]. Для больных, подвергшихся ЧКВ, вклад отдельных компонентов коморбидности (СД, дисфункция почек, систолическая дисфункция миокарда) считается доказанным [13, 19, 20]. Комплексная же оценка коморбидности и ее прогностическая роль у пациентов, подвергшихся экстренному ЧКВ, были изучены в гораздо меньшем количестве работ. В исследовании M. Singh и соавт. (2008) коморбидность оценивалась по шкалам Mayo Clinic Risk Score (MCRS – возраст, ургентное/срочное ЧКВ, ХСН III–IV функционального класса по NYHA, многососудистое поражение коронарных артерий (КА), тромбоз в любом сегменте, средняя/выраженная дисфункция почек, шок перед ЧКВ, стеноз $\geq 70\%$ левой КА) и специфическому индексу ИБС (coronary artery disease specific index – индекс CAD) – курение, АГ, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, СД, СД с осложнениями, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз периферических артерий, опухоль/лимфома/лейкемия, рак с метастазами, средняя/выраженная дисфункция почек [21]. Показатель C-статистики шкалы MCRS для развития сердечно-сосудистых осложнений на больничном этапе составил 0,78. Добавление к шкале MCRS параметров шкалы CAD не увеличило силу первой [21]. Таким образом, авторами данного исследования была показана прогностическая значимость для больничного этапа только сердечно-сосудистой патологии и течения самого индексного события, в выполненном нами исследовании учитывалась и несердечно-сосудистая коморбидность. J. Potts и соавт. (2018) был проведен анализ данных 6 601 526 ЧКВ [22]. Коморбидность оценивалась по шкале Charlson. После уравнивания групп по ряду параметров увеличение коморбидности независимо ассоциировалось с больничной летальностью, развитием других осложнений, длительностью и стоимостью госпитализации. Риск смерти у больных с 1 баллом по шкале Charlson возрастал в 1,19 раза, с 2 баллами – в 1,5 раза, с 3 баллами и более – в 2 раза и более [22].

Настоящая работа продемонстрировала более высокую больничную летальность у женщин. О независимой прогностической значимости пола в настоящее время мнения противоречивы. Одними исследователями худший прогноз у женщин с ОКС был объяснен их старшим возрастом, коморбидностью и отличиями в лечении [14, 18, 23]. Другими же исследователями, напротив, была выявлена независимая прогностическая роль женского пола [24]. Интересными являются данные о независимом

негативном влиянии женского пола на прогноз в зависимости от возраста. Так, в исследовании S. Khera и соавт. (2015), включившем 632 930 пациентов с ИМпСТ моложе 60 лет, показано, что у женщин больничный прогноз хуже, чем у мужчин, причем вне зависимости от проведения реваскуляризации миокарда [9]. В работе E. Senko и соавт. (2018) было выявлено, что у женщин с ИМпСТ моложе 60 лет краткосрочный риск (30 дней) смерти больше, чем у мужчин. Для других возрастных категорий таких данных получено не было [25]. У пациентов, подвергшихся ЧКВ, также были получены противоречивые данные о независимой прогностической роли пола. В крупном исследовании J. Potts и соавт. (2018) женский пол являлся независимым предиктором летального исхода на госпитальном этапе после ЧКВ [11], как и в крупном мета-анализе, выполненном в 2018 г. [26]. Однако в ряде исследований независимая связь женского пола с больничной летальностью после экстренного ЧКВ не доказана [27–29].

Исследований, посвященных комплексной оценке роли коморбидности в зависимости от пола в развитии ранних осложнений после ЧКВ, нами не найдено. Основной целью настоящей работы явилось не сравнение больничной летальности у мужчин и женщин, а изучение гендерных особенностей влияния коморбидности на течение ОКС после ЧКВ для оценки возможности применения полученных данных в практической деятельности. При этом мы исключили пациентов старше 70 лет с целью снижения вероятности влияния возраста на выбор стратегии и объема лечения в госпитальный период наблюдения. Независимо от подгруппы коморбидности (минимальной, умеренной или выраженной) женщины оказались старше мужчин в среднем на 5 лет. При этом больничная летальность в подгруппе минимальной коморбидности была крайне низкой у 323 (0,6%) мужчин, а в подгруппе 44 женщин не было ни одного летального исхода. В подгруппе выраженной коморбидности летальность была одинаково высокой у мужчин и у женщин (8,8 и 7,5% соответственно). Таким образом, несмотря на то что разница в возрасте около 5 лет между мужчинами и женщинами регистрировалась во всех подгруппах коморбидности, только при умеренной коморбидности (наличие 2–3 заболеваний) женский пол ассоциировался с 4-кратным повышением риска летального исхода.

Финальным моментом проведенного исследования явилась попытка улучшения прогностической значимости модели GRACE при помощи добавления коморбидности и пола. В основу этой идеи легли данные о негативной прогностической роли женского пола и коморбидности, а также их взаимопопугивающего эффекта. Так, собственные данные показали, что у 44 женщин с минимальной коморбидностью в 30% случаев регистрировался высокий риск по шкале GRACE (≥ 140 баллов),

при этом не было ни одного летального исхода в стационаре, тогда как наличие даже умеренной коморбидности многократно ухудшало больничный прогноз. Сходных модификаций шкалы GRACE в источниках литературы не найдено. Однако существует исследование, оценивающее добавление пола к шкале GRACE, которое не обеспечило значимого увеличения прогностической мощности данной модели у пациентов с ИМпСТ [30]. Авторы другого исследования пришли к выводу, что шкала GRACE не требует интеграции пола, поскольку не было выявлено значимого взаимодействия между компонентами шкалы GRACE и полом пациентов [31]. Возможно, эти отличия обусловлены выборками пациентов – в приведенных исследованиях значимость данной модификации шкалы GRACE оценивалась только у пациентов с ИМпСТ. По поводу совместной оценки шкалы GRACE с коморбидностью найдены противоречивые данные. Так, в одном исследовании добавление к шкале GRACE индекса коморбидности Charlson приводило к значительному улучшению прогностической значимости первой (наблюдение через 6 мес) [32]. По данным другого исследования, добавление индекса коморбидности Charlson к шкале GRACE достоверно не увеличивало

прогностическую значимость последней для долгосрочного периода [33]. Данные настоящего исследования показали целесообразность модификации шкалы GRACE для оценки риска смерти после ЧКВ в госпитальный период лечения больных с ОКС.

Заключение

В настоящем исследовании выявлены гендерные особенности при прогнозировании риска смерти в стационаре у коморбидных пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, что диктует необходимость в пересмотре существующих подходов в стратификации риска.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Information on the causes of death in the Russian Federation. Av. at: https://rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/edn12-19.htm. [Russian: Федеральная служба Государственной статистики. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/edn12-19.htm]
2. Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu., Komarov A.L., Konstantinova E.V., Panchenko E.P. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI). Eurasian heart journal. 2020;1(30):4–77. [Russian: Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКпСТ). Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):4-77]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
3. Alieva M.G. Risk stratification, registers and prognostic scales in acute coronary syndrome. South of Russia: ecology, development. 2017;12(3):159–65. [Russian: Алиева М.Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме. Юг России: экология, развитие. 2017;12(3):159-65]
4. Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin KL, Markey P, Si S, Ademi Z et al. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2019;9(3):250–61. DOI: 10.21037/cdt.2019.04.06
5. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. Heart. 2014;100(4):288–94. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304588
6. Goldberg R, Chen H-Y, Saczynski J, McManus DD, Lessard D, Yarbelski J et al. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Clinical Epidemiology. 2013;5:439–48. DOI: 10.2147/CLEP.S49485
7. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., German A.I., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. Russian Cardiology Bulletin. 2018;13(2):59–65. [Russian: Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Герман А.И., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиологический вестник. 2018;13(2):59-65]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin201813259
8. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Poltaranina V.A., Dyachenko N.V., Lukiyanchenko I.V., Kosmachyova E.D. Predictive importance of comorbidity in patients with myocardial infarction and different strategy of treatment. Medical alphabet. 2019;2(30):33–6. [Russian: Зыков М.В. Кашталап В.В., Полтаранина В.А., Дьяченко Н.В., Лукьянченко И.В., Космачева Е.Д. Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения. Медицинский алфавит. 2019;2(30):33-6]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36
9. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(18):1961–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.865
10. Shehab A, Bhagavathula AS, Alhabib KF, Ullah A, Suwaidi JA, Almahmeed W et al. Age-Related Sex Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: Pooled Analysis of 15 532 Patients From 7 Arabian Gulf Registries. Journal of the American Heart Association. 2020;9(4):e013880. DOI: 10.1161/JAHA.119.013880
11. Potts J, Sirker A, Martinez SC, Gulati M, Alasnag M, Rashid M et al. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the

- United States. PLOS ONE. 2018;13(9):e0203325. DOI: 10.1371/journal.pone.0203325
12. Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. Working group of the European society of cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(3):9–63. [Russian: Roffi M., Andreotti F., Bax JJ., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P. и др. Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC). Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;21(3):9–63]
13. Erlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalov V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (record-3 registry data). Complex problems of cardiovascular diseases. 2016;5(2):75–82. [Russian: Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталов В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;5(2):75–82]
14. Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith SC, Huo Y et al. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome: Findings From the CCC Project. Circulation. 2019;139(15):1776–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037655
15. Barbarash O.L., Kashtalov V.V., Bykova I.S., Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian registry of acute coronary syndrome “RECORD-3”. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(6):122–31. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталов В.В., Быкова И.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3»). Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):122–31]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-122-131
16. Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Comorbidities in patients with ischemic heart disease: gender differences. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):622–9. [Russian: Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):622–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629
17. Buchholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D’Onofrio G, Geda M et al. Editor’s Choice-Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017;6(7):610–22. DOI: 10.1177/2048872616661847
18. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman MA. Gender Differences in Presentation, Coronary Intervention, and Outcomes of 28,985 Acute Coronary Syndrome Patients in Victoria, Australia. Women’s Health Issues. 2016;26(1):14–20. DOI: 10.1016/j.whi.2015.09.002
19. Tyczyński P, Karcz MA, Kalińczuk Ł, Fronczak A, Witkowski A. Editorial Early stent thrombosis. Aetiology, treatment, and prognosis. Advances in Interventional Cardiology. 2014;10(4):221–5. DOI: 10.5114/pwki.2014.46761
20. Alidzhanova K.G., Rzhetskaya O.N., Sagirov M.A., Gazaryan G.A. Prognostic importance of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome. Sklifosovsky Journal ‘Emergency Medical Care’. 2017;6(2):132–9. [Russian: Алиджанова Х.Г., Ржевская О.Н., Сагиров М.А., Газарян Г.А. Прогностическое значение хронической болезни почек у больных с острым коронарным синдромом. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017;6(2):132–9]. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-132-139
21. Singh M, Rihal CS, Roger VL, Lennon RJ, Spertus J, Jahangir A et al. Comorbid conditions and outcomes after percutaneous coronary intervention. Heart. 2008;94(11):1424–8. DOI: 10.1136/hrt.2007.126649
22. Potts J, Kwok CS, Ensor J, Rashid M, Kadam U, Kinnaird T et al. Temporal Changes in Co-Morbidity Burden in Patients Having Percutaneous Coronary Intervention and Impact on Prognosis. The American Journal of Cardiology. 2018;122(5):712–22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.05.003
23. Soeiro A de M, Silva PGM de B e, Roque EA de C, Bossa AS, Biselli B, Leal T de CAT et al. Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(5):648–53. DOI: 10.5935/abc.20180166
24. Ubrich R, Barthel P, Haller B, Hnatkova K, Huster KM, Steger A et al. Sex differences in long-term mortality among acute myocardial infarction patients: Results from the ISAR-RISK and ART studies. PLOS ONE. 2017;12(10):e0186783. DOI: 10.1371/journal.pone.0186783
25. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. JAMA Internal Medicine. 2018;178(5):632–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0514
26. Guo Y, Yin F, Fan C, Wang Z. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2018;97(30):e11644. DOI: 10.1097/MD.00000000000011644
27. Malik AH, Shetty S, Malik S, Aronow W. Sex differences in outcomes and revascularization strategies in STEMI: a propensity matched analysis of contemporary data. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(11):1223. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)31850-7
28. Kanic V, Vollrath M, Naji FH, Sinkovic A. Gender Related Survival Differences in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary PCI. International Journal of Medical Sciences. 2016;13(6):440–4. DOI: 10.7150/ijms.15214
29. Kim H-L, Jang J-S, Kim M-A, Seo J-B, Chung W-Y, Kim S-H et al. Gender differences of in-hospital outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. Medicine. 2019;98(20):e15557. DOI: 10.1097/MD.00000000000015557
30. de-Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, Baeza-Román A, Amorós-Verdú C, Fernández-Lozano JA, the ARIAM-SEMICYUC group. GRACE Score Validation in Predicting Hospital Mortality: Analysis of the Role of Sex. Journal of Women’s Health. 2017;26(5):420–S. DOI: 10.1089/jwh.2016.5940
31. Gong IY, Goodman SG, Brieger D, Gale CP, Chew DP, Welsh RC et al. GRACE risk score: Sex-based validity of in-hospital mortality prediction in Canadian patients with acute coronary syndrome. International Journal of Cardiology. 2017;244:24–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.055
32. Erickson SR, Cole E, Kline-Rogers E, Eagle KA. The Addition of the Charlson Comorbidity Index to the GRACE Risk Prediction Index Improves Prediction of Outcomes in Acute Coronary Syndrome. Population Health Management. 2014;17(1):54–9. DOI: 10.1089/pop.2012.0117
33. Hautamäki M, Lyytikäinen L-P, Mahdiani S, Eskola M, Lehtimäki T, Nikus K et al. The association between charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome – the MADDEC study. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2020;54(3):146–52. DOI: 10.1080/14017431.2019.1693615

Чернина В. Ю.¹, Писов М. Е.², Беляев М. Г.², Бекк И. В.³, Замятина К. А.⁴, Корб Т. А.¹,
Алешина О. О.¹, Щукина Е. А.⁵, Соловьёв А. В.⁶, Скворцов Р. А.³, Филатова Д. А.⁷,
Ситдииков Д. И.⁸, Чеснокова А. О.⁸, Морозов С. П.¹, Гомболевский В. А.¹

¹ ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий»
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

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

⁸ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Волюметрия эпикардальной жировой ткани: сравнение полуавтоматического измерения и алгоритма машинного обучения

Цель	Сравнить результаты оценки объемов эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), полученные с помощью полуавтоматического, выполненного врачами, и автоматического анализов, с помощью алгоритма машинного обучения по данным низкодозной (НДКТ) и стандартной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.
Материал и методы	В аналитическое ретроспективное поперечное исследование из базы данных единого радиологического информационного сервиса (ЕРИС) методом случайной выборки включены 100 пациентов, которым были проведены НДКТ органов грудной клетки в рамках проекта «Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки как скрининговый метод диагностики рака легкого и других заболеваний органов грудной клетки» (n=50) и КТ органов грудной клетки по стандартному протоколу (n=50) в амбулаторно-поликлиническом звене г. Москвы. Каждое исследование было оценено двумя рентгенологами на рабочей станции Syngo. via VB20. Кроме того, каждое исследование было оценено с помощью разработанного алгоритма машинного обучения, позволяющего проводить оценку объема ЭЖТ полностью автоматически.
Результаты	При сравнении объемов ЭЖТ по данным НДКТ и КТ органов грудной клетки получена высокая сопоставимость результатов как по данным экспертного полуавтоматического анализа (коэффициент корреляции более 98%), так и между экспертной разметкой и алгоритмом машинного обучения (коэффициент корреляции более 95%). Время выполнения сегментации и волюметрии одного исследования алгоритмом машинного обучения составляет не более 40 с, что в 30 раз быстрее количественного анализа, выполняемого экспертом, и потенциально облегчает количественное определение объема ЭЖТ в клинических условиях.
Заключение	Предлагаемый метод автоматической волюметрии поможет ускорить анализ ЭЖТ для прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца.
Ключевые слова	Эпикардальная жировая ткань; компьютерная томография; волюметрия; алгоритм машинного обучения; низкодозная компьютерная томография
Для цитирования	Chernina V. Y., Pisov M. E., Belyaev M. G., Bekk I. V., Zamyatina K. A., Korb T. A. et al. Epicardial fat Tissue Volumetry: Comparison of Semi-Automatic Measurement and the Machine Learning Algorithm. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(9):46–54. [Russian: Чернина В. Ю., Писов М. Е., Беляев М. Г., Бекк И. В., Замятина К. А., Корб Т. А. и др. Волюметрия эпикардальной жировой ткани: сравнение полуавтоматического измерения и алгоритма машинного обучения. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):46–54].
Автор для переписки	Чернина Валерия Юрьевна. E-mail: chernina909@gmail.com

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда и является гормонально активной тканью [1]. Кро-

ме преадипоцитов и адипоцитов ЭЖТ содержит стромо-вакулярные, иммунные клетки и макрофаги [2], которые способны секретировать провоспалительные цитокины,

такие как альфа-фактор некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкин (ИЛ) 1-бета, ИЛ-6 и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), что может приводить к развитию воспалительной реакции, пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, атерогенезу и дестабилизации атеросклеротической бляшки [3, 4]. По данным ряда исследований, в том числе крупного многонационального рандомизированного исследования по атеросклерозу MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), объем ЭЖТ является независимым предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5–9].

Наибольший интерес вызывает возможность оценки этого предиктора на доклиническом этапе ИБС. ЭЖТ может быть оценена по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). ЭхоКГ не является оптимальным методом количественной оценки ЭЖТ из-за низкой воспроизводимости, особенно в пределах плохого акустического окна и неравномерного распределения жировой ткани вокруг сердца [10]. МРТ сердца – достаточно дорогостоящее и трудоемкое исследование, что исключает его использование в качестве скринингового метода [11].

Объем ЭЖТ с высокой точностью может быть измерен с помощью КТ (ручной, полуавтоматической и автоматической методиками) [12–15]. Ручная и полуавтоматическая методики достаточно трудоемки и времязатратны, что препятствует их внедрению в повседневную практику.

С 2017 г. в Москве реализуется пилотный проект, использующий низкодозную компьютерную томографию (НДКТ) органов грудной клетки для скрининга рака легкого. В целях реализации скрининга разработаны уникальные протоколы, позволяющие выполнить качественную КТ органов грудной клетки для выявления очагов в легких с лучевой нагрузкой менее 1 мЗв [16]. Оценка объемов ЭЖТ, по данным НДКТ, используемой в скрининговом проекте, может позволить выявить бессимптомных пациентов [17].

Цель

Цель исследования: сравнить результаты оценки объемов ЭЖТ, полученные с помощью полуавтоматического, выполненного врачами, и автоматического с помощью алгоритма машинного обучения анализов по данным НДКТ и стандартной КТ органов грудной клетки.

Материал и методы

Данное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Независимый этический комитет одобрил протокол данного ретроспективного исследования, было принято решение об отсутствии необходимости наличия информированного согласия субъектов (или их опекунов).

С января 2019 г. по май 2019 г. в данное аналитическое ретроспективное поперечное исследование из базы данных единого радиологического информационного сервиса (ЕРИС) методом случайной выборки были включены 100 пациентов, из них 47 мужчин и 53 женщины (средний возраст составил $60,7 \pm 9,4$ года), которым были проведены НДКТ органов грудной клетки в рамках проекта «Низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки как скрининговый метод диагностики рака легкого и других заболеваний органов грудной клетки» ($n=50$) и КТ органов грудной клетки по стандартному протоколу ($n=50$) в амбулаторно-поликлиническом звене г. Москвы. В настоящее исследование были включены пациенты, удовлетворяющие одновременно следующим критериям: возраст от 50 лет до 75 лет; курящие более 20 пачка/лет; без симптомов новообразования и соответствующих жалоб (кроме симптомов, связанных с курением: кашель, мокрота, одышка). Из исследования исключались пациенты по любому из критериев: состоящие на учете у онколога по поводу новообразований легких; с момента последней КТ органов грудной клетки прошло менее 1 года; отказ от курения более 10 лет назад; период после выздоровления от заболеваний дыхательных путей менее 1 мес; наличие на момент исследования любого из следующих симптомов: боли в области грудной клетки, температура тела более $37,5^\circ\text{C}$, кровохарканье или розовая мокрота, необъяснимое похудение за последний месяц и более, осиплость голоса.

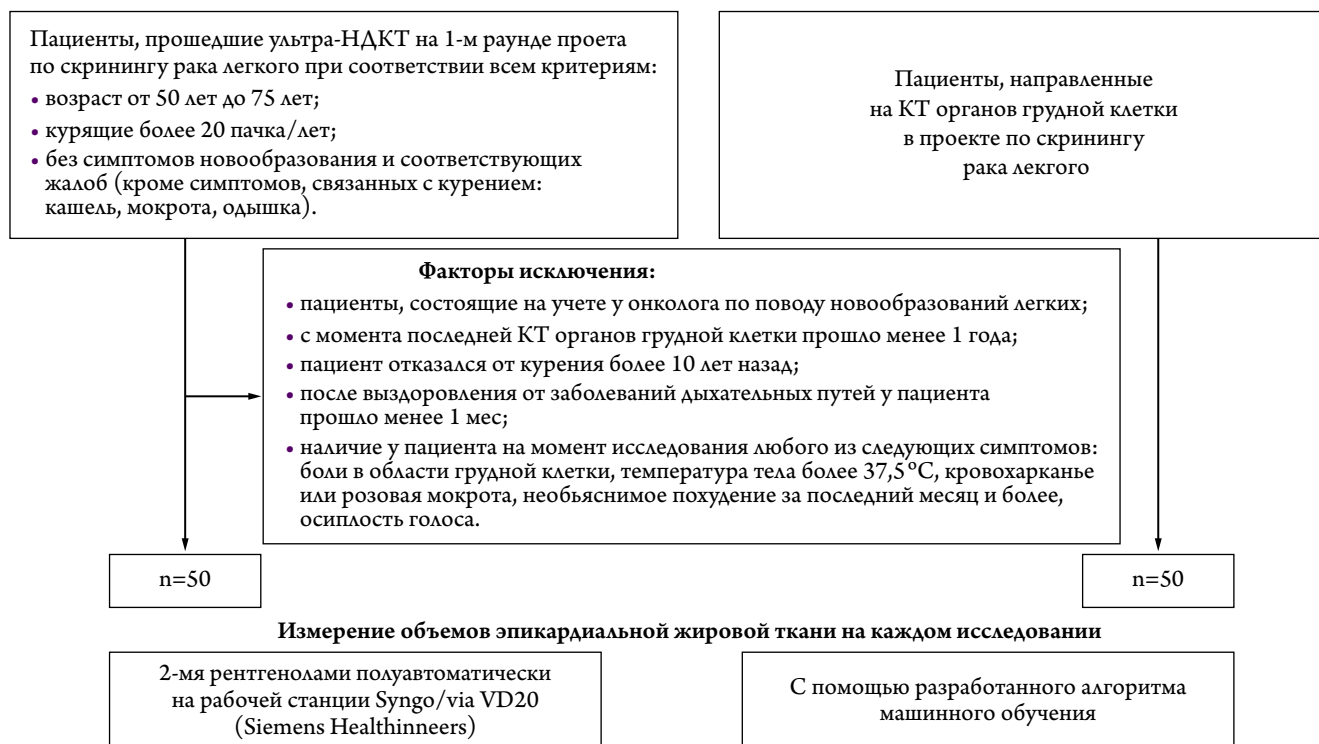
Каждое исследование было оценено двумя рентгенологами, а также с помощью разработанного алгоритма машинного обучения, позволяющего проводить оценку объема ЭЖТ полностью автоматически (рис. 1).

НДКТ органов грудной клетки была выполнена на компьютерных томографах Toshiba Aquilion 64 по специально разработанным низкодозным протоколам для разных весовых категорий пациентов (до 69 кг, от 70 до 89 кг, более 90 кг): напряжение на трубке 135 кВ, сила тока на трубке от 15 до 25 мА (в зависимости от массы тела), скорость ротации трубки (Time rotation) 0,50 с, питч 1.484, толщина среза 1 мм. Все исследования были проведены с дозой лучевой нагрузки до 1 мЗв.

КТ органов грудной клетки была проведена на компьютерных томографах Toshiba Aquilion 64 по стандартному протоколу: напряжение на трубке 120 кВ, сила тока на трубке 50 мА, скорость ротации трубки (Time rotation) 0,50 с, питч 0,938, толщина среза 1 мм.

С помощью рабочей станции Syngo. via VB20 на каждом исследовании контур перикарда был размечен вручную. Объем ЭЖТ подсчитывался автоматически, учитывались все воксели внутри контура перикарда в границах плотности от -190 HU до -50 HU. Каждое исследование было оценено двумя рентгенологами с опытом работы

Рисунок 1. Дизайн настоящего исследования с указанием критериев включения и исключения



НДКТ — низкодозная компьютерная томография; КТ — компьютерная томография.

более 2 лет. Рентгенологи не видели результатов разметки друг друга.

Каждое исследование было оценено с помощью разработанного алгоритма машинного обучения, позволяющего проводить оценку объема ЭЖТ полностью автоматически.

Статистический анализ

При проведении статистического анализа были использованы методы описательной статистики. Для сравнения показателей объема, полученных разными методами, использован парный t-тест, а также проведен корреляционный анализ с указанием коэффициента корреляции Пирсона и значения r для этого коэффициента. При сравнении разницы показателей объемов, полученных разными методами, при КТ и НДКТ был использован t-тест. Для оценки взаимосвязи между различными факторами и разницей объемов, полученных разными врачами, был использован регрессионный анализ. При проведении статистического анализа использовался двусторонний уровень статистической значимости 0,05. Анализ выполнен с использованием программы Stata14.

Результаты

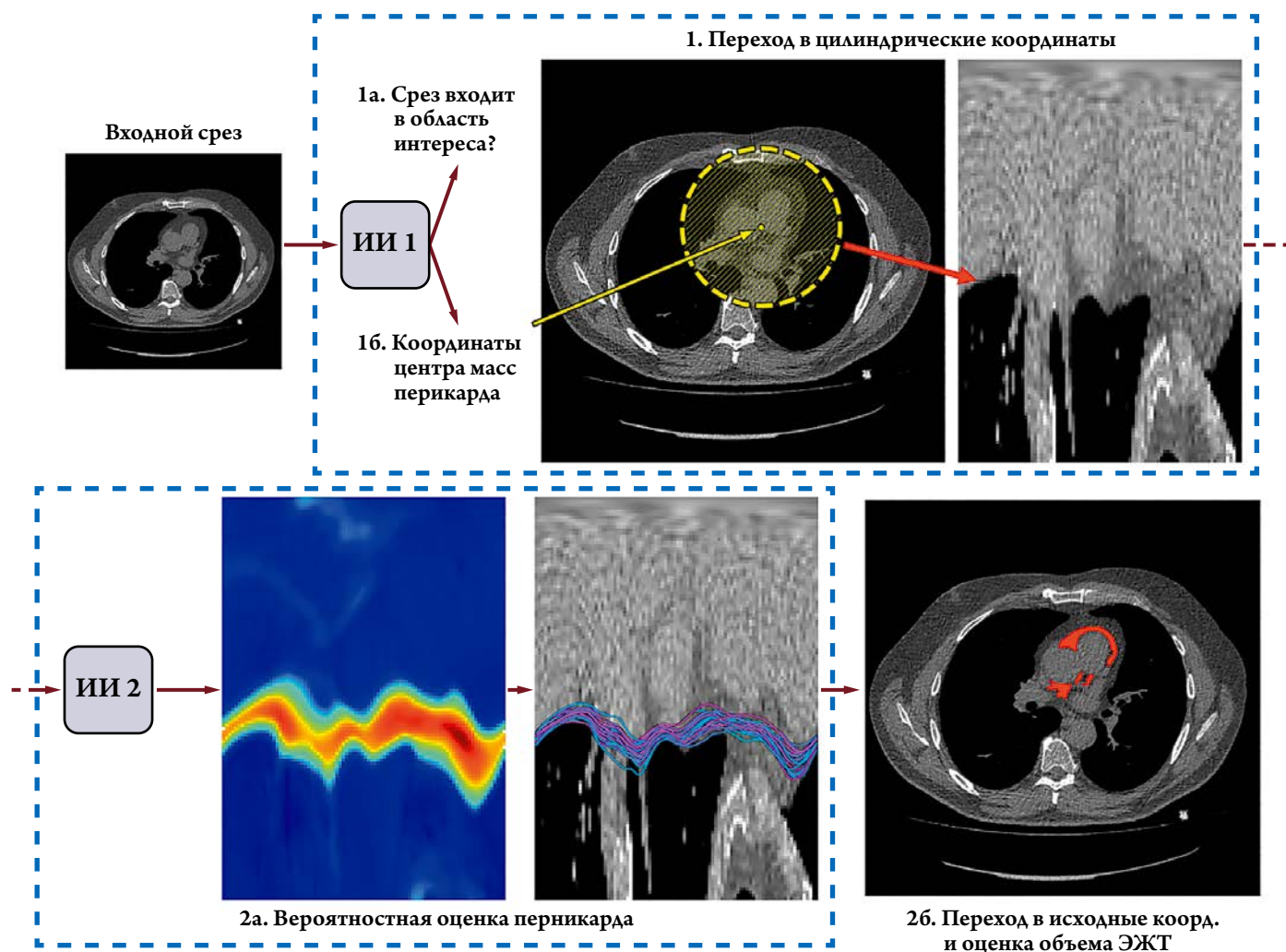
Алгоритм машинного обучения

Модель разработки алгоритма машинного обучения для автоматической оценки объема ЭЖТ представлена на рис. 2.

При оценке объема ЭЖТ выполнялись следующие шаги: локализация срезов, находящихся в требуемых анатомических пределах, и оценка центральной точки контура перикарда для каждой из них (1а), переход в цилиндрические координаты (1б), построение кривой перикарда в цилиндрических координатах (2а); переход в исходные координаты и оценка объема ЭЖТ с помощью найденного контура перикарда (2б).

Обучение алгоритму проводилось на 352 исследованиях НДКТ органов грудной клетки, и 97 – при КТ органов грудной клетки. На каждом исследовании двумя рентгенологами предварительно были размечены контуры перикарда, третий врач-эксперт уточнял контур в случае значительного разногласия между рентгенологами. Затем была проведена валидация алгоритма на 88 НДКТ органов грудной клетки и 25 КТ органов грудной клетки. Процесс создания алгоритма машинного обучения состоял из двух основных шагов. При обучении первого из них на каждом аксиальном срезе изображения решалась задача оценки того, входит ли выбранный срез в область интереса, начиная от уровня отхождения правой легочной артерии от легочного ствола и заканчивая диафрагмой, и поиска геометрического центра контура перикарда на допустимых срезах. Общая архитектура метода основана на трехмерной сверточной сети [18] и аналогична работе М. Pisov и соавт. по опреде-

Рисунок 2. Модель разработки алгоритма машинного обучения для автоматической оценки объема ЭЖТ



Желтая стрелка показывает оцененный центр масс перикарда на срезе КТ органов грудной клетки. Красная стрелка показывает переход заштрихованного круга в цилиндрическую систему координат. Объяснения этапов в тексте. ИИ – искусственный интеллект; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань.

лению смещения срединной линии головного мозга [19]. При втором шаге алгоритма найденные центры используются для перехода в цилиндрические координаты, что уже использовалось ранее в работе F. Commandeur и соавт. [20]. Вторая сверточная сеть также основана на подходе, который использовался для определения смещения срединной линии головного мозга [19], однако искомая кривая перикарда в настоящем исследовании определена на всем изображении, и стандартный второй выход сети не используется. Важно отметить, что используемый в нашем исследовании метод гарантирует непрерывность контура перикарда.

Сравнение согласованности между оценками врачей

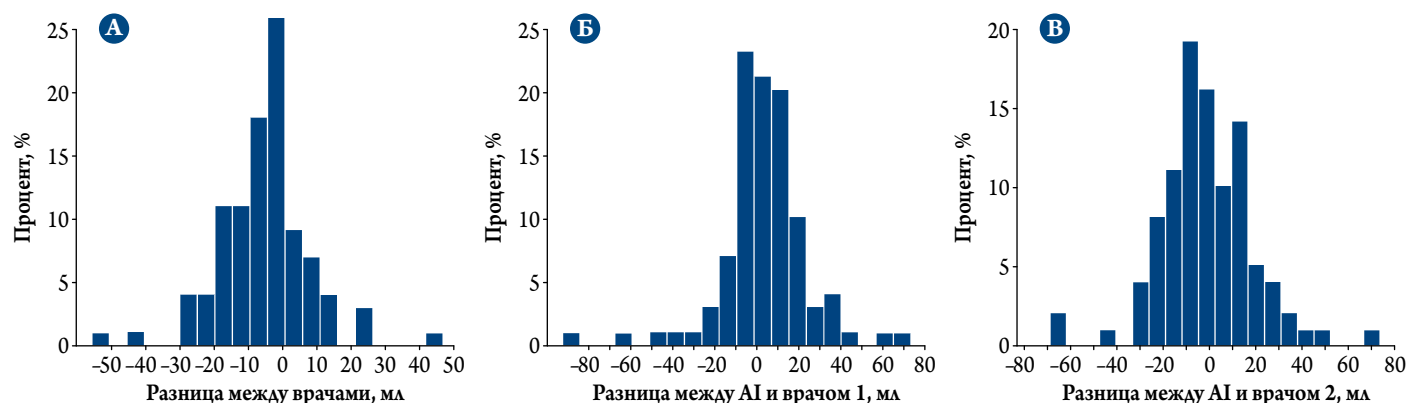
Коэффициент корреляции между оценками объемов ЭЖТ рентгенологами (врач № 1 и врач № 2) составил 98,4% ($p < 0,0001$) (табл. 1). Различия в объемах в среднем не превышали 8 мл, или 5%.

Таблица 1. Сравнение объемов (мл) эпикардальной жировой ткани, измеренных двумя врачами

Параметр	Врач № 1	Врач № 2	Разница между оценками врача № 1 и врача № 2
Число исследований	100	100	100
Среднее	150,07	144,99	-5,07
SD	74,74	71,73	13,43
95% ДИ	(от 135,24 до 164,90)	(от 130,76 до 159,22)	(от -7,74 до -2,41)
Min	34,32	40,94	-55,41
Max	354,98	345,99	47,00
Med	133,11	128,96	-4,22
p (парный t-тест)	–	–	0,0003

ДИ – доверительный интервал; SD (standard deviation) – стандартное отклонение.

Рисунок 3. Оценка разницы в измерении объемов эпикардиальной жировой ткани между алгоритмом машинного обучения и врачами № 1 и № 2



А – по данным полуавтоматического измерения между врачами № 1 и № 2; Б – между алгоритмом машинного обучения и полуавтоматическим измерением врачом № 1; В – между алгоритмом машинного обучения и полуавтоматическим измерением врачом № 2. AI (artificial intelligence) – алгоритм машинного обучения.

Сравнение согласованности между измерениями врачей и алгоритмом машинного обучения

Коэффициент корреляции объемов ЭЖТ между алгоритмом и врачом № 1 составил 95,8%. Коэффициент корреляции объемов ЭЖТ между алгоритмом и врачом № 2 также составил 95,8%. Различия в объеме ЭЖТ как в сравнении с врачом № 1, так и в сравнении с врачом № 2 не превышали в среднем 8 мл.

Отдельно по данным НДКТ коэффициент корреляции между алгоритмом и врачом №1 составил 94,2% ($p < 0,0001$), коэффициент корреляции между алгоритмом и врачом № 2 – 95,0% ($p < 0,0001$). По данным КТ, ко-

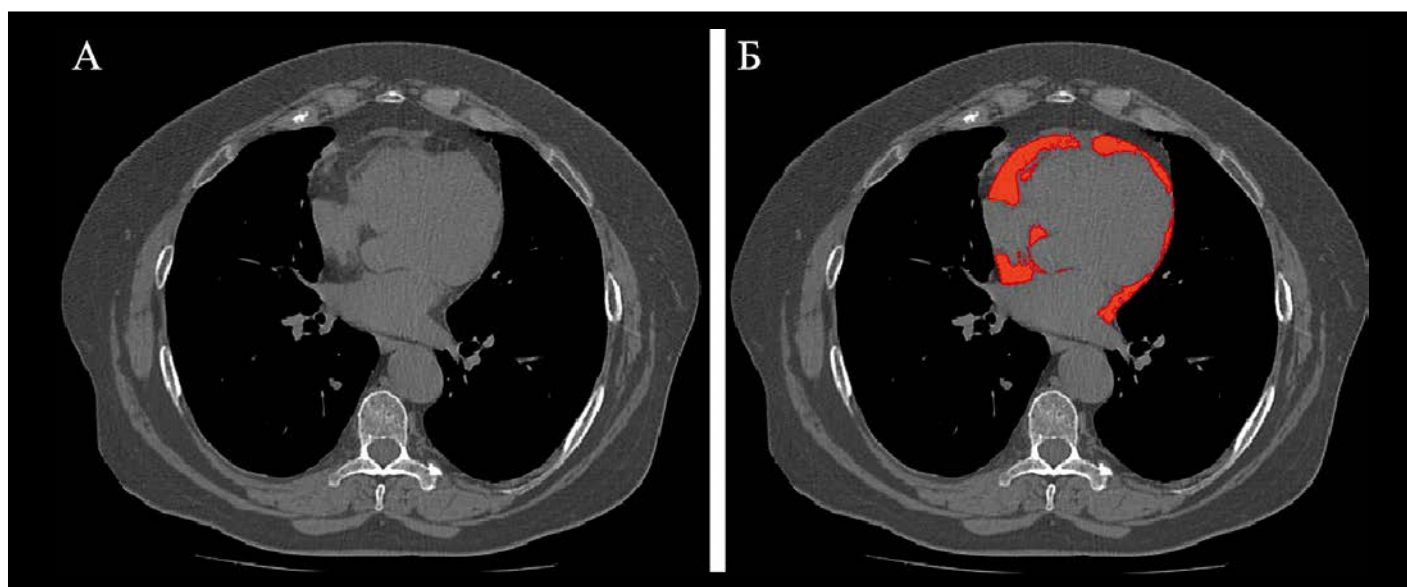
эффициент корреляции между алгоритмом и врачом № 1 равен 97,0% ($p < 0,0001$), коэффициент корреляции между алгоритмом и врачом № 2 – 95,8% ($p < 0,0001$).

Данные по оценке разницы в измерении объемов ЭЖТ с использованием алгоритма представлены на рис. 3.

Примеры автоматической разметки ЭЖТ с помощью алгоритма машинного обучения по данным КТ органов грудной клетки представлены на рис. 4, по данным НДКТ органов грудной клетки – на рис. 5.

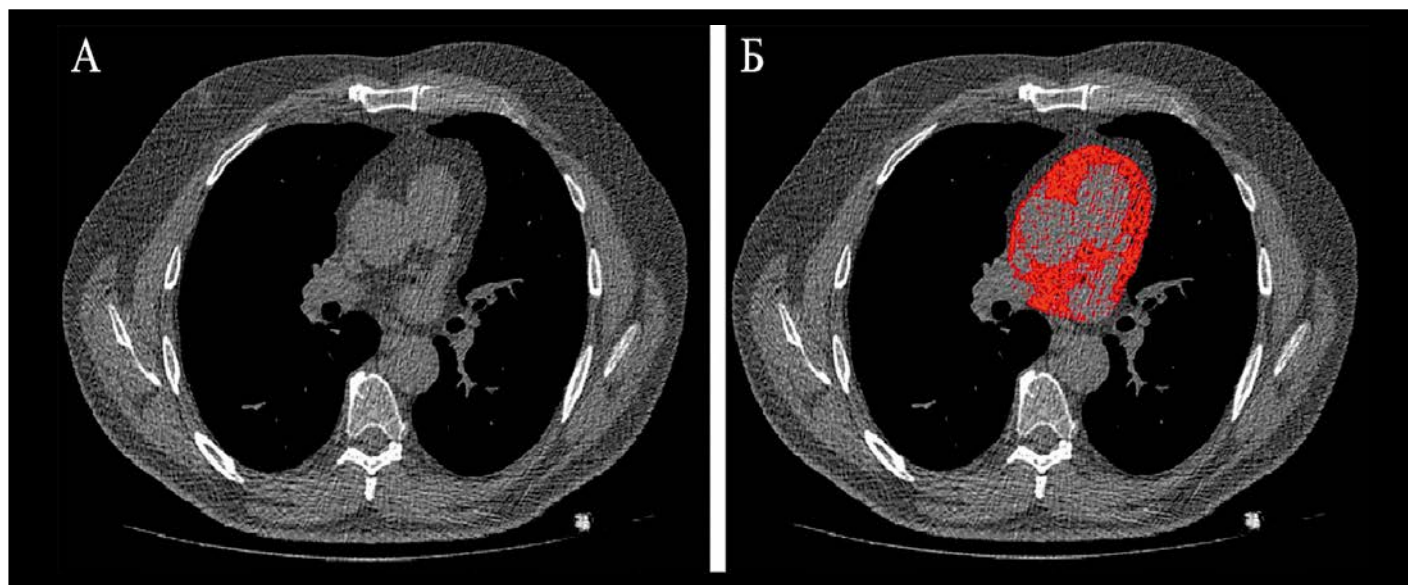
Результаты сравнения разницы в объемах эпикардиальной жировой ткани, полученные разными способами, между исследованиями КТ и НДКТ представлены в табл. 2.

Рисунок 4. Пример автоматической разметки эпикардиальной жировой ткани с помощью алгоритма машинного обучения по данным КТ органов грудной клетки



А – аксиальный срез компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки; Б – автоматическая разметка эпикардиальной жировой ткани на том же аксиальном срезе КТ органов грудной клетки (выделено красным цветом).

Рисунок 5. Пример автоматической разметки эпикардиальной жировой ткани с помощью алгоритма машинного обучения по данным НККТ органов грудной клетки



А – аксиальный срез низкодозовой компьютерной томографии (НККТ) органов грудной клетки; Б – автоматическая разметка эпикардиальной жировой ткани на том же аксиальном срезе НККТ органов грудной клетки (выделено красным цветом).

Таблица 2. Результаты сравнения разницы в объемах эпикардиальной жировой ткани, полученные разными способами, между исследованиями КТ и НККТ

Сравнение	Разница (95% ДИ)	p (t-тест)	Коэффициент корреляции		
			общее по данным КТ и НККТ	по данным КТ	по данным НККТ
Между измерениями врачей	1,27 (от -4,08 до 6,62)	0,639	0,984	0,987	0,979
Между алгоритмом и измерениями врача № 1	8,53 (от 0,37 до 16,70)	0,0407	0,958	0,970	0,942
Между алгоритмом и измерениями врача № 2	9,08 (от 1,07 до 17,09)	0,0268	0,958	0,958	0,950

НККТ – низкодозовая компьютерная томография; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Параметры многофакторной регрессионной модели для различий в показателях объема эпикардиальной жировой ткани, полученных двумя врачами

Фактор модели	Коэффициент регрессии	p	95% ДИ
Уровень шума на 1 единицу STD	-0,008	0,855	(от -0,093 до 0,077)
Тип исследования (КТ = реф.)	-1,58	0,641	(от -8,31 до 5,14)
Возраст, на 1 год	-0,19	0,213	(от -0,48 до 10,8)
Пол (жен = реф.)	-3,56	0,195	(от -8,97 до 1,85)
Свободный коэффициент	9,33	0,353	(от -10,5 до 29,16)

ДИ – доверительный интервал; STD (standard deviation) – среднеквадратичное отклонение.

Оценка влияния уровня шума на согласованность между измерениями врачей

При анализе влияния уровня шума на изображениях на согласованность между измерениями врачей было выявлено, что коэффициент регрессии близок к 0 и не является статистически значимым ($p=0,855$; табл. 3).

Время оценки объема эпикардиальной жировой ткани

Врач выполнял разметку и оценку объема ЭЖТ одного исследования НККТ за 17 ± 3 мин. Для волюметрии ЭЖТ одного исследования КТ полуавтоматическим методом врачу было необходимо 14 ± 3 мин.

Время выполнения сегментации и волюметрии одного исследования (НККТ или КТ) с помощью алгоритма машинного обучения составило 38 ± 2 с.

Обсуждение

При сравнении объемов ЭЖТ, по данным НККТ и КТ органов грудной клетки, получена высокая согласованность результатов как по данным экспертного полуавтоматического анализа, так и между экспертной разметкой и алгоритмом машинного обучения.

В основе алгоритма для оценки ЭЖТ лежат методы машинного обучения с учителем. Неотъемлемой частью та-

ких подходов является обучающая выборка, состоящая из пар «входные данные – выходные данные». Обучение заключается в автоматическом поиске такой математической формулы (иногда крайне сложной, с миллионами параметров), которая позволила бы построить оценку выходных данных по заданным входным [21]. Подобные подходы развивались на протяжении полувека, но в основном предназначались для обработки простых входных данных (например, нескольких количественных показателей). В течение последнего десятилетия произошел прорыв в области автоматического анализа изображений благодаря развитию методов на основе глубоких сверточных сетей. Ключевая идея состоит в иерархическом поиске таких численных характеристик, извлеченных из изображения, которые позволяют наиболее качественным образом построить оценку выходных данных [22]. Специализированные методы на основе сверточных сетей получили развитие и в области анализа медицинских изображений, в первую очередь в задачах стратификации пациентов по группам и определения контуров патологических очагов [23]. Сверточные сети могут быть использованы и для создания алгоритма автоматической оценки объема ЭЖТ. В этом случае при обучении в качестве входных данных будут использоваться изображения, полученные при КТ или НДКТ, а в качестве выходных – набор контуров перикарда на аксиальных срезах.

Время автоматического выполнения сегментации и волюметрии одного исследования составляет не более 40 с, что в 30 раз быстрее количественного анализа, выполняемого экспертом, и потенциально облегчает количественное определение объема ЭЖТ в клинических условиях.

В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий между объемами, полученными врачами и с помощью алгоритма. Однако стоит отметить, что прогнозирование для изображений, полученных при НДКТ, было статистически значимо точнее, чем при КТ. Это связано с тем, что первоначально алгоритм был создан на выборке, состоящей преимущественно из данных НДКТ (78% исследований НДКТ и 22% КТ органов грудной клетки).

По результатам ряда исследований, в том числе систематического обзора, пороговый объем ЭЖТ составил 125 мл [8, 9, 24]. По данным мировой литературы, волюметрия ЭЖТ по данным НДКТ органов грудной клетки ранее не проводилась. В 2018 г. F. Commandeur и соавт. [14] представили алгоритм, позволяющий оценивать объем ЭЖТ по данным бесконтрастной КТ с синхронизацией с электрокардиограммой – ЭКГ (convolutional neural network, ConvNet). Оценка точности модели проводилась по данным бесконтрастных КТ, синхронизированных с ЭКГ, у 250 пациентов. Коэффициент корреляции между оценками экспертов составил 0,97, а между оценками эксперта и алгоритмом – 0,98. Данные резуль-

таты сопоставимы с результатами нашего исследования. Кроме того, предлагаемый нами алгоритм позволяет с высокой точностью оценить объем ЭЖТ по данным НДКТ без синхронизации с ЭКГ, что позволяет предложить его к использованию в скрининге рака легкого.

Все исследования НДКТ были проведены с дозой лучевой нагрузки менее 1 мЗв, что соответствует критериям для профилактических рентгеновских исследований взрослого населения (СанПиН 2.6.1.1192–03), а также рекомендациям Европейского консорциума по скринингу рака легкого от 2020 г. [25]. Из-за порогового значения дозы лучевой нагрузки изображения НДКТ органов грудной клетки имеют больший уровень шума, чем стандартные изображения КТ. Это могло повлиять на качество ручной разметки перикарда врачами по данным НДКТ, а значит, и на итоговые значения объемов ЭЖТ. Однако в настоящем исследовании было доказано отсутствие взаимосвязи между результатами измерения объемов ЭЖТ врачами и уровнем шума на изображениях.

В другом недавнем исследовании была выявлена тесная корреляция между объемами ЭЖТ по данным КТ-коронарографии и КТ без синхронизации с ЭКГ ($r=0,948$; $p<0,001$) [26]. Остается открытым вопрос о сопоставимости объемов ЭЖТ по данным НДКТ и КТ-коронарографии. Работа в этом направлении будет продолжена.

Ограничения исследования

Сопоставление экспертной и машинной разметки было проведено на относительно небольшой выборке. В дальнейшем мы планируем оценку алгоритма машинного обучения на значительно большем объеме данных. Исследования ультра-НДКТ имеют уровень шума выше, чем стандартные КТ органов грудной клетки, поэтому разработанный алгоритм при оценке объема учитывает дополнительные пиксели. Следующим этапом планируется решение этого вопроса.

Заключение

Полученные в результате исследования данные о сопоставимости объемов эпикардальной жировой ткани, измеренных полуавтоматическим и автоматическим методами, позволяют предположить, что разработанный алгоритм машинного обучения поможет ускорить анализ висцерального жира сердца и улучшить стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений без дополнительного облучения пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, в том числе связанного с финансированием работы на любом из этапов.

Статья поступила 15.03.20



ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН_нФВ^{1, #}

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: ДАПАГЛИФЛОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА, взрослые пациенты 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 сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глуканогоподобного полипептида-1 (ГПП-1) экстендидом пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратом 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. ПОСЛЕДСТВИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: 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. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности; 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 И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. **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 сульфонилмочевины (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 сульфонилмочевины), 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 дозу метформина следует увеличить. СД 2 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.** Крайний обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД 2 более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2560 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД 2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозином составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД 2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина 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 одна из них не зависела 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 (гайгана Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто — диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2). 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 — неустойчивость. 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

ХСН_нФВ — 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 дапаглифлозина 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 JJV 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, Ч/й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «МО». Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

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

AstraZeneca

1. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epicardial fat: a striker or a spare? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(3):287–91. [Russian: Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):287–91]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291
2. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. Nature Reviews Endocrinology. 2015;11(6):363–71. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58
3. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. Cardiovascular Research. 2008;79(2):279–86. DOI: 10.1093/cvr/cvn115
4. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. Heart Failure Reviews. 2017;22(6):889–902. DOI: 10.1007/s10741-017-9644-1
5. Ding J, Hsu F-C, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). The American Journal of Clinical Nutrition. 2009;90(3):499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358
6. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(10):921–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.027
7. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K et al. Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(13):1388–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
8. Forouzandeh F, Chang SM, Muhieddeen K, Zaid RR, Trevino AR, Xu J et al. Does Quantifying Epicardial and Intrathoracic Fat With Noncontrast Computed Tomography Improve Risk Stratification Beyond Calcium Scoring Alone? Circulation: Cardiovascular Imaging. 2013;6(1):58–66. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976316
9. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R et al. Pericardial Fat Burden on ECG-Gated Noncontrast CT in Asymptomatic Patients Who Subsequently Experience Adverse Cardiovascular Events. JACC: Cardiovascular Imaging. 2010;3(4):352–60. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.013
10. Kim BJ, Kang JG, Lee SH, Lee JY, Sung KC, Kim BS et al. Relationship of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Epicardial Fat Volume by Computed Tomography with Coronary Artery Calcification: Data from the CAESAR Study. Archives of Medical Research. 2017;48(4):352–9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.06.010
11. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W et al. Volumetric Assessment of Epicardial Adipose Tissue With Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. Obesity. 2007;15(4):870–8. DOI: 10.1038/oby.2007.591
12. Lim C, Ahn M-I, Jung JI, Beck KS. Simple quantification of paracardial and epicardial fat dimensions at low-dose chest CT: correlation with metabolic risk factors and usefulness in predicting metabolic syndrome. Japanese Journal of Radiology. 2018;36(9):528–36. DOI: 10.1007/s11604-018-0752-1
13. Miyazawa I, Ohkubo T, Kadowaki S, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadohata A et al. Change in Pericardial Fat Volume and Cardiovascular Risk Factors in a General Population of Japanese Men. Circulation Journal. 2018;82(10):2542–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0153
14. Commandeur F, Goeller M, Betancur J, Cadet S, Doris M, Chen X et al. Deep Learning for Quantification of Epicardial and Thoracic Adipose Tissue From Non-Contrast CT. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2018;37(8):1835–46. DOI: 10.1109/TMI.2018.2804799
15. Chernina V.Yu., Morozov S.P., Nizovtsova L.A., Blokhin I.A., Sitdikov D.I., Gombolevskiy V.A. The Role of Quantitative Assessment of Visceral Adipose Tissue of the Heart as a Predictor for Cardiovascular Events. Journal of radiology and nuclear medicine. 2020;100(6):387–94. [Russian: Чернина В.Ю., Морозов С.П., Низовцова Л.А., Блохин И.А., Ситдигов Д.И., Гомболевский В.А. Роль количественной оценки висцеральной жировой ткани сердца как предиктора развития сердечно-сосудистых событий. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019;100(6):387–94]. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-6-387-394
16. Morozov S.P., Kuzmina E.S., Vetsheva N.N., Gombolevskiy V.A., Lantukh Z.A., Polishuk N.S. et al. Moscow Screening: Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography. Problems of Social Hygiene Public Health and History of Medicine. 2019;27(S):630–6. [Russian: Морозов С.П., Кузьмина Е.С., Ветшева Н.Н., Гомболевский В.А., Лантух З.А., Полищук Н.С. и др. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(S):630–6]. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-630-636
17. Nikolaev A.E., Gombolevskiy V.A., Gonchar A.P., Shapiev A.N., Laypan A.Sh., Morozov S.P. Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography. Tuberculosis and lung diseases. 2018;96(11):60–7. [Russian: Николаев А.Е., Гомболевский В.А., Гончар А.П., Шапиев А.Н., Лайпан А.Ш., Морозов С.П. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозовой компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(11):60–7]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67
18. Milletari F, Navab N, Ahmadi S-A. V-Net: Fully Convolutional Neural Networks for Volumetric Medical Image Segmentation. 2016 Fourth International Conference on 3D Vision (3DV). P. 565–571. 2016. [DOI: 10.1109/3DV.2016.79]
19. Pisov M, Goncharov M, Kurochkina N, Morozov S, Gombolevskiy V, Chernina V et al. Correction to: Incorporating Task-Specific Structural Knowledge into CNNs for Brain Midline Shift Detection. Series Title: Lecture Notes in Computer Science. [DOI: 10.1007/978-3-030-33850-3_11]. In: Interpretability of Machine Intelligence in Medical Image Computing and Multimodal Learning for Clinical Decision Support ETH Zurich, Suzuki K, Reyes M, Syeda-Mahmood T, Glocker B, Wiest R, et al., editors -Cham: Springer International Publishing;2020.
20. Commandeur F, Goeller M, Razipour A, Cadet S, Hell MM, Kwicinski J et al. Fully Automated CT Quantification of Epicardial Adipose Tissue by Deep Learning: A Multicenter Study. Radiology: Artificial Intelligence. 2019;1(6):e190045. DOI: 10.1148/ryai.2019190045
21. Deo RC. Machine Learning in Medicine. Circulation. 2015;132(20):1920–30. DOI: 10.1161/CIRCULATION.115.001593
22. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015;521(7553):436–44. DOI: 10.1038/nature14539
23. Greenspan H, van Ginneken B, Summers RM. Guest Editorial Deep Learning in Medical Imaging: Overview and Future Promise of an Exciting New Technique. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2016;35(5):1153–9. DOI: 10.1109/TMI.2016.2553401
24. Spearman JV, Renker M, Schoepf UJ, Krazinski AW, Herbert TL, De Cecco CN et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. European Radiology. 2015;25(11):3372–81. DOI: 10.1007/s00330-015-3765-5
25. Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. European Radiology. 2020;30(6):3277–94. DOI: 10.1007/s00330-020-06727-7
26. Nagayama Y, Nakamura N, Itatani R, Oda S, Kusunoki S, Takahashi H et al. Epicardial fat volume measured on nongated chest CT is a predictor of coronary artery disease. European Radiology. 2019;29(7):3638–46. DOI: 10.1007/s00330-019-06079-x

Селиверстова Д. В.¹, Якушин С. С.²¹ ГБУЗ РО «Городская клиническая больница № 5», Рязань, Россия² ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

ИНФАРКТ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПРОГНОЗ

Цель	Изучение факторов риска (ФР), клинико-анамнестических особенностей течения и прогноза после инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST (ИМпST и ИМбпST) у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе.
Материал и методы	В исследование была включена 121 женщина в возрасте от 32 до 55 лет с диагнозом ИМ. Исследуемые были разделены на 2 группы: 1-я группа (исследуемая) – 60 женщин с сохраненной менструальной функцией (1А – ИМпST, n=38, возраст 48,3±5,7 года; 1Б – ИМбпST, n=22, возраст 49,0±4,8 года), 2-я группа (контрольная) – 61 женщина, находящаяся в постменопаузе (2А – ИМпST, n=43, возраст 49,05±4,9 года; 2Б – ИМбпST, n=18, возраст 49,9±3,5 года). Кроме анализа ФР и клинических особенностей, в каждой подгруппе через 1 год после выписки из стационара был сделан прогноз по следующим показателям: госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, реваскуляризации, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и МАСЕ (серьезные неблагоприятные кардиальные события), которые включали все перечисленные исходы.
Результаты	Самыми распространенными ФР во всех исследованных подгруппах были артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела и ожирение, отягощенная наследственность, курение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, у пациенток с ИМпST курение статистически значимо (p=0,04) чаще наблюдалось в группе с сохраненной менструальной функцией. Кроме того, прием пероральных контрацептивов встречался у 6 и 3 женщин репродуктивного возраста в подгруппах с ИМпST и ИМбпST соответственно. ИМпST более часто встречался в качестве дебюта ишемической болезни сердца – ИБС (46,7% случаев) по сравнению со подгруппой 2А (27,9%; p=0,003). Статистически значимо более частым осложнением ИМ у пациенток подгруппы 1А по сравнению с пациентками подгруппы 2А была ранняя постинфарктная стенокардия (p=0,02).
Заключение	У женщин в обеих группах с ИМпST и ИМбпST одинаково часто встречаются такие ФР, как АГ, избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, отягощенная наследственность, СД. Статистически значимо чаще встречалось курение у пациенток в подгруппе 1А. ИМпST как первое проявление ИБС встречался чаще у пациенток в подгруппе 1А. Годичный прогноз у женщин с ИМпST и ИМбпST сопоставим независимо от наличия или отсутствия менструальной функции.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; регулярная менструальная функция; постменопауза
Для цитирования	Seliverstova D.V., Yakushin S.S. Myocardial Infarction in Women of Reproductive age: Risk Factors, Clinical Picture, Prognosis. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(9):55–61. [Russian: Селиверстова Д. В., Якушин С. С. Инфаркт миокарда у женщин репродуктивного возраста: факторы риска, клиническая картина, прогноз. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):55–61].
Автор для переписки	Селиверстова Дарья Владимировна. E-mail: Seliverstova.daria@yandex.ru

Болезни системы кровообращения (БСК) служат основной причиной смерти взрослого населения в Российской Федерации (46,3% от общего числа смертельных исходов) [1, 2]. При рассмотрении структуры летальности от БСК в 2018 г. выявлено, что более половины случаев приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1]. Инфаркт миокарда (ИМ) у женщин имеет свои особенности и более неблагоприятный прогноз, чем у мужчин [3, 4]. В ряде работ имеются данные о факторах риска (ФР), клиническом течении и прогнозе у женщин с ИМ в зависимости от состояния репродуктивной функции [5–7]. L. Yihua и соавт. [5] при сравнении пациенток, находящихся в пре- и постменопаузе и страдающих ИБС, показали, что жен-

щины в пременопаузе чаще имели отягощенную по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) наследственность, а в постменопаузе чаще страдали артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), гиперлипидемией и имели более худший прогноз. В другой работе при сравнении результатов инструментальных исследований у женщин, перенесших ИМ, по данным коронарографии (КГ), у пациенток в постменопаузе по сравнению с пациентками в пременопаузе чаще диагностировался стеноз коронарных артерий >50% при Q-ИМ; по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и снижение фракции выброса, а также положительные пробы при проведении тредмил-теста [6]. Од-

нако в данной работе, как и в доступной нам литературе, мы не встретили оценку ФР, клинических особенностей и прогноза в зависимости от двух основных вариантов течения ИМ – с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST – ИМпST и ИМбпST. Тем не менее известно, что в последние годы смертность при ИМбпST неуклонно растет [8], а долгосрочный прогноз у данных пациентов варьирует в широком диапазоне [9, 10].

Цель

Целью данного исследования явилось изучение и сопоставление ФР, клинико-анамнестических особенностей течения и прогноза при ИМпST и ИМбпST у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе.

Материал и методы

В исследование, которое выполнялось с 2013 по 2017 гг. в соответствии с требованиями GCP (Надлежащая клиническая практика, 2006) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», была включена 121 женщина в возрасте от 32 до 55 лет. Пациентки находились на стационарном лечении в кардиологических отделениях г. Рязани с диагнозом ИМ, который устанавливался по результатам клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований.

Больные подразделялись на 2 группы: 1-я группа (исследуемая) – 60 женщин с сохраненной менструальной функцией, 2-я группа (контрольная) – 61 женщина, находящаяся в постменопаузе. Вторая группа подобрана методом копи-пара относительно 1-й группы.

Каждая из основных групп была разделена на подгруппы ИМпST и ИМбпST: 1А – 38 женщин (возраст $48,3 \pm 5,7$ года) с ИМпST и сохраненной менструальной функцией; 1Б – 22 женщины (возраст $49,0 \pm 4,8$ года) с ИМбпST и сохраненной менструальной функцией; 2А – 43 женщины ($49,1 \pm 4,9$ года), находящиеся в периоде постменопаузы, с ИМпST; 2Б – 18 женщин ($49,9 \pm 3,5$ года), находящихся в периоде постменопаузы, с ИМбпST.

Кроме анализа ФР и клинических особенностей в каждой подгруппе через 1 год после выписки из стационара у всех исследуемых пациентов оценивали прогноз по следующим конечным точкам: госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, реваскуляризации, а также смерть от ССЗ и МАСЕ (серьезные неблагоприятные кардиальные события), которая включала перечисленные исходы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica 10Rus и MS Excel 2007. При анализе результатов определяли основные статистические показатели: среднее арифметическое (М), ошибку

средней величины (m), стандартное отклонение (δ). В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, признаки описывали с помощью медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей: Ме [Q1; Q3]. Две несвязанные группы сравнивали при помощи критерия Манна–Уитни, более двух несвязанных групп – по критерию Краскела–Уоллиса. Для небольших выборок применяли поправку Йейтса или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для сравнения стандартизованных показателей использовали критерий хи-квадрат. Различия сравниваемых показателей принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе ФР и сопутствующих заболеваний (табл. 1) выявлено, что самыми распространенными ФР были: АГ, избыточная масса тела и ожирение, отягощенная наследственность, курение, СД 2-го типа. При этом обращало внимание отсутствие разницы по частоте ФР между больными ИМпST и ИМбпST, как с сохраненной менструальной функцией, так и в периоде постменопаузы. Однако у пациенток с ИМпST курение встречалось статистически значимо чаще в группе с сохраненной менструальной функцией.

Таблица 1. Факторы риска и сопутствующие заболевания у женщин с инфарктом миокарда

Показатель	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=61)	
	1А (n=38)	1Б (n=22)	2А (n=43)	2Б (n=18)
Артериальная гипертензия	30 (79,0%)	21 (95,5%)	35 (81,4%)	16 (88,9%)
Нормальная масса тела	8 (21,0%)	5 (22,7%)	6 (13,9%)	4 (22,2%)
Избыточная масса тела	12 (31,6%)	5 (22,7%)	18 (41,9%)	7 (38,9%)
Ожирение				
1-й степени	10 (26,3%)	5 (22,7%)	11 (25,6%)	5 (27,8%)
2-й степени	6 (15,8%)	5 (22,7%)	5 (11,6%)	2 (11,1%)
3-й степени	2 (5,3%)	2 (9,1%)	3 (7,0%)	0 (0,0%)
Всего с ожирением	18 (47,4%)	12 (54,6%)	19 (44,2%)	7 (38,9%)
Отягощенная наследственность	22 (57,9%)	13 (59,1%)	18 (41,9%)	5 (27,8%)
Курение	19 (50,0%)	9 (40,9%)	11 (25,6%)*	6 (33,3%)
Сахарный диабет 2-го типа	9 (23,7%)	5 (22,7%)	12 (27,9%)	3 (16,7%)
Диффузно-узловой зоб	2 (5,3%)	4 (18,2%)	12 (27,9%)**	3 (16,7%)
Аутоиммунный тиреоидит	1 (2,6%)	1 (4,6%)	3 (7,0%)	3 (16,7%)

Различия между 1А и 2А статистически значимы:

* – $p=0,04$; ** – $p=0,008$.

Таблица 2. Распространенность осложнений инфаркта миокарда в изучаемых группах

Показатель	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=61)	
	1А (n=38)	1Б (n=22)	2А (n=43)	2Б (n=18)
Рецидив ИМ	2 (5,3%)	0	0	0
РПС	21 (55,3%)*	6 (27,3%)	13 (30,2%)*	3 (16,7%)
НЖЭ и ЖЭ	9 (23,7%)	4 (18,2%)	7 (16,3%)	4 (22,2%)
ФП-ТП	2 (5,3%)	0	2 (4,7%)	0
ФЖ	2 (5,3%)	0	0	1 (5,6%)
ОСН	6 (15,8%)	1 (4,6%)	7 (16,3%)	1 (5,6%)
Нарушения проведения	5 (13,2%)	2 (9,1%)	5 (11,6%)	0
Аневризма ЛЖ	4 (10,5%)	0	3 (7,0%)	0
Летальный исход	2 (5,3%)	0	1 (2,3%)	1 (5,6%)

* $p=0,02$ – статистическая значимость различий между группами 1А и 2А; РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ФП-ТП – пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ОСН – острая сердечная недостаточность (II и IV функциональный класс по Killip); нарушения проведения – впервые возникшие полные блокады ножек пучков Гиса; преходящая блокада АВ-проводения II–III степени; преходящая блокада синоатриального узла.

Более 50% пациентов из обеих групп поступали в стационар в пределах 12 ч от начала болевого синдрома, разницы между подгруппами пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ при этом выявлено не было. Кроме того, следует подчеркнуть, что стенокардия напряжения в анамнезе отмечалась значимо реже (26,3%) у пациентов с ИМпСТ подгруппы 1А по сравнению с больными подгруппы 2А (60,5%; $p=0,003$) по сравнению с больными ИМбпСТ (54,6 и 50,0% в подгруппах 1Б и 2Б соответственно). Следует отметить более высокую частоту развития ИМпСТ в качестве дебюта ИБС (73,7% случаев) в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 2А (39,5%).

Из осложнений в обеих группах чаще всего встречалась ранняя постинфарктная стенокардия (табл. 2). При анализе частоты развития стенокардии между подгруппами выявлено, что она более характерна для пациентов с ИМпСТ, причем у женщин с сохраненной менструальной функцией встречается статистически значимо чаще, чем у женщин в постменопаузе ($p=0,02$).

При анализе биохимических показателей крови различий между подгруппами у женщин с сохраненной менструальной функцией и постменопаузой не выявлено (табл. 3); однако во всех подгруппах были изменения в липидном составе крови (повышен средний уровень об-

Таблица 3. Результаты биохимического анализа крови

Показатель	1-я группа (n=59)		2-я группа (n=61)	
	1А (n=37)	1Б (n=22)	2А (n=43)	2Б (n=18)
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,5; 6,1]	5,6 [5,0; 6,0]	5,4 [4,8; 6,1]	5,6 [4,4; 6,2]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,4]	2,1 [1,3; 2,5]	1,7 [1,3; 2,1]	1,6 [1,3; 2,7]
ЛНП, ммоль/л	3,5 [2,6; 4,3]	3,5 [2,9; 4,2]	3,1 [2,3; 4,2]	3,6 [2,8; 4,3]
ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	1,3 [0,8; 1,4]
Креатинин, мкмоль/л	83,0 [69,0; 94,0]	83,0 [75,0; 87,0]	78,0 [66,5; 86,0]	75,0 [64,0; 81,0]
Мочевина, ммоль/л	5,1 [4,2; 5,9]	5,2 [4,5; 6,3]	5,5 [4,2; 6,5]	4,7 [4,4; 6,3]
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,5; 7,2]	6,7 [5,5; 9,0]	6,5 [5,5; 9,3]	5,6 [5,2; 6,6]
ПТИ, %	90,0 [80,0; 90,0]	100,0 [90,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]
Фибриноген, г/л	3,7 [2,7; 5,0]	3,1 [2,4; 3,4]	3,1 [2,7; 3,8]	3,1 [3,0; 4,0]
АЧТВ, с	32,1 [28,7; 37,5]	27,8 [24,6; 30,9]	29,7 [27,2; 35,1]	32,0 [24,8; 41,0]

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 4. Данные ЭхоКТ

Показатель	1-я группа (n=56)		2-я группа (n=60)	
	1А (n=36)	1Б (n=20)	2А (n=43)	2Б (n=17)
АО, см	3,1 [2,9; 3,2]	3,3 [2,9; 3,4]	3,2 [3,0; 3,4]	3,2 [3,0; 3,4]
ЛП, см	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,7; 4,1]	3,9 [3,6; 4,2]	4,0 [3,5; 4,2]
КДР ЛЖ, см	5,4 [5,0; 5,7]	5,1 [5,0; 5,3]	5,2 [5,0; 5,4]	5,1 [5,0; 5,4]
КСР ЛЖ, см	3,8 [3,5; 4,2]	3,5 [3,2; 3,5]	3,7 [3,5; 4,0]	3,4 [3,1; 3,5]
ФВ ЛЖ, %	52,5 [48,5; 57,3]	61,5 [58,8; 65,0]	54,0 [50,5; 60,0]	64,0 [63,0; 65,0]
МЖП, см	1,0 [0,9; 1,2]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]
ЗСЛЖ, см	1,0 [0,9; 1,2]	1,2 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]
ПЖ, см	2,2 [2,0; 2,3]	2,2 [2,0; 2,3]	2,2 [2,0; 2,6]	2,2 [2,2; 2,4]

АО – аорта; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ПЖ – правый желудочек.

щего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности) и средний уровень глюкозы.

При ЭхоКГ в обеих группах выявлено увеличение левого предсердия и межжелудочковой перегородки (табл. 4).

КГ по стандартной методике была выполнена на 18 (47,4%) и 9 (40,9%) пациентам из 1-й группы, 19 (44,2%) и 10 (55,5%) из 2-й группы. Атеросклеротическое гемодинамически значимое поражение (стеноз более 70%) одного сосуда было выявлено соответственно у 66,7 и 55,6% женщин в подгруппах с сохраненной менструальной функцией по сравнению с женщинами в постменопаузе, у которых данное поражение было менее выраженным (36,8 и 30,0% соответственно). Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и эндопротезирование выполнено у 76,5 и 75,0% пациенток с сохраненной менструальной функцией и у 61,1 и 100,0% женщин в постменопаузе.

Фармакологическая реперфузия в группах с ИМпСТ применялась одинаково часто – у 42,1% женщин в 1-й группе и 37,2% женщин во 2-й группе, причем эффективность реперфузии была примерно одинаковой в обеих группах и составляла 75,0 и 68,8% соответственно.

С учетом летальности (умерли 4 пациентки: 2 – из 1-й группы с ИМпСТ и по 1 – из 2-й группы с ИМпСТ и ИМбпСТ), через год жизненный статус удалось установить у 107 (91,5%) пациенток, 10 (8,5%) женщин были потеряны для наблюдения. При оценке МАСЕ в виде госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, реваскуляризации, а также смерти от ССЗ было выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе; в частности, показатель МАСЕ отмечен у 34,6% пациенток, перенесших ИМпСТ, и у 15,4% пациенток после ИМбпСТ в 1-й группе и у 34,5 и 14,5% больных во 2-й группе соответственно. По количеству смертельных исходов от ССЗ также не установлено статистически значимых различий среди пациенток с сохраненной менструальной функцией (7,7%) и в постменопаузе (1,8%; $p=0,2$). Не было обнаружено разницы и по частоте госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, которая встречалась у 25,0% женщин из подгруппы 1А, у 5,8% из подгруппы 1Б, и соответственно у 23,6 и 9,1% женщин в подгруппах 2А и 2Б.

Обсуждение

При рассмотрении ФР у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе, перенесших ИМ, установлено, что традиционные ФР развития ИМ – АГ, ожирение, дислипидемия, отягощенная наследственность, СД – чаще всего и в одинаковой степени способствовали развитию заболевания и в нашем исследовании, что со-

поставимо с данными литературы [11, 12]. Статистически значимо чаще в подгруппе женщин с сохраненной менструальной функцией и ИМпСТ встречался такой ФР, как курение. Следует отметить, что курение оказывает наибольшее негативное влияние именно на женщин молодого возраста – относительный риск развития ИМ увеличивается у курящих женщин до 44 лет в 7,1 раза, а до 52 лет – до 2,6 раза [13]. Курение даже 1 сигареты в день женщиной с сохраненной менструальной функцией негативно влияет на функцию эндотелия сосудов и ускоряет развитие процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы [14]. С учетом данных об увеличении риска развития ССЗ при приеме пероральных контрацептивов в зависимости от длительности их приема [15], поколения препарата [16], а также наличие таких ФР, как курение, АГ, гиперлипидемия, СД и отягощенная наследственность [17, 18], можно считать, что перечисленные факторы способствовали увеличению риска развития ИМ у женщин с сохраненной менструальной функцией в нашем исследовании. Обращает внимание более чем в 2 раза чаще встречаемая патология щитовидной железы в группе женщин в постменопаузе, что можно объяснить большими инволюционными изменениями в этой группе и соответствует данным литературы об увеличении частоты тиреопатий с возрастом [19, 20]. Однако считать данные изменения дополнительным триггером в развитии ИМ в этой группе пациенток, по-видимому, преждевременно, учитывая очень невысокую частоту изменений уровня гормонов щитовидной железы (гипер- или гипофункция наблюдалась всего у 5,0% пациенток из 1-й группы и 8,2% из 2-й группы).

При анализе анамнеза и течения заболевания было выявлено, что часто первым проявлением ИБС у пациенток обеих групп был ИМпСТ, который в дальнейшем нередко осложнялся ранней постинфарктной стенокардией, особенно это оказалось выражено в группе женщин с сохраненной менструальной функцией. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы о том, что для молодых пациентов более характерен дебют ИБС в виде ИМ [11], а также более частое развитие осложнения в виде ранней постинфарктной стенокардии [21], что может объясняться отсутствием эффекта прекондиционирования и менее развитым коллатеральным кровообращением в коронарном русле у больных данной категории.

Результаты КГ показали, что более 50% исследуемых пациенток в подгруппах с ИМ и сохраненной менструальной функцией имели атеросклеротическое поражение одного сосуда, причем для пациенток в постменопаузе с ИМпСТ было более характерно многососудистое поражение, что сопоставимо с результатами двух других исследований у женщин трудоспособного возраста [21, 22]. В то же время более логичными выглядят результаты работы Н. Т. Гибрадзе и соавт. [6], в которой обнару-

Леркамен®

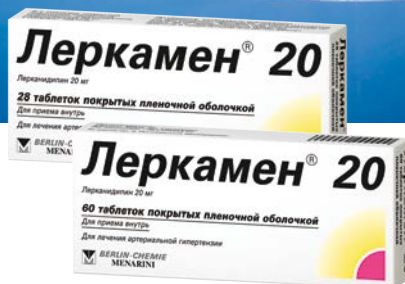
Лерканидипин

Леркамен® Дуо

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Леркамен® 10 и Леркамен® 20. Регистрационный номер: ЛСР-007057/09-301219 от 30.12.2019 г., ЛСР-006976/08-150120 от 15.01.2020 г. **МНН:** лерканидипин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** артериальная гипертензия II степени у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение одного месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение препарата Леркамен® с мощными ингибиторами СУР3А4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомидин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом и грейпфрутовым соком. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента СУР3А4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность; пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** внутрь по 10 мг 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг. Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через две недели после начала приема препарата. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями во время проведения контролируемых клинических исследований были следующие: головная боль, головокружение, периферические отеки, тахикардия, сердцебиение и «приливы крови» к лицу, которые встречались менее чем у 1% пациентов. Приблизительно у 1,8% пациентов, получавших лечение, наблюдались нежелательные реакции. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-301219 от 30.12.2019 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-150120 от 15.01.2020 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо: Регистрационный номер: ЛП №001184 МНН: лерканидипин + эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе – в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомидин), а также циклоспорином и грейпфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами СУР3А4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головноекружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса. Нарушения со стороны кожи и подкожных клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек. Нарушения общего характера: астения, усталость. Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо. ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V, Navarro A, Estéras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Gil J, Rullape L, AM. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elypsa study. Blood Pressure, 2002; 11:95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br J Card, 2006; 13: 434-440. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU_Lerc_3_2020_V.1_Print. Дата последнего утверждения/пересмотра 03.2020

По лицензии Recordati
000 «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

жено более выраженное атеросклеротическое поражение коронарных артерий у пациенток в состоянии постменопаузы по сравнению с таковым у пациенток в пременопаузе (72 и 40% соответственно; $p=0,003$). Тем не менее наши данные могут свидетельствовать, что «перевес» установленных общих для возникновения атеросклероза ФР, а также пероральные контрацептивы и курение на фоне сохранения эстрогеновой «защиты» приводят к возникновению атеросклероза коронарных артерий.

При оценке прогноза в некоторых источниках литературы указывается на более неблагоприятный прогноз у женщин с ИМпСТ, особенно молодого возраста [3, 4]. Однако в нашей работе статистически значимых различий как в показателях МАСЕ, так и сердечно-сосудистой смертности, не обнаружено. Тем не менее неблагоприятный прогноз, установленный нами у пациенток как с ИМпСТ, так и с ИМбпСТ в репродуктивном возрасте, диктует необходимость актуализации этой проблемы на всех этапах оказания помощи таким больным, начиная с вызова бригады скорой медицинской помощи и заканчивая амбулаторным ведением в постинфарктном периоде.

Выводы

1. У женщин с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST одинаково часто как с регулярным менструальным циклом, так и в постменопаузе встречаются следующие наиболее распространенные факторы риска: артериальная гипертензия, избыточ-

ная масса тела и ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, отягощенная наследственность. Значительно чаще у пациенток с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с регулярным менструальным циклом по сравнению с пациентками в постменопаузе встречалось курение (50,0% против 25,6%, $p=0,04$).

2. Не обнаружено статистически значимых различий между подгруппами женщин с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST в зависимости от менструального цикла по биохимическим показателям крови и структурно-функциональным показателям при ультразвуковом исследовании сердца.
3. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST как первое проявление ишемической болезни сердца ($p=0,003$) и постинфарктная стенокардия ($p=0,02$) в группе пациенток с сохраненной репродуктивной функцией обнаруживались чаще, чем в группе пациенток в постменопаузе.
4. Частота достижения неблагоприятных кардиальных исходов, включая МАСЕ, при сравнении у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе, при инфаркте миокарда как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, по данным 12-месячного наблюдения не различалась.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в данной статье.

Статья поступила 27.03.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Demography. The natural movement of the population. The number of deaths due to causes of death. 17.12.2019. Av. at: <https://www.gks.ru/folder/12781>. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Демография. Естественное движение населения. Число умерших по причинам смерти. Данные от 17.12.2019. Доступно на: <https://www.gks.ru/folder/12781>] [Internet] Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781>
2. Yakushin S.S., Filippov E.V. Analysis of mortality rate from diseases of circulatory system and cardiovascular diseases in the Ryazan region in the period 2012-2016. *Eruditio Juvenium*. 2018;6(3):448–61. [Russian: Якушин С.С., Филиппов Е.В. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012-2016 гг. Наука молодых. 2018;6(3):448-61]. DOI: 10.23888/HMJ201863448-461
3. Khan E, Brieger D, Amerena J, Atherton JJ, Chew DP, Farshid A et al. Differences in management and outcomes for men and women with ST-elevation myocardial infarction. *The Medical Journal of Australia*. 2018;209(3):118–23. PMID: 30025513
4. Sadowski M, Janion-Sadowska A, Gąsior M, Gierlotka M, Janion M, Poloński L. Higher mortality in women after ST-segment elevation myocardial infarction in very young patients. *Archives of Medical Science*. 2013;9(3):427–33. DOI: 10.5114/aoms.2013.35324
5. Yihua L, Yun J, Dongshen Z. Coronary Artery Disease in Premenopausal and Postmenopausal Women: Risk Factors, Cardiovascular Features, and Recurrence. *International Heart Journal*. 2017;58(2):174–9. DOI: 10.1536/ihj.16-095
6. Gibradze N.T., Cherkasova N.A., Dvoretzkiy L.I. Comparison of results of medical examination of women in peri- or postmenopause experienced myocardial infarction. *Problems of Women Health*. 2010;5(3):39–45. [Russian: Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А., Дворецкий Л.И. Сопоставление результатов инструментального обследования женщин, перенесших инфаркт миокарда в периоде пери- или постменопаузы. Проблемы женского здоровья. 2010;5(3):39-45]
7. Seliverstova D.V. Risk factors for development of myocardial infarction in women with preserved reproductive function. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):172–80. [Russian: Селиверстова Д.В. Факторы риска развития инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;27(2):172-80]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272172-180
8. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(1):40–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.07.023
9. Brandão RM, Samesima N, Pastore CA, Staniak HL, Lotufo PA, Bensenor IM et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG study. *Journal of Electrocardiology*. 2016;49(3):411–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.01.005
10. Bassan F, Bassan R, Esporcatte R, Santos B, Tura B. Very Long-Term Prognostic Role of Admission BNP in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106(3):218–25. DOI: 10.5935/abc.20160021
11. Shah N, Kelly A-M, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the “Young”: Risk Factors, Presentation, Management and Prog-

- nosis. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(10):955–60. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015
12. Mironova O.M., Glotova A.P., Ozerova I.Yu., Khramtsova A.S., Pogrebnyak A.A., Smirnova E.R. et al. Analysis of risk factors of acute myocardial infarction with ST-segment elevation the residents of the Kursk region (on materials of the regional vascular center of BMU KOKB). *European Student Scientific Journal*. 2018;4–1:64–6. [Russian: Миронова О.М., Глотова А.П., Озерова И.Ю., Храмцова А.С., Погребняк А.А., Смирнова Е.Р. и др. Анализ факторов риска острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у жителей Курской области (по материалам регионального сосудистого центра БМУ КОКБ). *Международный студенческий научный вестник*. 2018;4-1:64-6]
13. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, Serum Lipids, Blood Pressure, and Sex Differences in Myocardial Infarction: A 12-Year Follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450–6. DOI: 10.1161/01.CIR.93.3.450
14. García-Fernández R, Pérez-Velasco JG, Concepcion-Milian A, Sosa S, Navaroli F, García-Barreto D. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking. *Clinical Cardiology*. 2004;27(2):71–3. DOI: 10.1002/clc.4960270205
15. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(10):1032–41. DOI: 10.1111/jch.13042
16. Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A et al. Oral Contraceptives and the Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(25):1787–93. DOI: 10.1056/NEJMoa003216
17. Nettleton W, King V. The Risk of MI and Ischemic Stroke with Combined Oral Contraceptives. *American Family Physician*. 2016;94(9):691–2. PMID: 27929248
18. Prilepskaya V.N., Mezhevitina E.A. Hormonal contraception (school for doctors). –М.: Media Mente;2016. - 182 p. [Russian: Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция (школа для врачей). –М.: Медиа Менте; 2016. - 182с]. ISBN 978-5-9907487-3-6
19. Chon SJ, Heo JY, Yun BH, Jung YS, Seo SK. Serum Thyroid Stimulating Hormone Levels Are Associated with the Presence of Coronary Atherosclerosis in Healthy Postmenopausal Women. *Journal of Menopausal Medicine*. 2016;22(3):146–53. DOI: 10.6118/jmm.2016.22.3.146
20. Uygur MM, Yoldemir T, Yavuz DG. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric*. 2018;21(6):542–8. DOI: 10.1080/13697137.2018.1514004
21. Trostyanetskaya N.A., Leonova I.A., Tretiakova N.S., Boldueva S.A. Features of acute myocardial infarction course in women depending on age. *Herald of the Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy*. 2009;4(33):172–5. [Russian: Тростянецкая Н.А., Леонова И.А., Третьякова Н.С., Болдуева С.А. Особенности течения острого инфаркта миокарда у женщин в зависимости от возраста. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009;4(33):172-5]
22. Gurevitz O, Jonas M, Boyko V, Rabinowitz B, Reicher-Reiss H. Clinical profile and long-term prognosis of women ≤50 years of age referred for coronary angiography for evaluation of chest pain. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85(7):806–9. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00871-1

Меркулов Ю. А.¹, Пятков А. А.¹, Горохова С. Г.², Меркулова Д. М.³, Атьков О. Ю.²

¹ ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

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

³ Неврологический центр им. Б. М. Гехта ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

НАРУШЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ РАБОТЫ С НОЧНЫМИ СМЕНАМИ

Цель	Изучить временные и спектральные характеристики variability ритма сердца (ВРС) у лиц с режимами работы в ночное время.
Материал и методы	В формировании заболеваемости сердечно-сосудистой системы (ССС) в трудоспособном возрасте наряду с традиционными факторами риска имеют значение условия труда, в том числе работа с ночными сменами, которая может сопровождаться нарушениями вегетативной регуляции, выявляющимися при анализе ВРС. В исследование включены 100 здоровых мужчин, из которых 74 работали со сменным графиком, в том числе 53 – со «скользящими» и 21 – с фиксированными ночными сменами, 26 – только днем. Анализ показателей ВРС проводили по данным 5-минутной регистрации электрокардиограммы (фоновая запись и ортостатическая проба).
Результаты	В группе работников с ночными сменами выявлено снижение общей мощности регуляции (TP, SDNN) и парасимпатического звена (HF, pNN50). У работающих со скользящими ночными сменами определялось достоверное снижение SDNN и pNN50, при ортостатической пробе – выраженные изменения соотношения VLF/LF/HF.
Заключение	Характер вегетативной регуляции при работе с ночными сменами отличается от «стандартного» функционирования вегетативной нервной системы (ВНС). Выявлено различное влияние режимов ночных смен на показатели ВРС. При работе со «скользящими» ночными сменами определяется более глубокая дисрегуляция ВНС, проявляющаяся в статистически значимом снижении общего тонуса ВНС и ее парасимпатической активности (SDNN, pNN50) в сравнении с ночными сменами с фиксированными часами работы. Избыточное ослабление парасимпатического компонента при пассивной ортостатической пробе можно считать ранним маркером дезадаптации ВНС.
Ключевые слова	Вариабельность ритма сердца; вегетативная нервная система; адаптация; ночные смены; циркадные ритмы; производственная медицина
Для цитирования	Merkulov Yu. A., Pyatkov A. A., Gorokhova S. G., Merkulova D. M., Atkov O. Yu. Disturbances of Autonomic Regulation of Cardiovascular System at Different Working Regimes With Night Shifts. Kardiologiya. 2020;60(9):62–67. [Russian: Меркулов Ю. А., Пятков А. А., Горохова С. Г., Меркулова Д. М., Атьков О. Ю. Нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при разных режимах работы с ночными сменами. Кардиология. 2020;60(9):62–67].
Автор для переписки	Меркулов Юрий Александрович. E-mail: 4181220@gmail.com

У населения трудоспособного возраста наряду с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – курение, уровень артериального давления, холестерина и др. – все чаще обращают внимание на вредные производственные факторы и условия труда. Среди них особо выделяют сменный график работы и, прежде всего, работу с ночными сменами [1, 2]. В разных странах мира со сменным графиком работают 20–25% трудоспособного населения, в том числе примерно 15% – регулярно с ночными сменами, а в некоторых профессиях, например, на транспорте и в сфере обслуживания, доля последних составляет более 60% [1, 3].

Проведенные в последние годы исследования выявили увеличение риска развития стенокардии, артериальной ги-

пертензии, метаболических расстройств у лиц, работающих с ночными сменами [4–7]. Негативное влияние ночных смен на состояние сердечно-сосудистой системы объясняют циркадным десинхронозом, развивающимся при таком графике работы [8–10]. В связи с этим встает вопрос об адаптации человека, работающего с ночными сменами, к десинхронозу.

Известно, что вегетативные функции обеспечиваются посредством прямых и обратных связей вегетативной нервной системы (ВНС), трофотропными и эрготропными механизмами регуляции, в основе которых лежат, согласно теории П. К. Анохина, реципрокные симпатические и парасимпатические реакции. Классическая теория Р. М. Баевского и соавт. [11] о многоуровневой модели регуляции вегетативных функций показывает, что оптимальный тип

функционирования ВНС заключается в превалировании активности трофотропных механизмов регуляции, в частности парасимпатического звена сегментарного уровня ВНС над эрготропными надсегментарными влияниями. Дисфункциональная перестройка соотношения трофо- и эрготропных вегетативных влияний при адаптации в условиях суточного десинхроноза может являться предиктором развития и прогрессирования дизрегуляторной, в первую очередь сердечно-сосудистой, патологии [12–14].

Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) остается наиболее информативным методом оценки состояния ВНС. Ритм сердца отражает изменения функционирования ВНС в ответ на внешние и внутренние влияния [15–17]. Оценить функцию ВНС возможно с помощью математического анализа временных и спектральных показателей ВРС. Посредством анализа ВРС в работах различных авторов была продемонстрирована возможность оценки функционального состояния здоровых испытуемых, космонавтов и профессиональных спортсменов [18–21], а также лиц с различными соматическими заболеваниями [17, 22].

Работы, посвященные изучению ВРС у лиц, работающих в ночные смены, показывают изменения, отражающие активность парасимпатической и симпатической регуляции деятельности сердца [23–26]. При этом обнаруживается усиление изменений по мере увеличения стажа работы с ночными сменами [26, 27].

Очевидно, что режимы работы с ночными сменами отличаются разнообразием. Они различаются по периодичности, продолжительности, регулярности или хаотичности, времени отдыха между сменами и другим характеристикам. В связи с этим встает вопрос, является ли влияние ночных смен на деятельность сердца универсальным или нет. Особенно актуальна эта проблема для медицинских работников, у которых сменный график работы, сочетаясь с исключительным профессиональным напряжением, может приводить к синдрому «эмоционального выгорания» человека.

Таким образом, исследование характера функционирования ВНС у лиц, работающих с разными графиками ночных смен, является актуальной задачей с точки зрения контроля уровня здоровья трудоспособного населения, безопасности производственного процесса. Одной из подобных возможностей может стать поиск предвестников развития дизрегуляторной патологии посредством анализа ВРС [23].

Цель

Цель работы: изучение временных и спектральных характеристик ВРС у лиц, чья профессиональная деятельность связана с ночными сменами.

Материал и методы

В когортное сравнительное исследование были включены 100 человек трудоспособного возраста (средний

возраст $40,66 \pm 8,46$ года). Критерии включения: мужской пол, возраст от 22 до 55 лет, стаж работы не меньше 5 лет, синусовый ритм сердца, отсутствие ССЗ, легочных, эндокринных и неврологических заболеваний, отсутствие необходимости систематического использования кардио- и психотропных лекарственных препаратов, добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования. Критерии исключения: женский пол, отсутствие данных о графике работы, наличие функционально значимых заболеваний, нарушений ритма сердца.

Всех участников исследования разделили на 2 группы. Основную группу составили 74 человека, регулярно работающих с ночными сменами, группу сравнения – 26 работников с графиком работы только в дневные часы. В основной группе были выделены 2 подгруппы: 1-я – работающие с изменяющимся графиком ночных смен («скользящие» ночные смены) – работники локомотивных бригад ($n=53$), 2-я – работающие с фиксированными часами ночных смен и с правом сна в ночную смену – врачи стационара ($n=21$).

Все участники проходили во вне рабочее время стандартное обследование, подтверждавшее формально нормальный уровень здоровья: сбор анамнеза, общеклинический и неврологический осмотр, клинический и биохимический анализ крови, измерение артериального давления (АД), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. О режиме труда и характере работы с ночными сменами судили по данным анамнеза и профессионального маршрута.

Исследование функционирования ВНС посредством анализа ВРС проводили в утренние часы в день, отдаленный от ночной смены как минимум на 36 ч. Выполняли короткую запись ЭКГ с пассивной ортостатической пробой (аппарат «ВНС-микро» с программным обеспечением). У обследуемых в положении лежа на поворотном столе регистрировали стандартную ЭКГ в течение 5 мин, вторую аналогичную запись ЭКГ – после пассивного перевода обследуемого в ортостатическое положение.

При обработке и интерпретации полученных ЭКГ особое внимание уделяли таким временным и спектральным характеристикам ВРС, как стандартное отклонение нормальных синусовых интервалов R–R (SDNN, мс), процент соседних интервалов R–R, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, %), суммарная мощность спектра кардиоинтервалограммы (TP, мс²/Гц) и процентные доли спектральных компонентов: очень низкочастотного (VLF), низко- (LF) и высокочастотного (HF).

Исследование проводили в соответствии с принципами, изложенными в международных актах о юридических и этических принципах проведения научных работ с участием человека.

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Использовали параметрические и непараметрические методы обработки

количественных признаков в зависимости от характеристик распределения на основании применения критерия Шапиро–Уилка. Статистика количественных признаков представлена средними (М) и среднеквадратическими отклонениями (SD) в случае нормального распределения либо медианами (Me), нижним квартилем (LQ) – 25% выборки и верхним квартилем (UQ) – 75% – в случае других распределений. Сравнение групп по количественным и качественным порядковым признакам осуществляли методом Манна–Уитни. Сравнение зависимых признаков, отражающих выраженность показателей до и после диагностических тестов, производили методом Вилкоксона. Во всех видах статистического анализа проверяли двусторонние гипотезы; нулевые гипотезы отклоняли при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Данные анализа показателей ВРС у обследованных работников представлены в табл. 1. Результаты анализа временных и спектральных характеристик ВРС у работающих с ночными сменами позволили установить снижение общей вариабельности. Так, средние значения SDNN и pNN50, а также общей мощности спектра TP, полученные до ортостатической пробы (в фоновой записи), имели достоверно более низкие значения, чем в группе контроля, а также чем большинство общепринятых диапазонов нормативных показателей ($p = 0,002$; $p = 0,000$ и $p = 0,001$ соответственно) [17, 22]. В то же время не обнаружено статистически значимых различий по распределению отдельных спектральных компонентов (VLF, LF, HF) в общей мощности спектра (TP) группы с ночными сменами по отношению к контролю. Эти данные отражают общее снижение влияния ВНС на регуляцию ритма

сердца, в особенности парасимпатического звена, что может соответствовать неоптимальному исходному функциональному состоянию организма в основной группе обследованных.

При сравнительном анализе показателей ВРС в фоновой записи у работающих с ночными сменами в зависимости от их характера были выявлены более выраженные изменения в 1-й подгруппе. В частности, у машинистов локомотивов значения SDNN и pNN50 были статистически значимо ниже, чем в подгруппе врачей стационара ($p = 0,037$ и $p = 0,016$, соответственно).

Поскольку при сопоставлении общей мощности TP подгруппы не различались, отдельное внимание было уделено анализу соотношения спектральных компонентов ВРС между собой. В 1-й подгруппе процентное соотношение медиан долей VLF/LF/HF составило 45,7%/32,4%/17,7%, во 2-й подгруппе – 50,3%/29,6%/19,1%. Такое соотношение не вполне соответствовало оптимальной модели регуляции при примерно равном распределении компонентов ВРС в норме [28], однако статистически значимых различий между подгруппами, а также с группой контроля при сопоставлении спектральных характеристик ВРС не выявлено.

Следовательно, анализ обычной фоновой записи ВРС позволил выявить различия между работниками ночных смен и группой контроля, а также установить, что данные различия были обусловлены в подгруппе с изменяющимся графиком ночных смен преимущественно за счет снижения SDNN, pNN50 и TP. При этом показатели SDNN и pNN50 подтвердили наибольшую чувствительность в качестве ранних маркеров нарушения регуляции ВНС.

Проведение ортостатической пробы позволило выявить существенные количественные различия между под-

Таблица 1. Значения общей мощности вегетативной регуляции и соотношение спектральных показателей мощности ВРС при фоновом исследовании и в ортостатической пробе

Режим записи	Показатель	Группа с ночными сменами			Группа контроля (n=26)
		1-я подгруппа (n=53)	2-я подгруппа (n=21)	все (n=74)	
Горизонтальное положение – фон	SDNN, мс	36,0 [23,0; 48,0]	47,0 [34,0; 62,0] ^Δ	38,0 [26,0; 51,0]	53,5 [45,0; 66,0]**
	pNN50, %	1,8 [0,6; 4,6]	8,8 [2,6; 16,5] ^Δ	2,8 [0,7; 9,6]	10,6 [6,4; 20,3]**
	TP, мс ² /Гц	933,0 [672,0; 1736,0]	1418,0 [891,0; 3970,0]	1208,0 [707,0; 2012,0]	2333,0 [1458,0; 3780,0]**
	VLF, %	45,7 [38,5; 57,0]	50,3 [46,7; 54,5]	47,6 [39,6; 56,3]	46,3 [34,5; 56,8]
	LF, %	32,4 [25,7; 40,2]	29,6 [25,9; 33,9]	31,5 [25,7; 40,1]	31,2 [22,7; 36,6]
	HF, %	17,7 [13,5; 24,0]	19,1 [15,7; 22,9]	18,3 [14,3; 24,0]	20,7 [16,8; 29,4]
Вертикальное положение – ортостатическая проба	SDNN, мс	34,0 [25,0; 46,0]	42,0 [31,0; 60,0]	35,0 [25,0; 47,0]	51,0 [43,0; 65,0]**
	pNN50, %	0,3 [0,0; 1,7] ^{††}	2,3 [0,7; 7,5] ^{ΔΔ††}	0,7 [0,0; 2,6] ^{††}	3,7 [1,7; 10,0] ^{***†}
	TP, мс ² /Гц	1290,0 [645,0; 2229,0]	1366,0 [839,0; 5400,0]	1047,5 [659,0; 2779,0]	2594,5 [1255,0; 4582,0]**
	VLF, %	60,0 [44,3; 73,5] ^{††}	50,4 [36,0; 56,9] ^Δ	54,9 [42,7; 70,9] ^{††}	44,7 [33,4; 53,1]**
	LF, %	30,6 [17,3; 41,7]	35,5 [29,3; 53,3] [†]	32,4 [19,5; 45,2]	38,8 [32,4; 46,2] [†]
	HF, %	8,0 [5,0; 11,3] ^{††}	10,8 [8,7; 16,2] ^{Δ††}	9,3 [5,6; 15,2] ^{††}	15,0 [9,2; 18,3] ^{***†}

* и ** – значимость отличий показателей группы с ночными сменами от группы контроля по статистике Манна–Уитни при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно; ^Δ и ^{ΔΔ} – значимость отличий в 1-й и 2-й подгруппах по статистике Манна–Уитни при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно; [†] и ^{††} – значимость отличий в фоновой записи и в ортостатической пробе по статистике Вилкоксона при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

группами работающих с разным графиком ночных смен, а также с группой контроля по характеру функционирования ВНС, что отражало нарушение вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности у целевых подгрупп.

При проведении ортостатической пробы было отмечено, что в общей группе лиц, работающих в ночное время, помимо отличий SDNN, pNN50, TP от таковых в группе контроля ($p=0,001$) для каждого из данных показателей, была зафиксирована перестройка типа функционирования ВНС при анализе процентного соотношения спектров ВРС VLF/LF/HF. Его медианы составили 54,9%/32,4%/9,3% и продемонстрировали, таким образом, существенное увеличение компонента VLF ($p=0,009$ по отношению к группе контроля) и значительную редукцию компонента HF ($p=0,002$ по отношению к группе контроля) при неизменном уровне компонента LF.

Известно, что изменение типа функционирования ВНС при проведении ортостатической пробы у практически здоровых лиц заключается в увеличении мощности компонента LF, отражающего роль симпатического звена ВНС в вегетативном обеспечении деятельности за счет относительного снижения мощности компонента HF и сохранении значения VLF компонента спектра на прежнем уровне, что в нашей работе было подтверждено на примере достоверного изменения медиан соответствующих долей спектра в группе контроля: LF с 31,2 до 38,9%, HF – с 20,7 до 15,0% (см. табл. 1). Разница значений TP и компонента VLF при фоновой записи и ортостатической пробе была статистически незначима ($p=0,485$ и $p=0,809$ соответственно). Другими словами, тип неоптимального функционального состояния организма в основной группе лиц с ночными сменами по отношению к работающим только в дневные часы изменился также и качественно, отражая недостаточность симпатического обеспечения деятельности и централизацию управления ритмом сердца на фоне ортостатической пробы.

Анализ соотношения спектров ВРС в ортостатической пробе между 1-й и 2-й подгруппами показал следующие результаты. Медианы долей спектров VLF/LF/HF в 1-й подгруппе соотносились между собой как 60,0%/30,6%/8,0%, что позволило констатировать статистически значимое увеличение компонента VLF и редукцию компонента HF в подгруппе работников, имеющих «скользящий» график ночных смен. Во 2-й подгруппе соотношение медиан долей спектров было 50,4%/35,5%/10,8%, что также обнаруживало элементы изменения типа вегетативной регуляции, которые заключались в снижении общей мощности вегетативной регуляции TP, однако выраженных изменений, затрагивающих неоптимальную «централизацию» управления ритмом сердца, не выявлено.

Обсуждение

Сложность проблемы оценки риска развития ССЗ предполагает изучение ее разных аспектов, и если речь идет о трудоспособном населении, то всегда нужно иметь в виду возможное влияние условий труда, в том числе сменных графиков работы. Это обусловлено большой распространенностью среди работников с ночными сменами как традиционных факторов риска (дислипидемия, инсулинорезистентность, повышенный индекс массы тела, артериальная гипертензия), так и собственно самой ишемической болезни сердца [4, 5, 27].

Ранее выполненные исследования свидетельствуют об информативности показателей состояния ВНС в определении дисрегуляторной патологии, которые получают посредством анализа ВРС. Определено, что у работающих с ночными сменами регистрируются изменения временных и спектральных показателей ВРС в покое [24, 29, 30], которые объясняют комплексным влиянием измененной циркадной ритмичности, изменениями времени и продолжительности сна [9, 29, 31–33]. В нашем исследовании получены данные, подтверждающие статистически значимые изменения основных показателей у работников этой категории, которые выражаются в снижении общей мощности регуляции (TP, SDNN) и парасимпатического звена (HF, pNN50). Следует отметить, что в работе были использованы кратковременные, 5-минутные записи ЭКГ. Целесообразность применения данной методики исходила из практических соображений, так как в производственной медицине приоритетными являются способы быстрой оценки состояния работника. Сопоставленность полученных результатов с исследованиями, ранее выполненными другими авторами, в которых применялся анализ ВРС при длительной, суточной регистрации ЭКГ, свидетельствует о возможности применения методики анализа коротких записей при мониторинге функционирования ВНС в рамках оценки здоровья работающего населения [11, 17, 34].

В наше исследование были включены только мужчины исходя из предпосылки, что женщины реже привлекаются к работе в ночные смены [3]. Однородность выборки по полу при изучении влияния ночных смен на физиологические показатели соблюдается редко, и лишь в нескольких работах исследование ВРС также проводили только среди мужчин [24]. В связи с этим представляют интерес данные о сопоставлении параметров ВРС в группах, разделенных по полу, которые обнаруживают, что под влиянием ночных смен у мужчин значительно в большей степени, чем у женщин, снижаются значения SDNN, VLF и TP, в то время как у женщин ночная работа связана только с более низким отношением LF/HF [29]. На основании этого предполагают меньшее преобладание симпатической активности у женщин и более

сложные изменения функции ВНС у мужчин, работающих с аналогичными графиками ночных смен [29]. Возможно, с этим связано отмечаемое отсутствие четкой взаимосвязи уровня АД со сменной работой в ночное время у женщин [4].

Как показали полученные данные, работа со скользящими и фиксированными ночными сменами оказывает неодинаковое влияние на функционирование ВНС. При обследовании в покое у первых выявляются существенно более низкие значения временных показателей SDNN и pNN50, а при ортостатической пробе – выраженные изменения соотношения медиан долей спектров VLF/LF/HF. В то же время при фиксированных часах сменной ночной работы показатели спектрального и временного анализа были ближе к таковым в контрольной группе, что указывает на более адекватный вегетативный ответ на изменение положения тела. Достоверное относительное снижение HF при повышении компонента VLF спектра при ортостатической пробе в подгруппе со скользящим графиком ночных смен без права сна (машинисты локомотивов) свидетельствует о высокой степени выраженности дисбаланса регуляции ВНС.

В связи с этим важно заметить, что при оценке динамики показателей ВРС при ортостатической пробе фактически никогда не учитывается фактор режима труда. Так, в мета-анализе J. Swai и соавт. [33], в котором объединены результаты 20 исследований ВРС с ортостатической пробой, включивших 717 пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии и 641 здорового участника, анализировали возраст, коморбидные состояния и другие факторы, потенциально связанные с изменениями ВРС, но не фактор сменной ночной работы. В исследовании N.M. Monteze и соавт. [34] изучение взаимосвязи компонентов ВРС с показателями ожирения, АД

и возрастом у работающих с ночными сменами проводили без анализа влияния сменного графика. В другой работе [26] при оценке данных ВРС у работающих с ночными сменами также не анализировалось возможное влияние трудовых графиков. Однако, как следует из полученных нами результатов, данный фактор вносит свой вклад в нарушения вегетативной регуляции, в связи с чем его нельзя не учитывать при интерпретации получаемых значений ВРС при ортостатической пробе в ходе обследования лиц трудоспособного возраста.

Заключение

Адаптация вегетативных функций у лиц с нефиксированным графиком ночных смен достигается «ценой» более высокого напряжения регуляторных систем. Применение пассивной ортостатической пробы позволяет выявить избыточное ослабление парасимпатического компонента, которое можно считать ранним маркером изменения способности вегетативной нервной системы адаптироваться к циркадному десинхронозу. Результаты исследования показали, что тип вегетативной регуляции при сменной ночной работе отличается от «стандартного» функционирования вегетативной нервной системы у людей, чья деятельность не связана с необходимостью работы в ночное время. Анализ variability ритма сердца является чувствительным методом мониторинга функционирования вегетативной нервной системы, который позволяет выявить изменение основных показателей variability ритма сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с выполнением данной работы.

Статья поступила 20.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Labour Organization, Messenger J. Working time and the future of work. – Geneva: 2018. Av. at: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---cabinet/documents/publication/wcms_649907.pdf. 2018. [ISBN 978-92-2-132219-1]
2. At'kov O.Yu., Tsfasman A.Z. Occupationally biorhythmology. – М.: Эксмо; 2019. – 192 p. [Russian: Атьков О.Ю., Цфасман А.З. Профессиональная биоритмология. – М.: Эксмо; 2019. – 192 с]. ISBN 978-5-04-096718-6
3. Parent-Thirion A, Biletta I, Cabrita J, Vargas O, Vermeulen G, Wilczynska A et al. Sixth European Working Conditions Survey – Overview Report. Av. at: <https://www.eurofound.europa.eu/publications/report/2016/working-conditions/sixth-european-working-conditions-survey-overview-report>. 2016.
4. Thomas C, Power C. Shift work and risk factors for cardiovascular disease: a study at age 45 years in the 1958 British birth cohort. European Journal of Epidemiology. 2010;25(5):305–14. DOI: 10.1007/s10654-010-9438-4
5. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4800. DOI: 10.1136/bmj.e4800
6. Reutrakul S, Knutson KL. Consequences of Circadian Disruption on Cardiometabolic Health. Sleep Medicine Clinics. 2015;10(4):455–68. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.07.005
7. Proper KI, van de Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RCH, van der Beek AJ, van Steeg H et al. The Relationship Between Shift Work and Metabolic Risk Factors. American Journal of Preventive Medicine. 2016;50(5):e147–57. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.013
8. Atkov O.Yu., Gorokhova S.G. Circadian genes and circulatory system. Kardiologicheskii vestnik. 2019;14(2):36–42. [Russian: Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Циркадные гены и система кровообращения. Кардиологический вестник. 2019;14(2):36–42]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402136
9. Scheer FAJL, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(47):20541–6. DOI: 10.1073/pnas.1006749107
10. Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I et al. Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary

- Heart Disease Among Women. *JAMA*. 2016;315(16):1726–34. DOI: 10.1001/jama.2016.4454
11. Baevsky R.M., Berseneva A.P., Bersenev E.Yu., Eshmanova A.K. Use of principles of prenosological diagnosis for assessing the functional state of the body under stress conditions as exemplified by bus drivers. *Human Physiology*. 2009;35(1):41–51. [Russian: Баевский Р.М., Берсенева А.П., Берсенов Е.Ю., Ешманова А.К. Использование принципов донозологической диагностики для оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях (на примере водителей автобусов). *Физиология человека*. 2009;35(1):41–51]
12. Gusev E.I., Kryzhanovsky G.N. Dysregulation pathology of nervous system. -M.: Medical Information Agency;2009. - 512 p. [Russian: Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология нервной системы. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 512с]. ISBN 978-5-89481-721-7
13. Reshetnyak V.K. Disregulation of breathing and blood pressure during sleep. *Pathogenesis*. 2011;9(1):4–13. [Russian: Решетняк В.К. Дизрегуляция дыхания и артериального давления во время сна. *Патогенез*. 2011;9(1):4–13]
14. Merkulov Yu.A., Pyatkov A.A., Merkulova D.M. Work with night shift as a factor dysregulation of autonomic nervous system of locomotive drivers. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2013;57(1):75–80. [Russian: Меркулов Ю.А., Пятков А.А., Меркулова Д.М. Работа с ночными сменами как фактор дизрегуляции вегетативной нервной системы у машинистов локомотивов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013;57(1):75–80]
15. Merkulov Yu.A., Pyatkov A.A., Merkulova D.M. Peculiarity of autonomic functions regulation remodeling in human adaptation to extreme conditions in labor activities. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2014;58(4):59–65. [Russian: Меркулов Ю.А., Пятков А.А., Меркулова Д.М. Особенности ремоделирования регуляции вегетативных функций человека при адаптации организма к экстремальным условиям в трудовой деятельности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;58(4):59–65]
16. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. *EP Europace*. 2013;15(5):742–9. DOI: 10.1093/europace/eus341
17. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(2):6–71]
18. Baevsky RM, Moser M, Nikulina GA, Polyakov VV, Funtova II, Chernikova AG. Autonomic regulation of circulation and cardiac contractility during a 14-month space flight. *Acta Astronautica*. 1998;42(1–8):159–73. DOI: 10.1016/S0094-5765(98)00114-3
19. Shiraishi M, Kamo T, Kamegai M, Baevsky RM, Funtova II, Chernikova A et al. Periodic structures and diurnal variation in blood pressure and heart rate in relation to microgravity on space station MIR. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(Suppl 1):S31–4. DOI: 10.1016/S0753-3322(04)80006-4
20. Bishop SA, Dech RT, Guzik P, Neary JP. Heart rate variability and implication for sport concussion. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2018;38(5):733–42. DOI: 10.1111/cpf.12487
21. Gavrilova E.A. Heart rate variability and sports. *Human Physiology*. 2016;42(5):121–9. [Russian: Гаврилова Е.А. Вариабельность ритма сердца и спорт. *Физиология человека*. 2016;42(5):121–9]. DOI: 10.7868/S0131164616050088
22. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure. -M.: Medpraktika-M;2016. – 352 p. [Russian: Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М.: Медпрактика-М, 2016. – 352с]. ISBN 978-5-98803-353-0
23. Togo F, Takahashi M. Heart Rate Variability in Occupational Health – A Systematic Review. *Industrial Health*. 2009;47(6):589–602. DOI: 10.2486/indhealth.47.589
24. Bernardes Souza B, Mussi Monteze N, Pereira de Oliveira FL, Magalhães de Oliveira J, Nascimento de Freitas S, Marques do Nascimento Neto R et al. Lifetime shift work exposure: association with anthropometry, body composition, blood pressure, glucose and heart rate variability. *Occupational and Environmental Medicine*. 2015;72(3):208–15. DOI: 10.1136/oemed-2014-102429
25. Lee S, Kim H, Kim D-H, Yum M, Son M. Heart rate variability in male shift workers in automobile manufacturing factories in South Korea. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2015;88(7):895–902. DOI: 10.1007/s00420-014-1016-8
26. Vlasova E.M., Alekseev V.B., Nosov A.E., Ivashova Yu.A. State of vegetative nervous system in workers engaged into multiple shifts work with night shifts. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016;8:28–32. [Russian: Власова Е.М., Алексеев В.Б., Носов А.Е., Ивашова Ю.А. Состояние вегетативной нервной системы у работников при многосменном режиме труда с ночными сменами. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;8:28–32]
27. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2018;44(3):229–38. DOI: 10.5271/sjweh.3700
28. Mikhailov V.M. Heart rate variability: experience of practical application of the method. -Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy;2002. – 288 p. [Russian: Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. – Иваново: Ивановская Государственная Медицинская Академия, 2002. – 288с]. ISBN 5-89085-096-2
29. Hulsege G, Gupta N, Proper KI, van Lobenstein N, IJzelenberg W, Hallman DM et al. Shift work is associated with reduced heart rate variability among men but not women. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:109–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.089
30. Wang M-L, Lin P-L, Huang C-H, Huang H-H. Decreased Parasympathetic Activity of Heart Rate Variability During Anticipation of Night Duty in Anesthesiology Residents. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126(3):1013–8. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002439
31. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997;273(4):H1761–8. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1761
32. Skorniyakov E, Gaddameedhi S, Paech GM, Sparrow AR, Satterfield BC, Shattuck NL et al. Cardiac autonomic activity during simulated shift work. *Industrial Health*. 2019;57(1):118–32. DOI: 10.2486/indhealth.2018-0044
33. Swai J, Hu Z, Zhao X, Rugambwa T, Ming G. Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):320. DOI: 10.1186/s12872-019-01298-y
34. Monteze NM, Souza BB, Alves HJ de P, de Oliveira FLP, de Oliveira JM, de Freitas SN et al. Heart Rate Variability in Shift Workers: Responses to Orthostatism and Relationships with Anthropometry, Body Composition, and Blood Pressure. *BioMed Research International*. 2015;2015:329057. DOI: 10.1155/2015/329057

Миролюбова О. А.¹, Кудрявцев А. В.¹, Семчугова Э. О.¹, Малютина С. К.², Рябиков А. Н.³

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал «ИЦиГ» СО РАН, Новосибирск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

С-реактивный белок и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска и эхокардиографическими индикаторами сердечной недостаточности: результаты исследования «Узнай свое сердце» в г. Архангельске

Цель	Оценка связи высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) с кардиометаболическими и эхокардиографическими (ЭхоКГ) индикаторами сердечной недостаточности (СН) среди взрослого населения Северного региона России.
Материал и методы	Поперечное исследование «Узнай свое сердце» проведено в 2015–2017 гг. на случайной выборке общего населения г. Архангельска в возрасте 35–69 лет (n=2381). Критерием исключения для данного анализа был уровень вЧСРБ >10 мг/л. В группу с наличием субклинического воспаления вошло 686 участников с вЧСРБ ≥2,0 мг/л, а 1158 участников с вЧСРБ <2,0 мг/л составили группу сравнения. В анализ включены кардиометаболические факторы риска, ЭхоКГ показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и биомаркеры (NT-proBNP, вЧТропонин Т, цистатин С). Использовали линейные и логистическую регрессии.
Результаты	В группе с вЧСРБ ≥2,0 мг/л выявлена более высокая частота артериальной гипертензии, сахарного диабета, СН, перенесенного инфаркта миокарда, чем в группе сравнения. Определены независимые ассоциации уровня вЧСРБ с окружностью талии ($\beta=0,379$, $p<0,001$), мужским полом ($\beta=-0,135$, $p<0,001$), курением ($\beta=0,109$, $p<0,001$), уровнем триглицеридов ($\beta=0,083$, $p<0,001$), диастолическим артериальным давлением ($\beta=0,082$, $p<0,001$), уровнем цистатина С ($\beta=0,082$, $p<0,001$), гликированного гемоглобина ($\beta=0,064$, $p=0,003$) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($\beta=0,049$, $p=0,025$). В качестве независимых предикторов субклинического воспаления показаны пожилой возраст, курение, абдоминальное ожирение, повышенные значения ЛПНП ($>3,0$ ммоль/л), триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л) и цистатина С ($>1,2$ мг/л). Определены независимые отрицательные ассоциации вЧСРБ с фракцией выброса ЛЖ, индексом объема левого предсердия, отношением скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ ($p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,005$ соответственно), отражающие связь повышенного содержания вЧСРБ с ухудшением систолической и диастолической функции ЛЖ. Продемонстрирована связь показателей ремоделирования сердца с уровнем NT-proBNP.
Заключение	На популяционной выборке взрослого населения Северного региона России выявлены независимые ассоциации вЧСРБ с факторами кардиометаболического риска, а также структурными и функциональными изменениями сердца по данным ЭхоКГ, что отражает потенциальное участие воспаления в ремоделировании сердца и развитии СН.
Ключевые слова	С-реактивный белок, факторы риска, сердечная недостаточность
Для цитирования	Mirolubova O.A., Kudryavtsev A.V., Semchyugova E.O., Malyutina S.K., Ryabikov A.N. C-reactive protein and its associations with cardiometabolic risk factors and echocardiographic indicators of heart failure: results of “Know your heart” study in Arkhangelsk. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(9):68–75. [Russian: Миролюбова О.А., Кудрявцев А.В., Семчугова Э.О., Малютина С.К., Рябиков А.Н. С-реактивный белок и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска и эхокардиографическими индикаторами сердечной недостаточности: результаты исследования «Узнай свое сердце» в г. Архангельске. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):68–75].
Автор для переписки	Миролюбова Ольга Алексеевна. E-mail: o.mirolubova@yandex.ru

Введение

Известный немецкий патолог XIX века Рудольф Вирхов был первым, кто показал роль воспаления при атеросклерозе, когда он писал: «Атеросклероз – это воспаление, индуцированное холестерином» [1]. Представление

об атеросклерозе как о воспалительном заболевании получило развитие благодаря работам выдающегося кардиолога современности, президента Международного общества атеросклероза Р. Libby [2]. В интервью профессор Р. Libby говорил об исследовании CANTOS, которое по-

казало, что направленное на специфический воспалительный цитокин лечение смогло улучшить сердечно-сосудистые исходы, что было важным для него персонально, так как именно он выдвинул гипотезу о роли интерлейкина-1 (ИЛ-1) в атеросклерозе в 1986 г. [2]. Улучшение оценки кардиоваскулярного риска требует «персонифицированного» подхода, что может быть достигнуто посредством интеграции анализа «основных» факторов сердечно-сосудистого риска с маркерами кардиоваскулярного риска, такими как холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и С-реактивный белок (СРБ) [3, 4].

Ранее получены эпидемиологические доказательства связи уровней базального ИЛ-6 и высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) у здоровых людей с последующим развитием диабета, которые сыграли важную роль в трансляции этого открытия в практику [5, 6]. Клиническим выражением этого стало использование вЧСРБ в качестве воспалительного биомаркера для выявления повышенного сосудистого риска в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Значение вЧСРБ >10 мг/л может отражать переходящий инфекционный процесс или другой острофазовый ответ [6], в то время как менее выраженное стойкое повышение вЧСРБ отражает наличие в организме субклинического системного воспалительного процесса, который ассоциирован с повышенным риском атеросклероза [7] и развития сердечной недостаточности (СН), а также с худшим прогнозом в случаях установленной СН [8]. Эти данные подтверждаются результатами исследования CANTOS, которые продемонстрировали, что противовоспалительная терапия канакинумабом (Canakinumab) в дозе 150 и 300 мг подкожно каждые 3 месяца снижает частоту госпитализаций по поводу СН у больных после инфаркта миокарда с продолжающимся субклиническим воспалением (СРБ ≥ 2 мг/л) [9].

В настоящее время идет активный поиск новых направлений кардиопротекции у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с целью профилактики ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и СН [10, 11]. Создан Консорциум для доклинической оценки кардиопротективной терапии (CAESAR): новая парадигма для строгой, точной и воспроизводимой оценки предполагаемых вмешательств на мышах, кроликах и свиньях, которые способны уменьшить зону инфаркта миокарда и его отрицательные последствия [12, 13]. Кроме того, уровни вЧСРБ согласуются с тяжестью и количеством признаков, лежащих в основе метаболического синдрома (МС), и предсказывают сосудистый риск среди тех, у кого имеется значимая инсулинорезистентность. Отчасти по этим причинам продолжающиеся исследования по ингибированию воспаления сравнивают число новых случаев диабета, равно как и сосудистых событий [14].

Изучение связей повышенных значений вЧСРБ с другими кардиометаболическими факторами риска, включая повышенные значения артериального давления (АД), сыровороточных липидов, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), окружности талии (ОТ), в общей популяции может быть полезным для обоснования будущих разработок в области одного из новых направлений первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а именно воздействия на воспалительный компонент патогенеза, поскольку эти сочетания факторов кардиометаболического риска в различной степени способствуют активации патофизиологических механизмов, таких как оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, нарушение баланса в продукции цитокинов и адипокинов, воспаление, которые ведут к развитию микроваскулярной дисфункции, фиброза, ремоделирования миокарда и СН [15].

Цель

Цель исследования: оценка связи вЧСРБ с кардиометаболическими и эхокардиографическими индикаторами СН среди взрослого населения Северного региона России.

Материал и методы

Связи вЧСРБ и маркеров СН были изучены у участников исследования «Узнай свое сердце» (далее – УСС), проведенного в 2015–2017 гг. с использованием случайной выборки из общего населения четырех округов г. Архангельска в возрасте от 35 до 69 лет [16]. Письменное информированное согласие получено от всех участников. Критерием исключения из настоящего анализа был вЧСРБ >10 мг/л.

Этическое одобрение

Исследование было одобрено комитетами по этике Северного государственного медицинского университета, Архангельск (протокол № 01/01–15 от 27.01.2015), и Лондонской школы гигиены и тропической медицины (протокол № 8808 от 24.02.2015).

Дизайн исследования и обследуемые

Тип исследования – поперечное. Выборка УСС включала 2381 человек. Доля мужчин – 41,5%. Способ формирования выборки и ее характеристики описаны ранее [16]. У 2356 участников УСС был определен уровень вЧСРБ. Среднее значение – 3,5 мг/л, медиана – 1,6 мг/л, у 540 (22,9%) исследуемых вЧСРБ был >3 мг/л. После исключения из исследования 156 (6,6%) человек, у которых вЧСРБ был >10 мг/л, и 356 (15,1%) человек с отсутствующими данными по анализируемым переменным, объем выборки составил 1844 человека. Из них в группу с наличием субклинического воспаления вошло 686 (37,2%) участни-

ков УСС с $\text{вчСРБ} \geq 2,0$ мг/л, а участники УСС с $\text{вчСРБ} < 2,0$ мг/л – 1 158 (62,8%) человек образовали группы сравнения.

Анамнестические данные

Используемые данные о наличии у участников исследования сахарного диабета, артериальной гипертензии, СН и перенесенного инфаркта миокарда, а также данные о курении получены со слов респондентов посредством устного сбора анамнестических данных с использованием стандартизированного опросника, представленного в приложениях к публикации S. Cook и соавт. [16].

Антропометрические измерения и измерение АД

Окружность талии измерена в см с помощью измерительной ленты (Seca®201; Seca Limited). Выполнялось 2 измерения и использовано среднее значение. Абдоминальное ожирение определялось как $\text{ОТ} > 102$ см для мужчин и $\text{ОТ} > 88$ см для женщин (АТР III) [14]. Систolicкое и диastolicкое АД (САД и ДАД) были измерены стандартно на плечевой артерии с помощью OMRON 705 IT automatic blood pressure monitor (OMRON Health care) после 5 минут покоя в положении сидя. Выполнялись 3 измерения с 2-минутным интервалом между измерениями. Использовано среднее значение 2-го и 3-го измерений.

Лабораторные измерения

Методика забора образцов описана [16]. Уровни вчСРБ и цистатина С в сыворотке и HbA_{1c} в цельной крови (EDTA) были определены иммунотурбидиметрическим методом (AU 680; Chemistry System Beckman Coulter). Содержание высокочувствительного тропонина Т (вчТнТ) и мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определено иммунным электрохемилюминесцентным методом «ECLIA» (Анализатор Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH, Hitachi, Japan). Уровни липидов (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды) в сыворотке крови определены энзиматическим калориметрическим методом (AU 680; Chemistry System Beckman Coulter).

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографические (ЭхоКГ) исследования выполнены на ультразвуковом аппарате GE VividQ (GE Health care) в соответствии со стандартным ЭхоКГ протоколом УСС [16]. Систolicкая функция ЛЖ была определена по фракции выброса (ФВ), рассчитанной по методу Simpson. Критерием сниженной ФВ считали $\text{ФВ} < 40\%$. В качестве ЭхоКГ индикаторов, связанных с СН, учитывались индекс объема левого предсердия

(ИОЛП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), отношение скорости раннего и позднего диastolicкого наполнения (отношение Е/А). Все структурные параметры ЭхоКГ, а также показатели диastolicкой функции ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями ESC/EAE [17, 18].

Статистические методы

Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и процентные доли. Симметрично распределенные непрерывные переменные представлены как средние арифметические (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для непрерывных переменных с асимметричным распределением (вчСРБ , триглицериды, вчТнТ , NT-proBNP) указаны медианы (Me) и значения, соответствующие первому и третьему квартилю (Q1 ; Q3). В последующий анализ асимметрично распределенные переменные включались в $\ln$ -трансформированном виде.

Для сравнения группы участников УСС с наличием лабораторных признаков субклинического воспаления ($\text{вчСРБ} \geq 2,0$ и $< 10,0$ мг/л; далее – группа СВ+) с группой участников УСС с отсутствием лабораторных признаков субклинического воспаления ($\text{вчСРБ} < 2,0$ мг/л; далее – группа СВ–) по категориальным переменным использовался тест Пирсона (χ^2), по непрерывным переменным – t -критерий для независимых выборок.

Многомерная пошаговая логистическая регрессия использовалась для оценки связей наличия субклинического воспаления с показателями кардиометаболического риска: ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, $\text{ОТ} > 102$ см для мужчин, > 88 см у женщин, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин, $< 1,2$ ммоль/л для женщин, триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст., $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$, цистатин С $> 1,2$ мг/л. Результаты анализа представлены в виде отношений шансов (ОШ).

Многомерные пошаговые линейные регрессии использовались для оценки связи уровня вчСРБ с показателями кардиометаболического риска и ЭхоКГ индикаторами СН: ФВ ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, отношение Е/А . Для контроля возможных эффектов вмешивания во все регрессионные модели вводились возраст, пол, курение, ОТ , ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды, САД, ДАД, цистатин С, вчТнТ , HbA_{1c} , перенесенный инфаркт миокарда. Многомерная линейная регрессия также использовалась для оценки связи уровня NT-proBNP с ЭхоКГ индикаторами СН. В целях сравнительной оценки вкладов независимых переменных результаты анализа представлены с использованием стандартизованного коэффициента β .

За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Статистический анализ был выполнен с использованием Stata 12.1.

Результаты

Характеристики сравниваемых групп

Участники из основной группы СВ+ были на 2,4 года старше, в обеих группах в одинаковой степени преобладали женщины (табл. 1). В группе СВ+ выявлена более высокая частота курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, СН, перенесенного инфаркта миокарда, чем в группе сравнения. Показатели липидного профиля, ОТ, HbA_{1c}, цистатина С, вчТнТ, NT-proBNP имели значимые различия в исследуемых группах. В группе СВ+ выявлены признаки ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ: более высокие значения структурных параметров левых отделов сердца (ИММЛЖ и ИОЛП) и более низкие значения индикаторов систолической и диастолической функции ЛЖ.

Таблица 1. Характеристика обследованных участников (n=1844)

Показатель	Группа СВ+ (n=686)	Группа СВ- (n=1158)	p ^a
Возраст, М±SD, годы	54,8±9,5	52,4±9,7	<0,001
Пол, мужской, абс. (%)	280 (40,8)	449 (43,1)	0,339
Курение, да, абс. (%)	189 (27,6)	233 (20,1)	<0,001
Артериальная гипертензия, абс. (%)	398 (58,0)	468 (40,6)	<0,001
Инфаркт миокарда в прошлом, абс. (%)	43 (6,3)	38 (3,3)	0,002
Сахарный диабет, абс. (%)	63 (9,2)	73 (6,3)	0,022
Сердечная недостаточность, абс. (%)	92 (13,5)	101 (8,8)	0,001
Окружность талии, М±SD, см	96,4±12,9	87,1±12,2	<0,001
САД, М±SD, мм рт. ст.	135,3±20,4	130,1±19,7	<0,001
ДАД, М±SD, мм рт. ст.	85,3±11,4	82,3±11,6	<0,001
Общий ХС, М±SD, ммоль/л	5,5±1,1	5,4±1,1	0,003
ХС ЛПВП, М±SD, ммоль/л	1,4±0,3	1,5±0,4	<0,001
ХС ЛПНП, М±SD, ммоль/л	3,8±0,9	3,6±0,9	<0,001
Триглицериды, Ме (Q1–Q3), ммоль/л ^б	1,5 (1,0; 2,0)	1,1 (0,8; 1,6)	<0,001
HbA _{1c} , М±SD, %	5,7±0,9	5,4±0,6	<0,001
Цистатин С, М±SD, мг/л	0,93±0,29	0,86±0,20	<0,001
вчТропонин Т, М±SD, нг/л ^б	6,4 (4,8; 8,8)	6,2 (4,5; 8,3)	0,020
NT-proBNP, Ме (Q1; Q3), пг/мл ^б	89,2 (45,1; 164,0)	74,2 (41,1; 133,5)	<0,001
ФВ ЛЖ, М±SD, %	55,7±6,1	57,5±5,5	<0,001
ИОЛП, М±SD, мл/м ²	12,3±4,5	11,9±4,1	0,095
ИММЛЖ, М±SD, г/м ²	115,6±32,1	108,2±26,0	<0,001
Отношение Е/А, М±SD	1,14±0,35	1,27±0,40	<0,001

^a – Для количественных признаков р-значение оценено t-тестом для независимых выборок, для категориальных – тестом Пирсона (χ^2). ^б – При сравнении групп переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде.

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

При устном сборе анамнестических данных 193 участника исследования (10,2%) указали на наличие у них СН. Таких респондентов было больше в группе СВ+ (13,5%), чем в группе СВ- (8,8%). Содержание NT-proBNP у них также оказалось выше в сравнении с группой СВ- [89,2 (45,1; 164,0) пг/мл против 74,2 (41,1; 133,5) пг/мл, $p<0,001$]. Поскольку в данной популяционной выборке респондентов преобладали условно здоровые лица с сохраненной ФВ ЛЖ (только 14 (0,7%) человек имели ФВ ЛЖ <40%), есть основания полагать, что среди участников исследования, отметивших наличие СН, преобладали пациенты с СН и сохраненной ФВ.

Ассоциации вчСРБ с кардиометаболическими факторами риска

В качестве кардиометаболических факторов, независимо связанных с субклиническим воспалением, определены пожилой возраст, курение, наличие абдоминального ожирения, повышенные значения ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л), триглицеридов (>1,7 ммоль/л) и цистатина С (>1,2 мг/л) (табл. 2).

Выявлены независимые ассоциации уровня вчСРБ с ОТ, мужским полом, курением, триглицеридами, цистатином С, HbA_{1c} и ХС ЛПНП (табл. 3). Полученная регрессионная модель, включающая 8 независимых переменных, объясняет 25% изменения вчСРБ. Самый большой вклад в изменение вчСРБ в этой модели вносит ОТ – основной компонент МС.

Таблица 2. Ассоциации наличия субклинического воспаления (вчСРБ ≥ 2 мг/л и <10 мг/л) с показателями кардиометаболического риска (n=1844)

Показатель	ОШ ^а	95% ДИ	ОШ скорр. ^б	95% ДИ
Возраст, лет				
• 35–49	1,00	–	–	–
• 50–59	1,48	1,17–1,87	1,19	0,93–1,53
• 60–69	1,73	1,37–2,18	1,32	1,03–1,70
Пол, мужской	0,91	0,75–1,10	–	–
Курение	1,51	1,21–1,88	1,94	1,52–2,47
Абдоминальное ожирение ^в	3,66	2,97–4,52	3,40	2,73–4,22
ХС ЛПВП <нормы г	2,06	1,57–2,70	–	–
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	1,49	1,19–1,88	1,30	1,01–1,66
Триглицериды >1,7 ммоль/л	2,19	1,77–2,72	1,46	1,16–1,84
САД ≥ 140 мм рт. ст.	1,57	1,28–1,93	–	–
ДАД ≥ 90 мм рт. ст.	1,53	1,24–1,89	–	–
Цистатин С >1,2 мг/л	3,42	1,94–6,01	2,13	1,18–3,85
HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ д	2,24	1,43–3,51	–	–

^a – Одномерный логистический регрессионный анализ; ^б – Многомерная логистическая регрессия, обратный пошаговый метод; ^в – Окружность талии >102 см для мужчин, >88 см у женщин (АТР III); г – ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин, <1,2 ммоль/л для женщин; д – Американская диабетическая ассоциация, 2019

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Таблица 3. Ассоциации вчСРБ с кардиометаболическими факторами риска (n=1844)

Показатель	Одномерный анализ ^б		Многомерный анализ ^в	
	Станд. коэфф. β	Р	Станд. коэфф. β	Р
Возраст	0,172	<0,001	–	–
Пол, мужской	0,031	0,190	–0,135	<0,001
Курение, да	0,093	<0,001	0,109	<0,001
ОТ	0,444	<0,001	0,379	<0,001
ХС ЛПВП	–0,022	<0,001	–	–
ХС ЛПНП	0,015	<0,001	0,049	0,025
Триглицериды, ^а	0,293	<0,001	0,083	<0,001
САД	0,213	<0,001	–	–
ДАД	0,215	<0,001	0,082	<0,001
Цистатин С	0,204	<0,001	0,082	<0,001
НbA _{1с}	0,192	<0,001	0,064	0,003

^а – Переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде;
^б – Простая линейная регрессионная модель для каждой переменной;
^в – Множественная линейная регрессия, обратный пошаговый метод, в таблице представлены только независимые коэффициенты регрессии β.
 ОТ – окружность талии, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НbA_{1с} – гликированный гемоглобин.

Оказалось, что несмотря на небольшое, но значимое различие между группами по возрасту в данной выборке (табл. 1) и наличие значимой связи возраста с вчСРБ в одномерной регрессионной модели, независимой связи возраста с вчСРБ в многомерной модели не найдено.

Таблица 4. Ассоциации ЭхоКГ индикаторов СН с кардиометаболическими факторами риска (n=1844)

Показатель	Зависимые переменные ^а							
	ФВ ЛЖ		ИОЛП		ИММЛЖ		Отношение Е/А	
	β	Р	β	Р	β	Р	β	Р
вчСРБ ^б	–0,075	0,003	–0,075	0,002	–	–	–0,058	0,005
Возраст	–	–	0,156	<0,001	0,137	<0,001	–0,453	<0,001
Пол, мужской	–	–	–	–	0,150	<0,001	–0,045	0,023
Курение, да	–	–	–	–	0,055	0,009	–	–
ОТ	–0,110	<0,001	0,122	<0,001	0,195	<0,001	–0,123	<0,001
ХС ЛПВП	0,068	0,006	–	–	–	–	–	–
ХС ЛПНП	–	–	–0,060	0,008	–0,043	0,037	–	–
Триглицериды ^б	–	–	–	–	–	–	–0,069	0,001
САД	0,104	0,010	0,190	<0,001	0,127	<0,001	0,091	0,009
ДАД	–0,197	<0,001	–0,162	<0,001	–	–	–0,288	<0,001
НbA _{1с}	–	–	–	–	–	–	–	–
Цистатин С	–	–	–	–	–	–	–	–
вчТропонин Т ^б	–0,087	<0,001	0,090	<0,001	0,141	<0,001	–	–
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,089	<0,001	–0,107	<0,001	–0,109	<0,001	–	–

^а – использовались многомерные линейные регрессии, обратный пошаговый метод. Все 14 независимых переменных включались в каждую регрессионную модель. В таблице представлены только значимые независимые коэффициенты регрессии β;
^б – Переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде.
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОТ – окружность талии, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НbA_{1с} – гликированный гемоглобин.

Ассоциации вчСРБ с ЭхоКГ-индикаторами сердечной недостаточности

Определены отрицательные ассоциации вчСРБ с ЭхоКГ индикаторами ремоделирования сердца (ФВ ЛЖ, ИОЛП, отношение Е/А), отражающие связь повышения вчСРБ с ухудшением систолической и диастолической функций ЛЖ (табл. 4).

Ассоциации показателей ремоделирования сердца с NT-proBNP

Определены положительные ассоциации показателей ЭхоКГ (ИММЛЖ и ИОЛП), которые в случае отклонения от нормативных значений характеризуют структурные изменения сердца, с NT-proBNP – основным биомаркером СН (табл. 5). Показаны положительные связи NT-proBNP с возрастом и женским полом. Не получено достоверной ассоциации ФВ ЛЖ с NT-proBNP, что может объясняться преобладанием в данной популяционной выборке условно здоровых лиц с сохраненной ФВ ЛЖ (99,3%).

Обсуждение

В 1997 году данные проспективного исследования «Здоровье врачей» (Physicians» Health Study), в котором повышенные уровни вчСРБ были описаны у здоровых лиц за много лет до развития первого сосудистого события, ответили на вопрос: «Повышение СРБ – это результат или причина ишемии?» [6, 19]. В этом исследовании дополнительно показано, что «субклиническое»

Таблица 5. Ассоциации концентрации NT-proBNP⁶ с показателями ЭхоКГ (n=1884)

Показатель	β^a	P
Возраст	0,418	<0,001
Пол, женский	0,263	<0,001
Курение, да	0,067	0,001
ИММЛЖ	0,175	<0,001
ИОЛП	0,136	<0,001
ФВ ЛЖ	-0,030	0,140
Отношение Е/А	0,169	<0,001

^a – Использовалась множественная линейная регрессия;

⁶ – Переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде.

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

системное воспаление, которое определено путем измерения уровня вЧСРБ, является стабильным в течение длительного периода времени и что противовоспалительное средство ацетилсалициловая кислота значимо модифицировало эффекты вЧСРБ на сосудистый риск [19]. Перспективы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью противовоспалительных средств определяют значимость проведения эпидемиологических исследований по установлению частоты повышенных уровней вЧСРБ в популяции.

В нашу случайную выборку взрослого населения г. Архангельска вошло 2 356 мужчин и женщин возрасте 35–69 лет, медиана вЧСРБ у них составила 1,6 мг/л. 23% из них имели значение вЧСРБ >3 мг/л и только 6,6% имели уровень вЧСРБ выше 10 мг/л. Медиана уровня вЧСРБ в популяции США около 2 мг/л, и примерно 25% от общей численности населения имеют уровень вЧСРБ более 3 мг/л [6], что сопоставимо с нашими данными, полученными впервые в рамках популяционного исследования в Северном регионе России.

Уровень СРБ, определяемый с использованием высокочувствительных иммунологических методов (так называемый вЧСРБ) в диапазоне от <1 мг/л (низкий), 1–3 мг/л (средний) и >3 мг/л (высокий), линейно коррелирует с нарастанием риска кардиоваскулярных осложнений в контексте других традиционных факторов риска [6]. В настоящем исследовании в основной группе (вЧСРБ $\geq 2,0$ и <10,0 мг/л) значимо выше оказалась доля лиц с сахарным диабетом и с перенесенным инфарктом миокарда, что согласуется с известными данными о том, что СРБ тесно связан с развитием обоих заболеваний независимо от классических факторов риска [5, 20–23]. Анализ данных исследования WOSCOPS показал, что СРБ повышает прогностическую информативность для обоих исходов (коронарной болезни сердца и новых случаев сахарного диабета) наряду с МС и другими факторами риска [14].

Многомерный регрессионный анализ позволил выявить совокупность факторов, независимо ассоциированных с субклиническим воспалением у жителей Архангельска: пожилой возраст, курение, наличие абдоминального ожирения, повышенные значения ХС ЛПНП, триглицеридов и цистатина С. Результаты настоящего исследования показали, что наибольший вклад в изменение вЧСРБ оказывает ОТ. Известно, что при сочетании МС с повышенным уровнем СРБ риск развития коронарной болезни сердца и сахарного диабета существенно возрастает [14]. Исследование ассоциаций вЧСРБ с другими известными на сегодняшний день факторами риска развития сердечно-сосудистых событий выявило его положительную корреляцию с ХС ЛПНП. В работе P. Libby с соавт. [24] дается представление об участии воспаления в атеротромботическом процессе и роли взаимодействия между молекулами адгезии, цитокинами, циркулирующими моноклеарными клетками, модифицированными ЛПНП и сосудистым эндотелием в поддержании риска инфаркта и инсульта, что согласуется с результатами нашего исследования.

Нами также получены свидетельства об ассоциации цистатина С и вЧСРБ. По данным литературы, высокие концентрации цистатина С были обнаружены в сочетании с высокими концентрациями СРБ [25]. Воспаление, сочетающееся с атерогенными изменениями, может быть одним из механизмов, связанных с цистатином С и сердечно-сосудистым риском [25]. По данным литературы, на концентрацию цистатина С в плазме влияет возраст [26, 27], индекс массы тела [26, 28], пол [26, 27], курение [28] и высокая концентрация СРБ [26, 27].

Кроме выявления ассоциаций вЧСРБ с кардиометаболическими факторами риска, в нашем исследовании предпринята попытка установить связи этих факторов и показателей ЭхоКГ, что позволило получить новые данные. Так, в регрессионных моделях наиболее значимыми предикторами изменения ЭхоКГ показателей оказались вЧТнТ, ОТ, уровень АД, в меньшей степени – уровни липидов и вЧСРБ. Результаты анализа показали, что вЧСРБ отрицательно ассоциирован с ФВ ЛЖ и показателем диастолической функции (отношением Е/А). Кроме того, показатели структурных и функциональных изменений сердца ассоциированы с концентрацией NT-proBNP. Известно, что главным стимулом высвобождения натрийуретических пептидов служит гемодинамический стресс/напряжение миокарда (давление/растяжение полостей сердца и сосудов).

В мета-анализе индивидуальных данных пациентов, включившем данные 10 исследований и 9 289 больных с хронической СН, вЧТнТ был добавлен в прогностическую модель наряду с установленными маркерами риска (пол, возраст, ишемическая этиология, ФВ ЛЖ, скорость клубочковой фильтрации и NT-proBNP), и значимо улучшил предсказание риска для общей и сердечно-сосудистой смертно-

сти и для госпитализаций по сердечно-сосудистой причине. Каждый биомаркер может быть связан с одним или несколькими звеньями патогенеза СН. Мультимаркерная стратегия, основанная на новой платформе, включающей измерение от 48 до 96 различных биомаркеров, позволяет определить механизмы, вовлеченные в патогенез у различных больных СН [29]. Например, анализ панели 48 различных биомаркеров у пациентов с острой СН в сочетании с сахарным диабетом и без диабета выявил «сильный» кластер биомаркеров, связанных с воспалением и фиброзом, таких как ИЛ-6, периостин и СРБ, у больных сахарным диабетом, предполагая специфическую активацию у них этих путей, но не у пациентов без диабета [30]. Исследования, сравнивающие новые биомаркеры с традиционными факторами риска и клинической оценкой, по-прежнему актуальны [31]. В нашем исследовании компоненты МС (ОТ, отражающая центральное ожирение, АД, уровни ХС ЛПВП, триглицеридов) имеют связи как с уровнем вчСРБ, так и с ЭхоКГ показателями, характеризующими дисфункцию миокарда и риск развития СН. В 2015 г. Р. Perrone-Filardi с соавт. представили обзор современной литературы о роли МС в развитии СН [15], в котором отражены разнообразные механизмы влияния всех компонентов этого синдрома, способствующие ремоделированию сердца и развитию СН. Показаны положительные связи биомаркера NT-proBNP с показателями ЭхоКГ, отражающими структурные изменения сердца (ИММЛЖ и ИОЛП).

Ограничениями проведенного исследования являются его поперечный дизайн, не позволяющий однозначно судить о причинно-следственных связях, и отсутствие возможности оценить ассоциации других биомаркеров и клеток иммунной системы с показателями ремоделирования миокарда. В небольшом ранее проведенном нами исследовании у пациентов с СН и сохраненной ФВ и СН с умеренно сниженной ФВ ишемического генеза выявлены значимые ассоциации между показателями ЭхоКГ и уровнями биомаркеров NT-proBNP, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), матриксной металлопротеиназы-12 (MMP-12), которые отражают различные патофизиологические механизмы ремоделирования миокарда. ФВ и конечный систолический размер ЛЖ, показатели систолической функции были ассоциированы с биомаркером растяжения сердца – NT-proBNP. ИММЛЖ оказался ассоциированным с MMP-12, а конечный диастолический размер ЛЖ – с TGF- β . Определены корреляции между растворимым индуктором Fas-опосредованного апоптоза (sFasL) и TGF- β и растворимым рецептором апоптоза (sFas) и MMP-12 [32]. Известно, что MMP играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации и дифференциации клеток, апоптозе. Они задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FasL, в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [33].

Таким образом, исследование иммунного компонента патогенеза СН представляется перспективным. В 2019 году в обзоре I. Andreadou с соавт. обсуждается роль иммунных клеток как мишеней для кардиопротекции и новые терапевтические подходы к профилактике СН [10].

Результаты проведенного исследования обосновывают клиническую значимость выделения феногруппы с центральным ожирением и субклиническим воспалением (вчСРБ ≥ 2 мг/л и < 10 мг/л) и мониторингования у них совокупности биомаркеров (вчСРБ, цистатина С, NT-proBNP, вчTnT) – наряду с ЭхоКГ показателями диастолической функции, гипертрофии ЛЖ, что потенциально позволит улучшить выявление начальных стадий СН с сохраненной ФВ.

Заключение

На популяционной выборке взрослого населения Северного региона России выявлены независимые ассоциации вчСРБ с факторами кардиометаболического риска (компонентами МС, ХС ЛПНП и цистатином С), а также с эхокардиографическими структурными и функциональными индикаторами (ФВ ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, отношением Е/А), что отражает потенциальное участие воспаления в миокардиальном ремоделировании и развитии СН.

Благодарности:

Выражаем благодарность всем участникам Международного проекта по сердечно-сосудистым заболеваниям в России (International Project on Cardiovascular Disease in Russia, <https://knowyourheart.science/>), участвовавшим в разработке дизайна и организации исследования «Узнай свое сердце», сборе и первичной обработке используемых нами данных, а также всем жителям г.Архангельска, принявшим участие в исследовании «Узнай свое сердце».

Финансирование

Исследование «Узнай свое сердце» является составной частью Международного проекта по сердечно-сосудистым заболеваниям в России (International Project on Cardiovascular Disease in Russia, <https://knowyourheart.science/>), который реализуется при финансовой поддержке Wellcome Trust [Strategic Award 100217], UiT – Арктического университета Норвегии, Норвежского института общественного здравоохранения и Министерства здравоохранения Норвегии. Спонсоры проекта не принимали участие в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации и подготовке рукописи.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.12.19

- Lüscher TF. Inflammation: the new cardiovascular risk factor. *European Heart Journal*. 2018;39(38):3483–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy607
- Guzik TJ, Libby P. Leaders in Cardiovascular Research: Peter Libby. *Cardiovascular Research*. 2019;115(6):e61–2. DOI: 10.1093/cvr/cvz069
- Prati F, Ruscica G, Marco V, Albertucci M. 'Precision medicine' and ischaemic heart disease: the stage is set for the new antibody based therapies (lipid lowering and anti-inflammatory). *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Suppl B):B73–5. DOI: 10.1093/eurheartj/suz029
- Gatto L, Marco V, Contarini M, Prati F. Atherosclerosis to predict cardiac events: where and how to look for it. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18:e154–6. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000465
- Pradhan AD. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327–34. DOI: 10.1001/jama.286.3.327
- Ridker PM. A Test in Context: high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(6):712–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
- Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Design, Development and Therapy*. 2010;4:383–413. DOI: 10.2147/DDDT.S10812
- Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, Deckers JW, Hofman A, Stricker BHCh et al. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study. *American Heart Journal*. 2006;152(3):514–20. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.023
- Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010
- Andreadou I, Cabrera-Fuentes HA, Devaux Y, Frangogiannis NG, Frantz S, Guzik T et al. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities. *Cardiovascular Research*. 2019;115(7):1117–30. DOI: 10.1093/cvr/cvz050
- Kwak B, Ferdinandy P, Hausenloy DJ. Realizing the therapeutic potential of novel cardioprotective therapies: The EU-CARDIOPROTECTION COST Action – CA16225. *Conditioning Medicine*. 2018;1(3):116–23. [Av. at: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:107091>]
- Lefer DJ, Bolli R. Development of an NIH Consortium for Preclinical Assessment of CARDioprotective Therapies (CAESAR): A Paradigm Shift in Studies of Infarct Size Limitation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;16(3–4):332–9. DOI: 10.1177/1074248411414155
- Jones SP, Tang X-L, Guo Y, Steenbergen C, Lefer DJ, Kukreja RC et al. The NHLBI-Sponsored Consortium for preclinical assessment of cARDioprotective Therapies (CAESAR): A New Paradigm for Rigorous, Accurate, and Reproducible Evaluation of Putative Infarct-Sparing Interventions in Mice, Rabbits, and Pigs. *Circulation Research*. 2015;116(4):572–86. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305462
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DStJ, Haffner SM et al. Metabolic Syndrome With and Without C-Reactive Protein as a Predictor of Coronary Heart Disease and Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94
- Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European Heart Journal*. 2015;36(39):2630–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv350
- Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, Averina M, Bobrova N, Boytsov S et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18. *Wellcome Open Research*. 2018;3:67. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14619.2
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afifalo 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
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.jecho.2016.01.011
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(14):973–9. DOI: 10.1056/NEJM199704033361401
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(5):1596–600. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1596
- Ridker PM. Inflammatory Biomarkers, Statins, and the Risk of Stroke: Cracking a Clinical Conundrum. *Circulation*. 2002;105(22):2583–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000017822.82512.62
- Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *The Lancet*. 2001;358(9286):946–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06112-8
- Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1131–7. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1131
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317–25. DOI: 10.1038/nature10146
- Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and Cardiovascular Risk. *Clinical Chemistry*. 2009;55(11):1932–43. DOI: 10.1373/clinchem.2009.128397
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*. 2004;65(4):1416–21. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney International*. 2009;75(6):652–60. DOI: 10.1038/ki.2008.638
- Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R et al. GFR Estimation Using Cystatin C Is Not Independent of Body Composition. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(5):712–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.07.001
- Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137(3):286–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560
- Sharma A, Demissei BG, Tromp J, Hillege HL, Cleland JG, O'Connor CM et al. A network analysis to compare biomarker profiles in patients with and without diabetes mellitus in acute heart failure: Biomarkers in patients with diabetes and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1310–20. DOI: 10.1002/ehf.912
- Dinotolo E, Sciatti E, Anker MS, Lombardi C, Dasseni N, Metra M. Updates in heart failure: what last year brought to us. *ESC Heart Failure*. 2018;5(6):989–1007. DOI: 10.1002/ehf2.12385
- Mirolubova O.A., Moiseeva A.S., Antonov A.B. Relationships between biomarkers and echocardiography indicators in patients with heart failure with a preserved and moderately reduced ejection fraction. VI global educational forum "Russian cardiovascular days". 2018;43. Av. at: https://scardio.ru/content/activities/2018/RCD/event_11984_thesises.pdf. 2018. [Russian: Миролюбова О.А., Мосеева А.С., Антонов А.Б. Взаимосвязи биомаркеров и показателей эхокардиографии у больных сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса. VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца». 2018;43. Доступно на: https://scardio.ru/content/activities/2018/RCD/event_11984_thesises.pdf]
- Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L. et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):266–79. [Russian: Шадрина А.С., Плиева А.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):266–79]. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

Мунир Абдул Рахман¹, Говиндан Виджярагхаван¹, Анкудинов А. С.², Калягин А. Н.²

¹ Керальский институт медицинских наук, Керала, Индия

² ФГБОУ ВО «ИГМУ», Иркутск, Россия

СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА И ОЦЕНКА РОЛИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО МАНИФЕСТНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Цель	Изучить особенности поражения коронарного русла, частоту вариантов острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе на фоне первичного манифестного гипотиреоза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также возможные ассоциации заместительной гормональной терапии с показателями липидограммы.
Материал и методы	В ретроспективное исследование включено 344 пациента, имеющих ИБС, стабильную стенокардию I–III функционального класса (CCS, 1976), из них 100 пациентов с первичным манифестным гипотиреозом и 244 пациента без гипотиреоза. Всем пациентам, включенным в исследование, проведена коронароангиография. Проанализированы стандартные лабораторно-инструментальные и клинические параметры. Гипотиреоз подтвержден уровнями тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и тироксина. Проведены сравнительный анализ частоты вариантов ОКС в анамнезе, типов поражения коронарных артерий, лабораторно-инструментальных показателей, а также оценка возможных взаимосвязей. В работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений (min; max). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовался логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$.
Результаты	Выявлена статистически значимая более высокая частота ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST) в группе пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза по сравнению с группой без гипотиреоза (61,6 и 35,6%, $p = 0,03$), а также трехсосудистого поражения коронарных артерий (60,6 и 30,6%, $p = 0,001$). В группе ИБС на фоне гипотиреоза обнаружены статистически значимо повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без гипотиреоза ($p < 0,0001$), а также обратная связь между показателями липидограммы и L-тироксина ($p < 0,0001$).
Заключение	В группе пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза выявлено статистически значимо превышающее число случаев ОКСспST в анамнезе по отношению к группе сравнения. Также в исследуемой группе выявлено статистически значимо преобладающее число случаев трехсосудистого поражения по сравнению с пациентами в группе с ИБС без гипотиреоза. Обнаружена статистически значимая ассоциация между приемом заместительной гормональной терапии и лучшими показателями липидограммы. По мнению авторов, ключевым фактором профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий при ИБС на фоне гипотиреоза является достижение компенсированного состояния в отношении клинических проявлений гипотиреоза с помощью приема заместительной гормональной терапии.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; коронароангиография; гипотиреоз; липидограмма; L-тироксин
Для цитирования	Munir Abdul Rahman, Vijayaraghavan Govindan, Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. State of the coronary arteries and assessment of the role of hormone replacement therapy in patients with coronary heart disease against the background of primary manifest hypothyroidism. Kardiologia. 2020;60(9):76–83. [Russian: Мунир Абдул Рахман, Говиндан Виджярагхаван, Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Состояние коронарного русла и оценка роли заместительной гормональной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза. Кардиология. 2020;60(9):76–83].
Автор для переписки	Анкудинов Андрей Сергеевич. E-mail: andruhin.box@ya.ru

Коморбидные ассоциации в современной кардиологии, терапии и других смежных дисциплинах в настоящее время являются неотъемлемой частью клинического портрета пациента старшей возрастной группы. Появление значительного числа пациентов с коморбидной патологией связано с увеличением продолжительности жизни на фоне эффективной медикаментозной терапии и инвазивных вмешательств, позволяющих длительно компенсировать патологический процесс. Однако данное явление несет в себе значительное количество нежелательных последствий: ухудшение показателей качества жизни, рост затрат на лечение для пациента, в частности, и для системы здравоохранения в целом, повышение числа повторных госпитализаций [1, 2]. Данная проблема наиболее актуальна для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. Известно, что ИБС сочетается с клинически ассоциированными состояниями: сахарным диабетом, хронической болезнью почек, анемией [4, 5]. Отдельным направлением в отношении вопросов коморбидности является оценка влияния хронического воспалительного процесса на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7].

Коморбидные взаимосвязи ССЗ с заболеваниями эндокринной системы в современных рекомендациях и исследованиях представлены в основном ассоциацией с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Это обусловлено эпидемиологией (частым сочетанием СД и ССЗ) и влиянием на прогноз [8]. Однако в силу определенных причин из поля зрения часто ускользают другие, не менее значимые, ассоциации, в частности, ССЗ и гипотиреоза. Гипотиреоз представляет собой синдром, характеризующийся снижением уровня гормонов щитовидной железы и/или ослаблением их эффекта на тканевом уровне [9]. Выделяются три основных механизма влияния дисбаланса гормонов щитовидной железы на течение ССЗ:

- прямое геномное воздействие на кардиомиоциты через сопряжение с ядерными рецепторами, что, в свою очередь, приводит к регуляции экспрессии генов-мишеней;
- внеядерный механизм – влияние гормонов на ионные каналы в клеточной мембране кардиомиоцитов;
- экстракардиальный механизм - различные эффекты трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) на периферическое кровообращение, изменение параметров сердечно-сосудистой гемодинамики, показатели сократимости миокарда (ударный объем) и т. д. [10, 11].

Все вышеперечисленные патогенетические механизмы ведут к ухудшению течения ССЗ на фоне гипотиреоза. В первую очередь это касается ИБС, так как механизм развития атеросклероза и дестабилизация течения дислипидемии у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза явля-

ется одной из наиболее актуальных и обсуждаемых тем. Исследователей интересуют не только количественные показатели снижения/увеличения той или иной фракции липидограммы, но и более детальное изучение морфологических характеристик сосудистой стенки. Так, в одной из работ с помощью лазерной доплер-флоуметрии показано статистически значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа у больных гипотиреозом [12]. Интерес представляют результаты ретроспективных анализов в отношении исходов у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий. В исследовании с выборкой 222 пациентов показано значимое увеличение случаев повторных реваскуляризаций коронарного русла по сравнению с пациентами без гипотиреоза в течение 8-летнего периода наблюдения (20,3% против 6,1%; $p=0,02$) [13]. Данные, полученные с участием значительно большего количества пациентов, демонстрируют противоречивые результаты. По данным анализа баз PubMed и Embase с 555 530 пациентами, было показано увеличение смертности от всех причин, в том числе и сердечно-сосудистых, у больных, имеющих гипотиреоз. Однако пациенты, имеющие наименьшее количество ассоциированных клинических состояний, несмотря на наличие гипотиреоза, не продемонстрировали статистически значимых различий по отношению к смертельным случаям [14]. В то же время, по данным мета-анализов публикаций баз данных PubMed, Embase и Cochrane Library (1 521 пациентов), проведенных исследователями из Китая, выявлены ассоциации, указывающие, что повышение тиреотропного гормона (ТТГ) при гипотиреозе негативно влияет на показатели липидограммы, что, в свою очередь, влияет на развитие эндотелиальной дисфункции при ИБС и может негативно сказываться на прогнозе [15].

Отдельной актуальной темой дискуссии остается вопрос о роли заместительной гормональной терапии в развитии ИБС, а именно коронарной болезни сердца. В некоторых работах, проведенных на небольших выборках без проспективной оценки терапии, указывается на положительное влияние заместительной терапии L-тироксина на течение ИБС. В источниках опубликованы результаты, демонстрирующие наличие значимого снижения уровня концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также повышение концентрации оксида азота (NO) у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза [16]. Работы с более весомым объемом выборки не демонстрируют четких и определенных указаний в отношении положительного влияния L-тироксина на течение ИБС. По мнению исследователей, нет значимых различий в проявлении клинических симптомов (ангинозных приступов), в частоте развития новых случаев фибрилляции предсердий, а также других симпто-

мов ИБС по сравнению с пациентами, получавшими L-тироксин [17–19].

Однако работ с достаточным числом пациентов, посвященным влиянию заместительной гормональной терапии при гипотиреозе на исход коронарной болезни сердца с четкими рекомендациями, нет. Большинство проанализированных нами публикаций связаны с субклиническим гипотиреозом, что вызывает интерес к особенностям течения ИБС на фоне других форм гипотиреоза. Также стоит учесть, что все рекомендации, указывающие на критерии старта начала заместительной терапии, исходят от эндокринологических сообществ. Хотя логично утверждать, что рекомендации должны составляться с учетом мнения как кардиологов, так и эндокринологов. В совокупности авторы из вышеуказанных источников указывают на необходимость дальнейших исследований с целью детального анализа влияния гипотиреоза на течение ИБС.

Цель

Таким образом, цель представленного исследования – выявить возможные различия в морфологии поражения коронарного русла у пациентов с обструктивной формой ИБС на фоне гипотиреоза и сравнить полученные данные с пациентами без гипотиреоза, оценить наличие ассоциаций заместительной гормональной терапии с показателями липидограммы, предложить возможные корректировки заместительной гормональной терапии для пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза.

Материал и методы

На первичном этапе методом случайной выборки были обследованы 1 560 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, поступивших в стационар либо находившихся на амбулаторном лечении в Керальском институте медицинских наук (Индия, Тривандрум), с признаками стенокардии напряжения. Набор пациентов осуществлялся в период с 2016 по 2018 г.

Критерии включения в исследование:

- диагноз ИБС – стабильная стенокардия II–IV функционального класса (ФК) (CCS, 1976);
- полученное согласие на проведение коронароангиографии (КАГ) на момент включения пациента в исследование с целью изучения морфологии повреждения коронарного русла. За клинически значимую степень стеноза принималось сужение просвета более 50% [20];
- диагноз первичный манифестный гипотиреоз, подтвержденный уровнем Т4 и ТТГ [21];

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от проведения КАГ;
- развитие острых формы ИБС на момент включения в исследование (ОКС, жизнеугрожающие нарушения ритма);

- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (НУНА), декомпенсация;
- трепетание/фибриляция предсердий;
- хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
- цирроз печени;
- сахарный диабет в декомпенсированной форме;
- дегенеративные заболевания суставов;
- ожирение III степени;
- другие тяжелые заболевания;
- курение.

Регистрировались нарушения (стеноз) в одной, двух или трех коронарных артериях с указанием степени стеноза. Дополнительно проводилась велоэргометрия на приборе Case 8000 Marquette (GE Medical System) по протоколу Bruce и модифицированному протоколу Bruce. Биохимические исследования включали определение концентрации натрийуретического пептида (Vidas IFA), концентрации HbA1C (TOSOH), концентрации тропонина, миоглобина (Cobas e411ECLIA), а также липидограммы и определение уровней гормонов тиреоидного статуса: ТТГ, Т3, Т4 (Cobas 6000). Электрокардиограмму регистрировали в 12 стандартных отведениях, используя электрокардиограф Mac 1200 Marquette GE Medical System. Эхокардиография проводилась с использованием приборов Vivid E9 и Vivid 1 (Wipro GE Medical System).

В результате обследования из исследования были исключены 1 316 пациентов, имеющих критерии исключения.

Сформировано 2 группы: 100 пациентов – группа исследования (ИБС с гипотиреозом) и 244 пациента – группа сравнения (ИБС без гипотиреоза). Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию ИБС согласно клиническим рекомендациям [11], включающую β-адреноблокаторы, дезагрегантную терапию, статины. Пациенты, имеющие противопоказания к данным группам препаратов и/или побочные эффекты, были исключены из исследования. Пациенты исследуемой группы принимали заместительную гормональную терапию (L-тироксин). При этом компенсированная форма манифестного гипотиреоза наблюдалась у 66% пациентов; впервые выявленный гипотиреоз наблюдался у 24%. В 10% случаев гипотиреоз имел декомпенсированную форму клинических проявлений.

Проведен одномоментный поперечный сравнительный анализ исследуемых параметров. Проведен анализ возможных взаимосвязей гормонов щитовидной железы с показателями коронарного кровотока и вариантов острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Предварительно при включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирова-

ние согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Керальского института медицинских наук от 02.05.2020 г.

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений (min; max). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна–Уитни.

Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовался логистический регрессионный анализ.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Полученные данные демонстрируют отсутствие значимых различий в указанных параметрах за исключением дислипидемии.

Детальная половозрастная характеристика пациентов представлена в таблице 2. Сравнимые группы были сопоставимы по возрастному составу, однако в исследуемой группе во всех возрастных категориях преобладали женщины, а в группе сравнения – мужчины.

Данные сравнительного анализа клинических параметров приведены в таблице 3. Сравнительный анализ демонстрирует статистически значимые различия по всем исследуемым параметрам за исключением уровней ТЗ, тропонина и ЛПВП.

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ морфологической характеристики поражения коронарного русла (рис. 1). В обеих группах преобладало трехсосудистое поражение коронарных артерий ($p < 0,001$). Также трехсосудистое поражение встречалось чаще в группе пациентов с гипотиреозом по сравнению с больными ИБС без гипотиреоза ($p < 0,001$). Достоверных различий между случаями поражений ПКА и ПНА + ОВ между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Частота вариантов ОКС в анамнезе у включенных в исследование пациентов представлена на рисунке 2. Полу-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Параметр	ИБС и гипотиреоз, n = 100	ИБС без гипотиреоза, n = 244	p
Возраст (лет)	58±5	56±7	0,07
ИМТ (кг/м ²)	29,7±3,5	24,6±1	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	48 (48)	122 (50)	0,7
Гипертоническая болезнь, n (%)	69 (69)	156 (64,3)	0,8
Дислипидемия, n (%)	77 (77)	90 (37)	<0,001
ХБП, n (%)	29 (29)	78 (32)	<0,7
Анемия, n (%)	12 (12)	26 (11)	0,9
ХОБЛ, n (%)	24 (24)	58 (24)	0,7
Стабильная стенокардия II ФК, n (%)	18,2	22,4	0,4
Стабильная стенокардия III ФК, n (%)	67,4	59,1	0,09
Стабильная стенокардия IV ФК, n (%)	14,4	18,5	0,5

ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФК – функциональный класс.

чены статистически значимо различающиеся значения между группами в случаях с ОКСспST ($p = 0,03$). В отношении частоты ОКСбпST значимых отличий получено не было ($p = 0,9$).

Для оценки частоты коронарной реваскуляризации в анамнезе проведен сравнительный ретроспективный анализ (рис. 3).

Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 2. Распределение больных изучаемых групп по возрастной категории и половой принадлежности

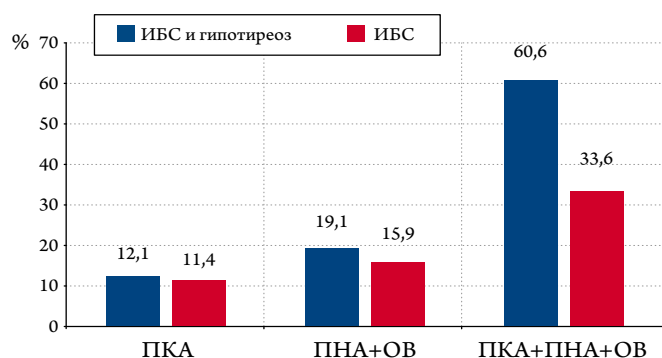
Возраст и пол больных		Группы больных				p
		ИБС и гипотиреоз, n=100		ИБС без гипотиреоза, n=244		
		n	%	n	%	
41-50 лет	всего	16	16	38	15,5	–
	мужчины	7	7	29	11,8	0,04
	женщины	9	9	9	3,6	0,01
51-60 лет	всего	41	41	110	45,2	–
	мужчины	17	17	70	28,6	0,03
	женщины	24	24	40	16,3	0,04
61-70 лет	всего	43	43	96	39,3	–
	мужчины	21	21	56	22,9	0,1
	женщины	22	22	40	16,3	0,02
Всего	всего	100	100	244	100	–
	мужчины	45	44	155	63,5	<0,001
	женщины	55	55	89	36,4	<0,001

Таблица 3. Клинические параметры пациентов, включенных в исследование

Параметр	ИБС и гипотиреоз, n=100	ИБС без гипотиреоза, n=244	p
T3 (нг/мл)	0,9 (0,02;3,7)	1,3 (0,7;88)	0,5
T4 (нг/дл)	1,09 (0,8;10,3)	2,3 (0,2;3,7)	<0,0001
ТТГ (мкМЕ/мл)	9,06 (0,07;100)	1,9 (0,3;5)	<0,0001
Тропонин Т (пг/мл)	699,5 (5;6930)	692,2 (5,1;10000)	0,9
Миоглобин (нг/мл)	19,4 (1,1;170)	32,4 (0,5;500)	0,04
Глюкоза (мг/дл)	185,7 (82;292)	160,7 (83;207)	<0,0001
НbA1C (%)	6,3 (5,2;11,8)	5,4 (5,1;8,9)	<0,0001
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	88,7 (76;102,7)	95,8 (89,2;105,7)	<0,0001
ОХ (мг/дл)	232,08 (177;405)	177,9 (101;316)	<0,0001
ТГ (мг/дл)	148,1 (50;330)	103,5 (31;713)	<0,0001
ЛПВП (мг/дл)	41,4 (16;65)	42,9 (17;76)	0,1
ЛПНП (мг/дл)	161,01 (110;303)	114,3 (45;246)	<0,0001
ЛПОНП (мг/дл)	29,3 (10;66)	20,3 (6;142)	<0,0001
Коэф. АТ	5,8 (3;14)	4,1 (2;12)	<0,0001
L-тироксин (мкг/сутки)	43,05 (12,5;200)		

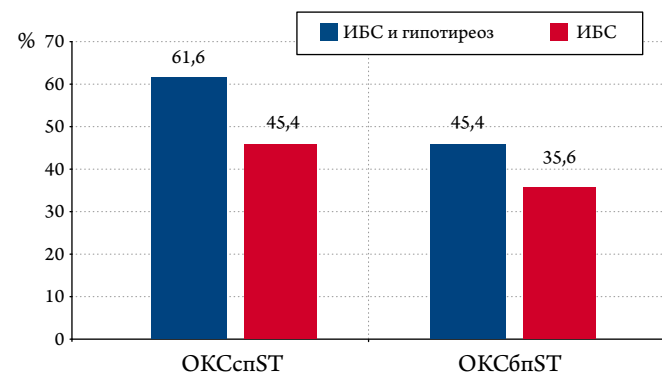
p – уровень значимости. ИМТ – индекс массы тела, Т3 – трийодтиронин, Т4 – тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, НbA1C – гликированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, коэф. АТ – коэффициент атерогенности.

Рисунок 1. Сравнительный анализ вариантов поражения коронарных артерий, %



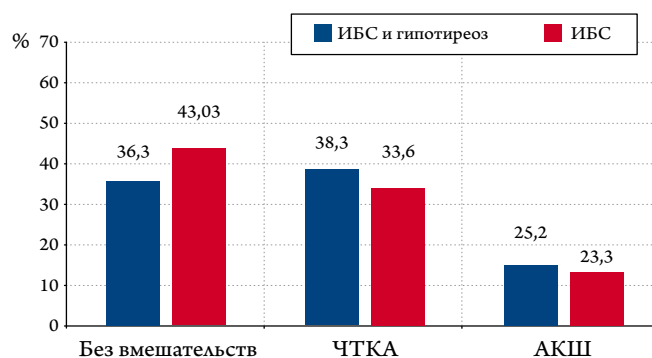
ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – правая наружная ветвь, ПНА+ОВ – правая наружная ветвь + огибающая ветвь.

Рисунок 2. Частота вариантов ОКС в анамнезе у исследуемых пациентов, %



ОКСcpST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Рисунок 3. Частота коронарной реваскуляризации, %



ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

Одним из наиболее важных параметров для пациентов с ИБС в отношении оценки течения и прогноза заболевания являются показатели липидограммы. Учитывая, что все пациенты в исследуемой группе принимали заместительную гормональную терапию (L-тироксин), а также что современные публикации не дают четкого и однозначного мнения о роли заместительной терапии при гипотиреозе на течение ИБС, был выполнен анализ возможной взаимосвязи дозировок L-тироксина с показателями липидограммы данных параметров. Диапазон доз L-тироксина варьировал от 12,5 до 125 мкг/сутки, Ме 43,05 (12,5;125) мкг/сутки. Проведен статистический анализ по выявлению возможной оптимальной ассоциации между дозами L-тироксина и показателями липидограммы. Результаты представлены в таблице 4.

Анализ выявил наиболее сильные взаимосвязи L-тироксина с показателями липидограммы в среднесуточном диапазоне 75–125 мкг. Средняя доза для данной подгруппы составила 90,7 мкг/сутки (635,3 мкг/неделя). В обеих группах пациенты были сопоставимы по параметрам липидснижающей терапии. Средняя доза статинов (аторвастатин) составила 80 мг/сутки на момент нахождения пациентов в стационаре. Затем, учитывая полученную среднесуточную дозу заместительной терапии, проведены анализ взаимосвязи данной дозы с параметрами липидограммы и проверка показателя уровня статистической значимости для каждого параметра липидограммы в исследуемой подгруппе. Результат представлен в таблице 5.

Проведенный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между концентрациями общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и приемом L-тироксина. Стоит отметить, что данная регрессионная модель получена на 84% пациентов из группы ИБС и гипотиреоза. У 10% пациентов, имеющих декомпенсированную форму гипотиреоза, статистически значимых взаимосвязей между дозами L-тироксина и параметрами липидограммы не установлено.

Обсуждение

Роль коморбидности при ССЗ на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем и широко обсуждается в научной литературе. Взаимосвязь гипотиреоза и ИБС является проблемой, связывающей сердечно-сосудистую и эндокринную системы и имеющей значительное количество клинических и патогенетических взаимосвязей. Роль первичного субклинического и манифестного гипотиреоза в прогрессировании ИБС обсуждается давно. Одним из актуальных вопросов, касающихся данной взаимосвязи, является влияние дисбаланса гормонов щитовидной железы на коронарное русло. Демонстрируются противоречивые данные. Авторы указывают на прогрессирование течения дислипидемии, что ведет к прогрессированию коронарного

Таблица 4. Взаимосвязь диапазонов доз L-тироксина с параметрами липидограммы

Параметры липидограммы	Дозировка L-тироксина, мкг/сутки		
	25–50	50–75	75–125
ОХ	r = –0,001	r = –0,1	r = –0,4
ТГ	r = –0,02	r = 0,1	r = –2,4
ЛПВП	r = 0,05	r = 0,01	r = 0,3
ЛПНП	r = –0,03	r = 0,002	r = –0,5
ЛПОНП	r = –0,001	r = –0,1	r = –0,3

Параметры модели – t=1,4; b=0,6; r=0,5; r²=0,3, p – <0,001.

ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, t – критерий Стьюдента, b – коэффициент уравнения регрессии, r – коэффициент корреляции, r² – коэффициент детерминации.

атеросклероза, однако в некоторых источниках указывается на отсутствие статистически значимых ассоциаций гипотиреоза со степенью коронарного атеросклероза [11]. В проведенном нами исследовании обнаружены статистически значимые данные, указывающие на преобладание трехсосудистого поражения коронарных сосудов в группе пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза по сравнению с группой пациентов с ИБС без гипотиреоза. А также в исследуемой группе выявлено статистически значимо большее количество случаев ОКСспST в анамнезе по сравнению с группой без гипотиреоза. Полученные данные дополняют имеющуюся информацию по данному вопросу на сегодняшний день и подчеркивают негативное влияние первичного манифестного гипотиреоза на течение ИБС. В настоящее время имеется достаточно оснований полагать, что первичный гипотиреоз ухудшает течение ИБС [22].

В литературе широко обсуждается влияние гипотиреоза на течение дислипидемии. По данным проанализированных литературных источников, для таких пациентов существует повышенный риск прогрессирования дислипидемии [23, 24]. В связи с этим важным является изучение роли заместительной гормональной терапии первичного гипотиреоза в отношении течения ИБС, в частности, коронарного атеросклероза. По дан-

Таблица 5. Анализ взаимосвязи показателей липидограммы с приемом среднесуточной дозы L-тироксина

Параметры	L-тироксин (90,7 мкг/сутки)				
	t	b	r	r ²	p
ОХ	5,8	–0,5	–0,5	–0,2	<0,0001
ТГ	8,8	–0,5	–0,5	–0,3	<0,0001
ЛПВП	–1,7	–0,1	0,1	0,02	0,08
ЛПНП	5,2	0,4	–0,4	–0,2	<0,0001
ЛПОНП	6,7	0,5	–0,5	–0,3	<0,0001

ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

ным литературы, общепринятого мнения не существует. Заместительная терапия, как считают специалисты, из «American Association of Clinical Endocrinologists» и «American Thyroid Association», должна начинаться при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л. Более низкие значения (от 4,5 до 10,0 мМЕ/л) в старшей возрастной группе могут рассматриваться как физиологические и, по мнению специалистов, требуют индивидуального рассмотрения в отношении назначения L-тироксина. Однако, на наш взгляд, стоит учитывать, что данные рекомендации исходят от эндокринологов и, по сути, никак не согласованы с кардиологическим сообществом.

По результатам логистического регрессионного анализа выявлены ассоциации между концентрациями ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП и приемом L-тироксина в среднесуточной дозировке в группе ИБС и гипотиреоза 90,7 мг/сутки. Данная ассоциация выявлена в поперечном исследовании и не указывает на прогноз. Однако мы допускаем, что для данной группы пациентов возможно применение более интенсивной липидснижающей терапии в комбинации с заместительной гормональной терапией. Также стоит еще раз подчеркнуть, что данная математическая модель получена при одномоментном поперечном исследовании и требует продольного исследования для оценки эффективности проводимой терапии.

Полученные результаты, по всей видимости, указывают на наличие неблагоприятного прогноза для пациентов

с ИБС и первичным манифестным гипотиреозом. Необходимы проспективные исследования с целью разработки вмешательств, способных оказать влияние на прогноз, с последующей оценкой их эффективности.

Заключение

В группе пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза выявлено статистически значимо большее число случаев ОКС/стТ в анамнезе по отношению к группе сравнения. Также в исследуемой группе отмечено статистически значимо преобладающее число случаев трехсосудистого поражения коронарных артерий по сравнению группой с ИБС без гипотиреоза. Обнаружена статистически значимая ассоциация между приемом заместительной гормональной терапии и лучшими показателями липидограммы. По мнению авторов, ключевым фактором профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий при ИБС на фоне гипотиреоза является достижение компенсированного состояния в отношении клинических проявлений гипотиреоза с помощью заместительной гормональной терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Авторы подтверждают, что для публикации материала не требуется разрешение Минздрава РФ.

Статья поступила 05.02.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015;385(9963):117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37(42):3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, Fischbacher C, Welton NJ, Dias S et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Medicine*. 2019;17(1):201–2. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
4. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013;13(4):192–207. DOI: 10.1177/1474651413495703
5. Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Gender features of comorbidity in patients with coronary artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):42–9. [Russian: Сумин А.Н., Корок Е.В., Шеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический Архив*. 2018;90(4):42–9]. DOI: 10.26442/terarkh201890442-49
6. Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Immunomodulating cytokines in chronic heart failure associated with knee osteoarthritis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;137(6):109–12. [Russian: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной остео-
- артрозом коленных суставов. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)*. 2015;137(6):109–12]
7. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(5):681–94. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8
8. 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., Видулова 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
9. Fadeev V.V. The use of l-t4 + l-t3 in the treatment of hypothyroidism: guidelines of the European Thyroid Association. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(2):14–8. [Russian: Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по использованию комбинированной терапии L-T4 + L-T3 в лечении гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(2):14–8]
10. Panchenkova L.A., Yurkova T.E., Schelkovnikova M.O., Martynov A.I. Special features of cardiovascular system in patients with coronary heart disease with subclinical thyroid dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;8(6):5–9. [Russian: Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. *Российский Кардиологический Журнал*. 2003;8(6):5–9]

11. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8(7):2439–44. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19
12. Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Connections*. 2018;7(10):1075–80. DOI: 10.1530/EC-18-0194
13. Kong SH, Yoon JW, Kim SY, Oh TJ, Park K-H, Choh JH et al. Subclinical Hypothyroidism and Coronary Revascularization After Coronary Artery Bypass Grafting. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(11):1862–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.029
14. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*. 2018;28(9):1101–10. DOI: 10.1089/thy.2017.0414
15. Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51(11):691–702. DOI: 10.1055/a-1018-9564
16. Hashemi MM, Kosari E, Mansourian AR, Marjani A. Serum levels of nitrite/nitrate, lipid profile, and Fasting Plasma Glucose and their associations in subclinical hypothyroid women before and after a two month treatment by levothyroxine. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017;55(4):205–11. DOI: 10.1515/rjim-2017-0022
17. Fernandez-Ruocco J, Gallego M, Rodriguez-de-Yurre A, Zayas-Arribas J, Echeazarra L, Alquiza A et al. High Thyrotropin Is Critical for Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism. *Thyroid*. 2019;29(7):934–45. DOI: 10.1089/thy.2018.0709
18. Rajão KMAB, Ribeiro ALP, Passos VMA, Benseñor IJM, Vidi-gal PG, Camacho CP et al. Subclinical Thyroid Dysfunction was not Associated with Cardiac Arrhythmias in a Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;12(6):758–66. DOI: 10.5935/abc.20190037
19. de Miranda EJFP, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Pereira AC, Foppa M et al. Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(5):e7196. DOI: 10.1590/1414-431x20177196
20. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
21. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and association medical endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016;22(Suppl 1):1–60. DOI: 10.4158/EP161208.GL
22. Sara JD, Zhang M, Gharib H, Lerman LO, Lerman A. Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(8):e002225. DOI: 10.1161/JAHA.115.002225
23. Saric MS, Jurasic M-J, Sovic S, Kranjcec B, Glivetic T, Demarin V. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017;55(3):159–66. DOI: 10.1515/rjim-2017-0015
24. Cai X-Q, Tian F, Han T-W, Shan D-K, Liu Y, Yin W-J et al. Subclinical hypothyroidism is associated with lipid-rich plaques in patients with coronary artery disease as assessed by optical coherence tomography. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15(8):534–9. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.007

Зафираки В. К.^{1,2}, Космачева Е. Д.^{1,3}, Шульженко Л. В.^{1,3},
Кижватова Н. В.³, Немцова Е. А.³, Першуков И. В.^{4,5}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1

имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

⁴ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

⁵ ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИМИ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С УСПЕШНЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

Цель	Оценить результаты трехлетнего наблюдения за больными после острого коронарного синдрома (ОКС), развившегося на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и выявить предикторы отдаленных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС).
Материал и методы	В проспективное когортное исследование были включены 119 больных ОКС после успешного неотложного чрескожного коронарного вмешательства и выписки из стационара без госпитальных осложнений, с верифицированной ХОБЛ. В ходе наблюдения длительностью до 36 мес. регистрировали частоту наступления СНССС (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная незапланированная реваскуляризация миокарда), а также время до их наступления. Предикторы наступления СНССС были идентифицированы с помощью регрессии Кокса пошаговым включением переменных в модель.
Результаты	СНССС наступили у 33,6% больных, перенесших ОКС и страдающих ХОБЛ. Наибольший вклад в развитие отдаленных СНССС внесла высокая частота повторной реваскуляризации миокарда (у 19,3% больных). Установлены независимые предикторы СНССС: суммарное количество стенозов основных ветвей коронарных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, частые обострения ХОБЛ, функциональная остаточная емкость легких, дистанция теста шестиминутной ходьбы.
Заключение	Установлены новые независимые предикторы СНССС у больных ХОБЛ, перенесших ОКС с выполнением чрескожного коронарного вмешательства со стентированием, среди которых дистанция теста шестиминутной ходьбы, частые обострения ХОБЛ, а также функциональная остаточная емкость легких как показатель легочной гиперинфляции.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; чрескожные коронарные вмешательства; хроническая обструктивная болезнь легких; серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; предикторы
Для цитирования	Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V., Kizhvatoва N.V., Nemtsova E.A., Pershukov I.V. 3-years outcome of follow-up of patients with chronic obstructive pulmonary disease successfully treated by percutaneous coronary intervention due to acute coronary syndrome. Kardiologiia. 2020;60(9):84–91. [Russian: Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Першуков И.В. Результаты трехлетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, перенесшими острый коронарный синдром с успешным чрескожным коронарным вмешательством. Кардиология. 2020;60(9):84–91].
Автор для переписки	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Технологии эндоваскулярного лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) позволили значительно улучшить прогноз при остром коронарном синдроме (ОКС) и качество жизни при стабильных формах ИБС. Однако отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) во многом зависят не столько от технологических особенностей выполнения самих эндоваскулярных вмешательств, сколько от клинических особенностей больного и сопут-

ствующей соматической патологии. Вклад сахарного диабета и хронической болезни почек в этом отношении детально изучен, что нашло отражение в клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда (РМ) [1]. В то же время гораздо меньше известно о вкладе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в отдаленный прогноз у больных ОКС после успешно выполненной эндоваскулярной РМ. ХОБЛ в настоящее время рассматривается как системное заболевание, способное

модифицировать течение сердечно-сосудистой патологии [2, 3], а последние редакции Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) и Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ констатируют выраженную клиническую неоднородность этого заболевания, что требует более детальной характеристики, нежели традиционное выделение степеней тяжести в зависимости от значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) [4]. В связи с этим представляет интерес поиск предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В качестве возможных предикторов следует оценить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики самой ХОБЛ, в частности, другие, помимо ОФВ₁, показатели функции внешнего дыхания, обострения ХОБЛ, а также показатели интенсивности системного воспаления.

Цель

Оценить результаты трехлетнего наблюдения за больными после ОКС, развившегося на фоне ХОБЛ, и выявить предикторы отдаленных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС).

Материал и методы

В проспективное когортное исследование в соответствии с критериями включения и исключения были последовательно включены 119 больных ОКС и сопутствующей ХОБЛ, которым в 2012–2014 гг. было выполнено ЧКВ по поводу ОКС. Подавляющее большинство вмешательств выполнялось в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» (ГБУЗ «НИИ ККБ №1»). Больных ХОБЛ идентифицировали при выполнении спирографии из числа 478 больных ОКС с успешно выполненным ЧКВ без госпитальных осложнений, которые имели анамнез длительного курения.

Критерии включения: возраст от 40 лет и старше; курение на момент поступления, либо прекращение курения не более чем за 1 год до текущей госпитализации; стаж курения не менее 10 пачка-лет; ОКС с окончательным диагнозом «инфаркт миокарда» (ИМ) или «нестабильная стенокардия»; выполнение ЧКВ с установкой голометаллического коронарного стента, либо стента с лекарственным покрытием в течение 24 ч от начала симптомов, приведших к госпитализации, с полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии; ХОБЛ, диагностированная в соответствии с критериями GOLD 2011 [5]; подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пороки сердца в случае показаний к их хирургической коррекции; анамнез коронарного

реваскуляризации; показания к выполнению коронарного шунтирования (КШ); иные, помимо ХОБЛ, заболевания легких; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; фракция выброса левого желудочка менее 35% к моменту окончания госпитализации; злокачественные новообразования; патология нижних конечностей, препятствующая выполнению теста 6-минутной ходьбы (ТШХ); осложнения при выполнении ЧКВ: диссекция, перфорация/разрыв коронарной артерии, феномен «no-reflow»; нежелание/невозможность принимать назначенные лечащим врачом препараты.

Всем больным была проведена спирография и бронходилатационный тест с сальбутамолом в дозе 400 мкг с помощью спирографа «Spirovit SP-1» фирмы «Schiller» (Швейцария) в соответствии с рекомендациями американского торакального общества (2005), а также измерение статических легочных объемов и емкостей с применением бодиплетизмографов V6200 Autobox (SensorMedics, США), либо MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Измеряли следующие показатели функции внешнего дыхания: ОФВ₁, общую емкость легких (ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ).

Определяли количество обострений ХОБЛ (GOLD, 2011) [5] за год, предшествующий текущей госпитализации.

Коронароангиографию (КАГ) выполняли на ангиографической установке AXIOM (Siemens, Германия) по стандартной методике М. Judkins. Описание КАГ проводили с посегментным анализом атеросклеротических поражений. Учитывали количество гемодинамически значимых коронарных стенозов (≥50% диаметра сосуда), гемодинамически незначимых стенозов (<50% диаметра сосуда), а также суммарное количество всех стенозов. Кроме того, отдельно учитывали количество стенозов основных ветвей коронарных артерий (КА). Количество баллов по шкале SYNTAX определяли при помощи онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com>).

Всем больным выполняли измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с помощью ультразвукового аппарата «Sonos-7500» фирмы Philips (Нидерланды) и пневмоманжеты с манометром. Перед выпиской из стационара проводили ТШХ. Биохимическое исследование крови включало рутинные показатели, измеряемые у всех больных ОКС при госпитализации: липидограмма, коагулограмма, тропонин I, глюкоза, креатинин, мочевины, трансаминазы, билирубин, электролиты и др. Расчет СКФ проводили по формуле СКД-ЕРІ с помощью онлайн-калькулятора: (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>). На амбулаторном визите через 1 мес. после выписки из стационара и вне обострения ХОБЛ проводили измерение концентрации

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных

Показатель	n=119
Возраст, лет (M±SD)	58,6±7,8
Мужчины, n (%)	113 (95)
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	77 (65)
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (19)
АГ, n (%)	88 (74)
СД, n (%)	24 (20)
Расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	17 (14)
Дистанция ТШХ, м (Ме [Q1; Q3])	354 [296; 402]
ЛПИ (Ме [Q1; Q3])	0,92 [0,87; 1,01]
Общий ХС, ммоль/л (M±SD)	5,3±1,4
ХС ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,51±1,12
ХС ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,08±0,24
СРБ, мг/л	2,36 [1,74; 3,44]
Баллы SYNTAX	12 [7; 16,5]
Стенозы основных ветвей КА	3 [2; 4]

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Общий ХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КА – коронарные артерии.

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания

Показатель		n=119
	ОФВ ₁ , % от должного (Ме [Q1; Q3])	72 [54; 86]
	ОЕЛ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	103 [100; 109]
	ЖЕЛ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	96 [85,5; 102,5]
	ООЛ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	123 [101; 158]
	ФОЕ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	113 [102; 133]
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	Легкая	50 (42)
	Средняя	42 (35)
	Тяжелая	21 (18)
	Крайне тяжелая	6 (5)

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

С-реактивного белка (СРБ) в крови с помощью метода высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Всем больным была назначена лекарственная терапия, включавшая статины, двойную антиагрегантную терапию, по показаниям – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны, бета-адреноблокаторы, а также медикаментозная терапия ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD. Наблюдение за пациентами включало в себя телефонные контакты в среднем 1 раз в 3 мес. и плановые визиты в клинику через 1 мес., 12 мес. и в конце периода наблюдения (до 36 мес.),

либо внеплановый визит при наступлении любого из регистрируемых клинических исходов с целью его клинико-инструментального подтверждения. Регистрировали частоту наступления СНССС в виде комбинированной конечной точки, включавшей любой из следующих исходов: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, РМ (ЧКВ или КШ). Определяли время до наступления СНССС в месяцах.

Статистический анализ выполняли с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). При распределении данных, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического M и стандартного отклонения SD, а при существенном отклонении от нормального распределения – в виде медианы Ме и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Относительные частоты представлены в процентах. Для выявления переменных, являющихся предикторами наступления СНССС, использовали регрессию Кокса с пошаговым включением переменных при уровне значимости 0,1.

Результаты

Исходная клиническая характеристика больных отражена в таблице 1, а их показатели функции внешнего дыхания представлены в таблице 2. Преобладали больные I и II степеней тяжести ХОБЛ, в связи с чем относительная доля больных с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе была сравнительно небольшой и составила 22%. С другой стороны, преобладание ХОБЛ I и II степени сказывалось и на частоте обнаружения легочной гиперинфляции (ЛГИ): менее половины больных ХОБЛ в нашей выборке имели ЛГИ. Концентрации в крови СРБ у пациентов верхнего квартиля по этому показателю были выше 3 мг/л. Таким образом, значительная часть больных имела уровень СРБ, превышающий ту точку разделения, которая в настоящее время рассматривается как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [6]. В нашей выборке в основном встречались больные с невысоким количеством баллов по шкале SYNTAX, что может быть связано, во-первых, с отсутствием у большинства пациентов длительного анамнеза ИБС (данный эпизод ОКС в большинстве случаев был дебютом ИБС) и, во-вторых, с тем, что пациентам с тяжелым поражением коронарного русла во многих случаях предстояло проведение планового КШ в качестве следующего этапа РМ после ЧКВ на инфаркт-связанной артерии, что было критерием исключения.

Максимальная длительность запланированного горизонта наблюдения была установлена в 36 мес., медиана составила 20 мес. В действительности срок наблюдения за больными был существенно больше, чем значение медианы, поскольку на такое ее значение в значительной ме-

ре влияние оказало наступление СНССС почти у трети больных, т.к. длительностью наблюдения в случае их наступления считался интервал времени до любого первого СНССС. У пяти больных за время наблюдения было зарегистрировано более одного осложнения и/или события, в связи с чем частота комбинированной конечной точки, выраженная в виде относительной доли больных, перенесших хотя бы одно такое событие, не равна сумме частот ее составляющих (табл. 3). Наиболее частым СНССС была повторная РМ по поводу проявлений стабильной стенокардии напряжения (у 19,3% больных). В большинстве случаев выполнялось повторное ЧКВ.

При оценке приверженности назначенному лечению через 12 мес. после выписки из клиники было установлено, что статины принимали 63,0%, антиагреггантную терапию – 93,3%, бета-адреноблокаторы – 52,9%, ингибиторы АПФ или сартаны – 72,3%. Продолжали курить к этому моменту 23,5% больных. Препараты для лечения ХОБЛ принимали лишь 49,6% больных (14,3% принимали комбинацию длительно действующих бета-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов, 5,0% – комбинацию длительно действующих бета-агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующего антихолинергического препарата, 5,9% – длительно действующий антихолинергический препарат. Остальные принимали короткодействующие бронходилататоры). Столь низкая приверженность лечению ХОБЛ может объясняться преобладанием в нашей выборке больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ (77% больных).

Методом пошагового включения переменных из числа всех количественных и качественных переменных-кандидатов, имеющих при одномерном анализе статистическую связь с наступлением СНССС при уровне значимости $p < 0,05$ (возраст, сахарный диабет, СКФ, дистанция ТШХ, суммарное количество коронарных стенозов, количество стенозов основных ветвей КА, количество баллов по шкале SYNTAX, ЛПИ, ФОЕ, ООЛ, СРБ, анамнез частых обострений ХОБЛ), алгоритмом программы STATISTICA 10.0 были отобраны 6 переменных, кото-

Таблица 3. Относительная доля пациентов с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, наступившими в отдаленном периоде после ЧКВ по поводу ОКС у больных ХОБЛ

Сердечно-сосудистые исходы	n=119
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	5 (4,2)
ИМ, n (%)	10 (8,4)
Инсульт, n (%)	5 (4,2)
КШ, n (%)	6 (5,0)
Повторное ЧКВ, n (%)	18 (15,1)
Повторная РМ (ЧКВ или КШ), n (%)	23 (19,3)
Комбинированная конечная точка – все СНССС, n (%)	40 (33,6)

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; РМ – реваскуляризация миокарда; ВСОС – выраженные сердечно-сосудистые осложнения и события.

рые вошли в регрессионную модель Кокса с уровнем значимости $< 0,1$ (табл. 4). Этими переменными-предикторами наступления СНССС оказались (в порядке убывания значимости):

1. Суммарное количество всех стенозов основных ветвей КА.
2. ЛПИ.
3. СКФ.
4. Принадлежность к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями.
5. ФОЕ.
6. Дистанция ТШХ (измеренная перед выпиской из клиники, после выполнения ЧКВ).

Значение χ^2 для всей модели было равным 46,4 при числе степеней свободы 6; $p < 0,0001$. Вклад переменных в модель отражен в таблице 4.

Наибольший вклад в регрессионную модель внесла переменная «суммарное количество стенозов основных ветвей КА» (статистика Вальда 8,1 при $p = 0,004$), наименьший – дистанция ТШХ (статистика Вальда 3,4 при $p = 0,066$).

Таблица 4. Переменные-предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ОКС у больных ХОБЛ

Предиктор	В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	р	Exp (В)	Границы 95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
X1. Стенозы	0,693	0,244	8,084	0,004	2,000	1,240	3,224
X2. СКФ	-0,029	0,012	5,897	0,015	0,971	0,948	0,994
X3. ТШХ	-0,004	0,002	3,382	0,066	0,996	0,991	1,000
X4. ЛПИ	-4,192	1,595	6,909	0,009	0,015	0,001	0,344
X5. ФОЕ	0,020	0,009	4,915	0,027	1,020	1,002	1,039
X6. ЧОБ	-0,820	0,369	4,925	0,026	0,441	0,214	0,909

В – коэффициент уравнения регрессии; Exp (В) – экспонента В; ДИ – доверительный интервал; ЧОБ – ХОБЛ с частыми обострениями.

Обсуждение

Наиболее частым событием среди неблагоприятных отдаленных исходов в нашей выборке были случаи повторной незапланированной РМ, которую выполняли лишь в случае клинически значимой стенокардии напряжения, если в основе ее лежало развитие гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Дать начало такому стенозу, создающему клинически значимое препятствие кровотоку в какой-либо из основных КА, может даже небольшая бляшка, размеры которой со временем могут увеличиться. В то же время стенозы ветвей второго порядка, даже гемодинамически значимые, почти никогда не становятся основанием для проведения РМ. С другой стороны, разрыв уязвимой бляшки даже небольшого размера в тех случаях, когда она локализуется в одной из основных КА, обычно ведет к серьезным последствиям в виде тромбоза артерии и развитию ИМ, т. е. к одному из регистрировавшихся нами исходов. Тромбоз какой-либо ветви второго порядка с гораздо меньшей вероятностью приведет к клинически значимому событию. Приведенные соображения могут объяснять наиболее весомый вклад переменной «суммарное количество стенозов основных ветвей КА» в регрессионную модель.

С другой стороны, такой широко применяемый в прогностических шкалах показатель, как количество баллов по шкале SYNTAX, не вошел в число независимых предикторов. Возможным объяснением может быть тот факт, что эта шкала, во-первых, не учитывает гемодинамически незначимые стенозы (которые могут играть прогностическую роль) и создавалась преимущественно для принятия решения о способе выполнения РМ [7]. Во-вторых, больные с наиболее высоким числом баллов SYNTAX имели небольшие шансы попасть в наше исследование, поскольку после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии они в подавляющем большинстве случаев подвергались плановому КШ. Таким образом, если шкала SYNTAX способствует выбору наилучшей стратегии РМ, то суммарное количество всех стенозов основных ветвей КА при использовании многомерного статистического анализа оказывается более тесно связанным с вероятностью наступления СНССС в отдаленном периоде.

ЛПИ при его значениях менее 0,90 является надежным маркером атеросклероза периферических артерий и связан не только с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, но и крупных неблагоприятных коронарных событий, что отражает системный характер поражения сосудистого русла при атеросклерозе [8]. Поскольку все больные, включенные в наше исследование, перенесли ОКС, снижение значений ЛПИ означало наличие у них атеросклеротического поражения как минимум двух сосудистых бассейнов. Наличие муль-

тифокального атеросклероза в исследовании PEGASUS-TIMI54 было связано с увеличением риска СНССС в два раза [9]. Несмотря на корреляцию между количеством коронарных стенозов и ЛПИ, обе переменные показали себя в нашем исследовании как независимые предикторы СНССС.

Дистанция, пройденная в ТШХ, является предиктором неблагоприятных исходов не только у больных с хронической сердечной недостаточностью, но и с легочной гипертензией и ХОБЛ [10–12]. В ряде публикаций было показано, что дистанция, пройденная в ТШХ, служит предиктором НССС при стабильной ИБС [13, 14]. Дистанция ТШХ зависит от таких факторов, как возраст, полнота выполненной РМ, степень выраженности периферического атеросклероза, анемия, наличие ожирения, хронической сердечной недостаточности и др. Однако, войдя в многофакторную модель, ТШХ продемонстрировала свой вклад в качестве независимого предиктора СНССС.

Роль снижения СКФ хорошо известна в качестве маркера поражения сердечно-сосудистой системы, наличие которого увеличивает риск НССС. Повышенные при ХБП уровни маркеров системного воспаления и индукторов сосудистой кальцификации способны повреждать эндотелий и сосудистую стенку, что может способствовать прогрессированию атеросклероза независимо от влияния других факторов риска [15].

Среди выявленных предикторов СНССС оказались показатели, обычно рассматриваемые в контексте оценки прогноза пульмонологических осложнений: частые обострения ХОБЛ и ФОЕ [16]. В ранее опубликованных работах была продемонстрирована связь ЛГИ и общей смертности у больных ХОБЛ [17, 18], однако причины смерти не уточнялись. В то же время известно, что не менее половины смертей больных ХОБЛ связаны не с дыхательной недостаточностью, а с сердечно-сосудистой патологией. Негативные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с ЛГИ, многообразны. Наиболее детально изучен вклад ЛГИ в развитие/усугубление диастолической дисфункции левого желудочка, приводящей к снижению диастолического наполнения, сердечного выброса и к развитию диастолической сердечной недостаточности [19], которая, в свою очередь, способна увеличить сердечно-сосудистую смертность. Связанное с ЛГИ поражение артериального сосудистого русла находит отражение в виде эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости стенки артерий и толщины комплекса интима-медиа [20–22]. Описана связь ЛГИ и повышенных концентраций в крови маркеров системного воспаления: СРБ, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-альфа [23]. С одной стороны, известно, что перечисленные патологические феномены задействованы в развитии



**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 (перебегающая 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

атеросклеротического процесса, с другой – прогрессирование атеросклероза лежит в основе тех клинических исходов, которые внесли наибольший вклад в частоту комбинированной конечной точки в нашем исследовании (ИМ, инсульт и незапланированная повторная РМ).

Патологический воспалительный ответ у больных ХОБЛ повреждает не только легочную ткань, но и кровеносные сосуды большого круга кровообращения [24, 25]. Установлено, что макрофаги и Т-клетки в больших количествах содержатся в участках разрыва бляшки и играют существенную роль в развитии атеротромбоза и ОКС [26]. В этой связи представляется важным тот факт, что обострение ХОБЛ приводит к нарастанию в крови концентрации провоспалительных цитокинов, лейкотриенов, СРБ, фибриногена и иных биологически активных молекул, а также к активации лейкоцитов [3, 27, 28]. Эти патофизиологические процессы сопровождаются повреждением сосудистого русла, усугублением дисфункции эндотелия и увеличением риска нарушения целостности атеросклеротических бляшек. В ряде публикаций обосновывается роль обострений ХОБЛ как триггера ОКС и прогрессирования атеросклероза, а в качестве одного из возможных механизмов рассматривается массивное поступление в кровоток активированных нейтрофилов и активация системного воспаления [24, 29, 30]. Особенно уязвимыми представляются больные с частыми обострениями ХОБЛ, когда каждое из обострений создает дополнительные риски ухудшения течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Принадлежность к фенотипу с частыми обострениями в нашем исследовании оказалась независимым фактором, увеличивающим риск СНССС. Независимый вклад ФОЕ и частых обострений ХОБЛ в регрессионную модель оказался не столь весомым, как в случае переменных, непосредственно отражающих тяжесть атеросклероза (коронарные стенозы и ЛПИ). Отчасти это может быть связано с тем, что частота обострений ХОБЛ и тяжесть ЛГИ, выражаемая через ФОЕ, имели существенную корреляцию.

Ограничения исследования

Во-первых, объем выборки пациентов ХОБЛ, перенесших ОКС, был сравнительно небольшим, вследствие чего прогностическая значимость выявленных предикторов СНССС нуждается в проверке в более крупных исследованиях.

Во-вторых, выполнение повторной КАГ только по клиническим показаниям не позволило оценить прогрессирование коронарного атеросклероза и развитие рестенозов стентов у всех включенных в исследование пациентов.

В-третьих, у значительной части пациентов были установлены голометаллические стенты, что не вполне согласуется с современной тенденцией имплантировать стенты с лекарственным покрытием всем больным, которые нуждаются в проведении ЧКВ со стентированием. Однако такая особенность отражала недавнюю текущую клиническую практику в Российской Федерации и еще недавно была свойственна многим учреждениям здравоохранения России, располагающим рентгенохирургической службой.

Заключение

За период наблюдения до трех лет СНССС наступили у 33,6% больных, перенесших ОКС и страдающих при этом сопутствующей ХОБЛ. Наибольший вклад в развитие отдаленных СНССС внесла высокая частота повторной незапланированной РМ (у 19,3% больных). Независимыми предикторами наступления СНССС в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ по поводу ОКС у больных с сопутствующей ХОБЛ в порядке убывания значимости являются: суммарное количество стенозов основных ветвей КА; ЛПИ; СКФ; частые обострения ХОБЛ в анамнезе (фенотип ХОБЛ с частыми обострениями); ФОЕ; дистанция ТШХ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Grigorieva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. Role of chronic obstructive pulmonary disease in development of the cardiovascular continuum. *Russian Heart Journal*. 2012;11(2):120–2. [Russian: Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012;11(2):120–2]
3. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35(1):101–30. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.007
4. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11(6):e4985. DOI: 10.7759/cureus.4985
5. Marçôa R, Rodrigues DM, Dias M, Ladeira I, Vaz AP, Lima R et al. Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: Comparison with GOLD 2011. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;15(1):21–6. DOI: 10.1080/15412555.2017.1394285
6. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Akkerhuis KM, Kardys I, de Boer SPM et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris.

- ris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). The American Journal of Cardiology. 2014;114(10):1497–503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013
7. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. The Lancet. 2013;381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
8. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
10. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2001;88(9):987–93. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01975-0
11. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. Respiratory Medicine. 2010;104(11):1588–607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003
12. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. European Respiratory Journal. 2004;23(1):28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603
13. Beatty AL, Schiller NB, Whooley MA. Six-Minute Walk Test as a Prognostic Tool in Stable Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. Archives of Internal Medicine. 2012;172(14):1096–102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198
14. Hassan AKM, Dimitry SR, Agban GW. Can Exercise Capacity Assessed by the 6 Minute Walk Test Predict the Development of Major Adverse Cardiac Events in Patients with STEMI after Fibrinolysis? PLoS ONE. 2014;9(6):e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035
15. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. Circulation. 2007;116(1):85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications. Bulletin physiology and pathology of respiration. 2016;60:117–24. [Russian: Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;60:117–24]. DOI: 10.12737/20131
17. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Comorbidities and Hyperinflation Are Independent Risk Factors of All-cause Mortality in Very Severe COPD. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;11(4):388–400. DOI: 10.3109/15412555.2013.836174
18. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(6):591–7. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC
19. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu C-Y, Rabinowitz D et al. Impaired Left Ventricular Filling in COPD and Emphysema: Is It the Heart or the Lungs? Chest. 2013;144(4):1143–51. DOI: 10.1378/chest.13-0183
20. Vivodtzev I, Tamsier R, Baguet J-P, Borel JC, Levy P, Pépin J-L. Arterial Stiffness in COPD. Chest. 2014;145(4):861–75. DOI: 10.1378/chest.13-1809
21. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, Basner RC, Keller BM, Reeves AP et al. Impaired Flow-mediated Dilation Is Associated with Low Pulmonary Function and Emphysema in Ex-smokers: The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;176(12):1200–7. DOI: 10.1164/rccm.200707-980OC
22. MacLay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM et al. Vascular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009;180(6):513–20. DOI: 10.1164/rccm.200903-0414OC
23. Mineo D, Ambrogi V, Cufari ME, Gambardella S, Pignotti L, Pompeo E et al. Variations of Inflammatory Mediators and α 1-Antitrypsin Levels after Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;181(8):806–14. DOI: 10.1164/rccm.200910-1476OC
24. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clinical and Translational Medicine. 2015;4(1):643–50. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z
25. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67(11):957–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
26. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its Resolution as Determinants of Acute Coronary Syndromes. Circulation Research. 2014;114(12):1867–79. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.302699
27. Naumov A.V., Prokofieva T.V., Saroyantc L.V., Polunina O.S. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):121–6. [Russian: Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(2):121–6]. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126
28. Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Exacerbations. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(8):626–34. DOI: 10.1513/pats.200706-071TH
29. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Patient with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in the era of endovascular interventions on coronary arteries. -M.-Krasnodar: Kuban State Medical University;2019. - 286 p. [Russian: Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Пациент с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в эпоху эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. – М.-Краснодар: Кубанский Государственный Медицинский Университет, 2019. - 286с]. ISBN 978-5-903252-12-1
30. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;188(9):1091–9. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC

Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Место терапии риоцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться при различных системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (САРЗ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани. Наиболее часто у пациентов с САРЗ развивается ЛГ первой группы по классификации ВОЗ (легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани; ЛАГ-СЗСТ). Общая распространенность данной патологии составляет до 15 случаев на 1 миллион взрослого населения. Большинство случаев ЛАГ-СЗСТ обусловлено ССД. Выживаемость больных ЛАГ-СЗСТ в целом ниже, чем выживаемость пациентов с другими формами ЛАГ. Лечение любого САРЗ, в том числе и при развитии ЛАГ, предполагает использование комплексного подхода с применением глюкокортикоидов, болезнь-модифицирующих препаратов течения ревматического заболевания (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн и др.) и генно-инженерных биологических препаратов. Большинству пациентов с ЛАГ-СЗСТ показано назначение специфической таргетной терапии. Представитель нового класса (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ)) риоцигуат одобрен для лечения ЛАГ. Препарат обладает уникальным двойным механизмом действия: (1) сенсibilизация рГЦ к эндогенному оксиду азота (NO) путем стабилизации связи NO-рГЦ; (2) прямая NO-независимая стимуляция рГЦ. Для больных СЗСТ-ЛАГ риоцигуат является основной альтернативой ингибиторам фосфодиэстеразы-5, как в качестве монотерапии, так и в качестве комбинированной терапии.

Ключевые слова Легочная артериальная гипертензия; системные аутоиммунные ревматические заболевания; системная склеродермия; стимуляторы растворимой гуанилатциклазы; риоцигуат

Для цитирования Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A. The place of riociguat in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic connective tissue diseases. *Kardiologiia*. 2020;60(9):92–101. [Russian: Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А. Место терапии риоцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Кардиология*. 2020;60(9):92–101].

Автор для переписки Алеся Александровна Клименко. E-mail: aaklimenko@yandex.ru

Введение

Легочной гипертензией (ЛГ) называют увеличение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2]. В соответствии с клинической классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют пять групп ЛГ. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ; первая группа ЛГ по клинической классификации ВОЗ) является редким заболеванием, для которого характерно поражение мелких сосудов легочного артериального русла (прекапиллярная ЛГ). ЛАГ сопряжена как со значительным снижением качества жизни за счет инвалидизирующих симптомов, так и с крайне неблагоприятным прогнозом (медиана выживаемости при отсутствии лечения составляет 2,8 года) [3].

Легочная гипертензия может осложнять течение системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), в том числе системной склеродермии (ССД), системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), смешанного заболевания соединительной ткани (СмЗСТ) [1, 2]. У пациентов с САРЗ

ЛАГ является наиболее распространенной формой ЛГ (ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани [ЛАГ-СЗСТ]) [4]. Первое место в структуре ЛАГ-СЗСТ занимает ЛАГ, ассоциированная с ССД (ЛАГ-ССД; до 76% от всех случаев ЛАГ-СЗСТ) [5]. Для ЛАГ-ССД характерны недостаточный ответ на иммуносупрессивную (ИСТ) и ЛАГ-специфическую терапию, а также быстрое прогрессирование и высокая смертность [6–8]. Одним из перспективных направлений в лечении ЛАГ-ССД является применение стимулятора растворимой гуанилатциклазы – риоцигуата [1, 2, 9].

В данном обзоре представлена информация о распространенности, патофизиологии, прогнозе, принципах скрининга и терапии пациентов с ЛАГ-СЗСТ.

Распространенность и прогноз при ЛАГ-СЗСТ

Среди всех ассоциированных форм ЛАГ ЛАГ-СЗСТ занимает первое место по распространенности [10–12]. По данным регистра США REVEAL, доля ЛАГ-СЗСТ составляет 49,9% [10]. Общая распространенность

ЛАГ-СЗСТ составляет до 15 случаев на 1 миллион взрослого населения, причем по данным Zanatta E. с соавт. до 90% случаев ассоциированы с ССД [12].

По данным проспективных клинических исследований, при использовании КПОС для верификации диагноза ЛАГ встречается у 7,8–12% пациентов с ССД [13, 14]. Распространенность в общей популяции США приблизительно составляет 24 случая на 1 миллион населения, что в 5–10 раз превышает аналогичное значение для идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) [15]. По данным российского и французского регистров, 15,3% и 19,5% всех случаев ЛАГ отмечаются у больных с САРЗ (преимущественно ССД) [5, 16]. В связи с более высокой распространенностью ССД в США данный показатель достигает 30% [17, 18]. Во французском проспективном исследовании заболеваемость ЛАГ у пациентов с ССД соответствовала 0,61 случаю на 100 пациенто-лет [19].

Легочная артериальная гипертензия является редким и тяжелым проявлением СКВ. Наличие ЛАГ при СКВ (ЛАГ-СКВ) значительно влияет на прогноз заболевания [20]. Распространенность ЛАГ при СКВ по разным оценкам составляет от 0,5% до 17,5% [21–23]. Согласно регистру REVEAL (2967 пациентов с ЛАГ, подтвержденной посредством КПОС) ЛАГ-СЗСТ была диагностирована у 641 пациента, среди которых 110 больных страдали ЛАГ-СКВ [8]. При использовании только эхокардиографии (ЭхоКГ) для диагностики частота ЛГ у больных СКВ составляет примерно 23% [24].

По сравнению с другими формами ЛАГ, за исключением портолегочной гипертензии, ЛАГ-СЗСТ ассоциирована с меньшей выживаемостью (семилетняя выживаемость – 35%) [25]. Наиболее неблагоприятный прогноз характерен для пациентов с ЛАГ-ССД, что связано с относительно низкой эффективностью ИСТ и ЛАГ-специфической терапии, а также особенностями естественного течения ССД, при которой могут отмечаться интерстициальные поражения легких и патология левых отделов сердца [7, 26]. Так, показатели однолетней и трехлетней выживаемости при ЛАГ-ССД составляют 78% и 47% соответственно [27].

Выживаемость при ЛАГ-СКВ сопоставима с таковой при ИЛАГ [28]. Наличие ЛГ является независимым фактором риска смерти при СКВ (скорректированный коэффициент риска 3,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–8,69; $p=0,032$), при этом смертность была выше у тех пациентов, которые получали большие дозы глюкокортикоидов на фоне высокой активности заболевания [29]. Показатели выживаемости через 1, 3 и 5 лет у пациентов с ЛГ составляют 83,7%, 79,0% и 60,2% соответственно, тогда как в группе без ЛГ – 94,0%, 92,2% и 88,1% соответственно.

Патогенез ЛАГ у пациентов с СЗСТ

Роль воспаления и аутоиммунитета

Патогенез ЛГ при ревматических заболеваниях сложен – это васкулопатия, эндотелиальная дисфункция, воспаление, гипоксия, легочные венозные изменения, поражение сердца вследствие СЗСТ, гиперкоагуляция вследствие активации тромбоцитов и воздействия антифосфолипидных антител [30, 31]. Не вызывает сомнений, что воспаление и аутоиммунитет способствуют возникновению и прогрессированию ЛАГ-СЗСТ.

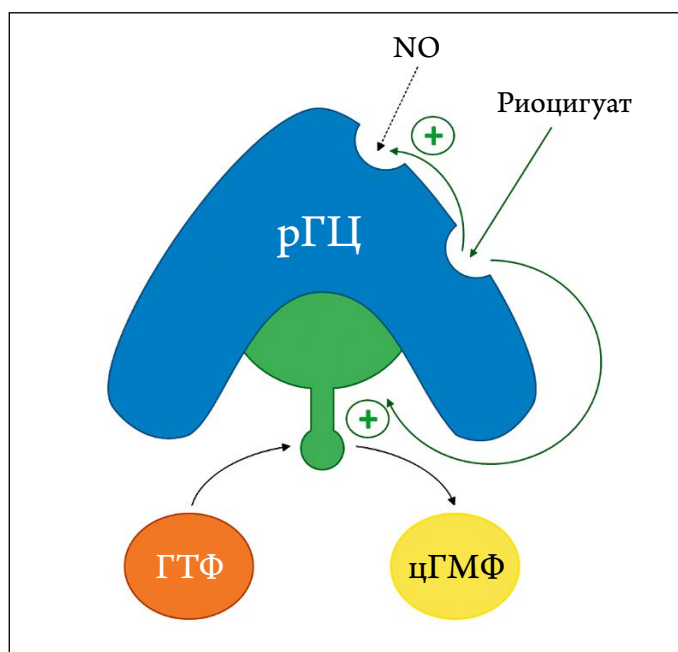
Иммунные и воспалительные механизмы при ЛАГ-СКВ лежат в основе положительного эффекта противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии при данном состоянии [32]. При ЛАГ-СКВ в сыворотке крови обнаруживается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в плексиформных очагах поражения наблюдается инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, в стенках легочной артерии обнаруживаются иммуноглобулины G и комплемент, а также отмечается повышенная экспрессия факторов роста [33]. В прогрессировании ЛАГ могут участвовать различные антитела. В частности, антитела к енолазе-1 могут стимулировать миграцию гладкомышечных клеток легочной артерии у больных СКВ и способствовать прогрессированию ЛГ [34]. По данным отдельных исследований ЛАГ при СКВ и ССД ассоциирована с наличием повышенных титров антител к фосфолипидам [35] и B2G-гликопротеину I [36]. Наличие антител к U1RNP также тесно связано с развитием ЛАГ при СКВ и СМЗСТ [37].

При микроскопическом исследовании легочной ткани больных с СКВ выявлялись сходные с ИЛАГ изменения: плексиформные поражения, мышечная гипертрофия, пролиферация и фиброз интимы, некротическая фибриноидная артериопатия (фибриноидный васкулит), а также признаки тромботической артериопатии [33]. В отличие от ЛАГ-ССД при ЛАГ-СКВ обычно не отмечается фиброз легочной ткани. Характерными микроскопическими изменениями легких при ССД являются выраженные фиброзные утолщения интимы средних и мелких легочных артерий с сужением и полной окклюзией просвета, что приводит к нарушению кровотока, тяжелой дыхательной недостаточности. Фибриноидный васкулит и плексогенная артериопатия редко встречаются при ССД, в отличие от ЛАГ-СКВ.

Роль эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе ЛАГ-СЗСТ. Нарушение баланса вазоактивных медиаторов и увеличение активности вазоконстрикторов и пролиферативных медиаторов влияют на тонус сосудов и способствуют их ремоделированию [38].

Рисунок 1. Двойной механизм действия риоцигуата*



Двойной механизм действия риоцигуата:

1 – независимая от оксида азота стимуляция растворимой гуанилатциклазы, 2 – повышение чувствительности растворимой гуанилатциклазы к эндогенному оксиду азота.

NO – оксид азота, ГТФ – гуанозинтрифосфат, pГЦ – растворимая гуанилатциклаза, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

* – адаптировано из Halank M, et al. Ther Adv Respir Dis.

2019 Jan-Dec;13:1753466619868938.

Роль системы оксида азота

В развитии ЛАГ дисфункция эндотелия является ключевым фактором, с которым связаны три основных патогенетических пути: эндотелина-1, оксида азота (NO), простаглицина [39–42].

Иницирующим стимулом, как правило, является аутоиммунное воспаление, которое запускает механизмы развития вазоконстрикции, ремоделирования и способствует нарушению эластичности стенки легочных артерий [8, 43]. Вазоконстрикция обусловлена дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках, что было показано при изучении уровней тромбоксана и эндотелина-1, продукция которых была повышена, а также выявлялся значимый дефицит таких вазодилататоров, как простаглицин и NO.

NO является ключевой сигнальной молекулой, участвующей в регуляции различных физиологических процессов у человека [44, 45]. Как известно, NO синтезируется из L-аргинина тремя изоформами NO-синтазы (NOS), включая эндотелиальную NOS (eNOS) [46]. Минимальные количества эндогенно продуцируемого или экзогенно вводимого NO активируют растворимую гуанилатциклазу (pГЦ), которая преобразует гуанозинтрифосфат в циклический

гуанозинмонофосфат (цГМФ), опосредуя различные физиологические и тканевые защитные эффекты. Дегградация цГМФ до ГМФ катализируется несколькими семействами фосфодиэстераз (ФДЭ). Избыточное количество NO, вырабатываемое при патологических состояниях, связанных с воспалением и окислительным стрессом, активно реагирует с супероксидным анионом, образуя пероксинитрит. Пероксинитрит, совместно с другими окислителями, индуцирует повреждение клеток через перекисное окисление липидов, инактивацию ферментов и других белков путем окисления и нитрования, а также активацию матриксных и других металлопротеиназ, что приводит к нарушению функции и гибели клеток.

При ЛАГ наблюдаются как снижение биодоступности NO (например, через химическое взаимодействие NO с супероксидным анионом), так и изменения окислительно-восстановительного состояния самой pГЦ (например, через окислительный стресс или действие пероксинитрита). Представленные нарушения делают pГЦ невосприимчивой к эндогенному NO и NO-высвобождающим препаратам (ингибиторам ФДЭ 5 типа), и, как следствие, способствуют вазоспазму и ремоделированию легочных сосудов. Для коррекции данных изменений был разработан новый класс лекарственных препаратов – стимуляторы pГЦ (рис. 1). Единственным представителем класса для лечения ЛАГ является препарат риоцигуат, который обладает двойным механизмом действия: он непосредственно стимулирует pГЦ и повышает чувствительность восстановленного фермента к низким уровням биодоступного NO [47–49].

Фенотипические варианты

ЛГ у пациентов с ССД

Необходимо отметить, что у пациентов с ЛАГ-ССД могут присутствовать и другие формы ЛГ, связанные с заболеванием левых отделов сердца, интерстициальным заболеванием легких/гипоксемией, хронической тромбоэмболией (при наличии антител к фосфолипидам) и венокклюзионной болезнью легких, что усложняет диагностику и ведение этих пациентов [26, 50]. У некоторых больных СКВ, помимо наиболее часто встречающейся ЛАГ, возможно развитие венозной ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, перенесенной тромбоэмболии легочной артерии и сформировавшейся хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, а также (очень редко) вследствие надпочечной портальной гипертензии или легочной веноокклюзионной болезни/легочного капиллярного гемангиоматоза. К венозной ЛГ может приводить недостаточность митрального и/или аортального клапанов вследствие эндокардита Либмана–Сакса [32].

Факторы риска и скрининг ЛАГ у пациентов с СЗСТ

Клиническая картина у больных с ЛАГ-СЗСТ в целом не отличается от таковой при ЛАГ другой этиологии – одышка, боль в груди, сухой кашель и усталость [2]. Важно, что системный характер этой группы заболеваний затрудняет оценку тяжести симптомов, связанных с ЛГ. Существует ряд сложностей и при оценке результатов инструментальных методов диагностики. Так, структурные изменения органов грудной клетки, связанные с естественным течением СЗСТ, могут затруднять интерпретацию эхокардиографического исследования [37, 51].

Для диагностики ЛАГ-СЗСТ необходимо следовать алгоритму, разработанному для больных САРЗ, включающему такие компоненты, как клинические особенности пациента, тест 6-мин ходьбы (Д6МХ), определение уровня мозгового натрийуретического пептида и спирометрию с определением диффузионной способности легких (ДСЛ) [52, 53]. Золотым стандартом диагностики ЛАГ-СЗСТ является КПОС.

На основании полученных данных выполняется стратификация риска смерти в течение года (табл. 1) [2]. У одного и того же больного отдельные показатели могут относиться к различным категориям. В таком случае риск оценивается по более высокой категории, что следует учитывать в плане лечения.

Обязательными являются следующие рекомендации по ведению больных СЗСТ [1, 2]:

- у всех больных с ССД для скрининга ЛГ рекомендуется ежегодное проведение ЭхоКГ в покое даже при отсутствии симптомов в сочетании с определением ДСЛ и биомаркеров;
- при подозрении на наличие ЛАГ у больных СЗСТ во всех случаях рекомендуется проведение КПОС.

Принципы терапии ЛАГ у пациентов с СЗСТ

Лечение любого САРЗ, в том числе при развитии ЛАГ, предполагает использование патогенетической терапии, как правило, с применением глюкокортикоидов, болезнь-модифицирующих (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн и др.) и генно-инженерных биологических препаратов [54]. Сложный патогенез ЛАГ-СЗСТ является фактором, свидетельствующим в пользу назначения комбинации препаратов, которые одновременно воздействуют сразу на несколько молекулярных путей [1, 2, 54].

В отличие от ЛАГ-ССД, ИСТ при ЛАГ-СКВ должна являться первой линией лечения [55, 56]. ИСТ при ЛАГ-СКВ изучалась в неконтролируемых исследованиях на небольшой выборке пациентов [7, 55]. Выбор оптимальной схемы ИСТ у пациентов с ЛАГ-СКВ требует дополнительного изучения. У данной категории больных используют высокие дозы глюкокортикоидов одновре-

Таблица 1. Оценка риска при легочной артериальной гипертензии. Адаптировано из [2]

Факторы прогноза*	Низкий риск, <5%	Промежуточный риск, 5–10%	Высокий риск, >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование клинических симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие ^a	Повторные ^b
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ пик. >15 мл/мин/кг (>65% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope <36	VO ₂ пик. 11–15 мл/мин/кг (35–65% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	VO ₂ пик. <11 мл/мин/кг (<35% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope ≥45
Уровни BNP/NT-proBNP в плазме крови	BNP <50 нг/л, NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50–300 нг/л, NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP >300 нг/л, NT-proBNP >1400 нг/л
Данные ЭхоКГ/МРТ сердца	СПП <18 см ² . Перикардальный выпот отсутствует	СПП 18–26 см ² . Перикардальный выпот отсутствует или минимальный	СПП >26 см ² . Наличие перикардального выпота
Гемодинамические параметры	ДПП 8 мм рт. ст., СИ ≥2,5 л/мин/м, SvO ₂ >65%	ДПП 8–14 мм рт. ст., СИ 2.0–2.4 л/мин/м, SvO ₂ 60–65%	ДПП 14 мм рт. ст., СИ <2.0 л/мин/м, SvO ₂ <60%

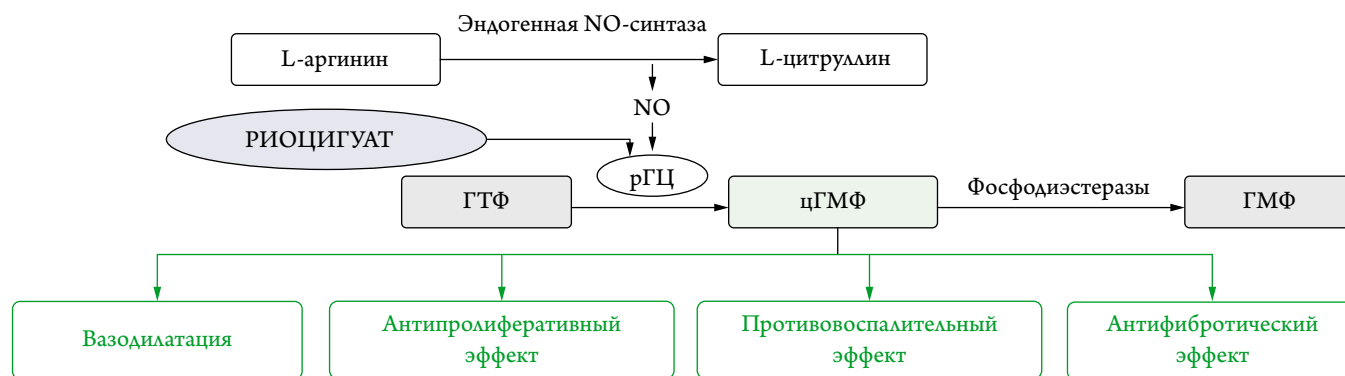
* – указывают на предполагаемую летальность в течение года;

^a – наличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе;

^b – Повторные эпизоды синкопе, при небольшой или обычной физической активности.

ДПП – давление в правом предсердии, СИ – сердечный индекс ЭхоКГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; VO₂пик. – пиковое потребление кислорода; VE/VCO₂ slope – вентиляционный эквивалент; СПП – площадь правого предсердия; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Рисунок 2. Путь оксида азота и точка приложения риоцигуата*



NO – оксид азота, ГТФ – гуанозинтрифосфат, рГЦ – растворимая гуанилатциклаза, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

* – адаптировано из Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. Circulation. 2011;123(20):2263-2273. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.

менно с внутривенным введением циклофосаида. В нескольких исследованиях применялась интенсивная ИСТ – внутривенное введение циклофосаида 500–600 мг/м² в месяц в течение 3–6 месяцев в дополнение к пероральным глюкокортикоидам 0,5–1 мг/кг/день в течение 4 недель с последующим медленным снижением [7, 55, 57].

Назначенная пациентам с ЛАГ-СКВ на ранних стадиях заболевания ИСТ может улучшить выживаемость [57]. Однако ИСТ эффективна не у всех больных с ЛАГ-СЗСТ. Так, Sanchez O. с соавт. сообщили, что на фоне ИСТ положительное влияние в отношении функционального класса (ФК) (по NYHA) наблюдалось приблизительно в 40% случаев ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СмЗСТ, и ни в одном случае ЛАГ-ССД [7].

В настоящее время изменилось место блокаторов кальциевых каналов в долгосрочной терапии ЛАГ. Так, в исследование Montani D. с соавт. были включены пациенты с «неидиопатической» ЛАГ (наибольшее число составили пациенты с ЛАГ-СЗСТ, n=168) [58]. При ЛАГ-СЗСТ, в отличие от большинства других форм ЛАГ, острый вазореактивный тест был отрицательным во всех случаях, долгосрочный ответ на терапию наблюдался только у 0,6% пациентов. Таким образом, при ЛАГ-СЗСТ прием блокаторов кальциевых каналов не рекомендован.

Современные научные данные свидетельствуют о том, что для пациентов с ЛАГ-СЗСТ характерен неблагоприятный прогноз, даже несмотря на применение ЛАГ-специфической терапии [59]. Так, в крупнейшем регистре REVEAL расчетная 5-летняя выживаемость пациентов с вновь диагностированной ЛАГ-СЗСТ составила 47,6%, в то время как тот же показатель, например, для больных с ИЛАГ составил 68,0%.

Учитывая патогенетические особенности ЛАГ-СЗСТ, а также сложность заболевания, представляет интерес изучение профиля эффективности риоцигуата у пациентов с таким диагнозом, поскольку данный препарат, помимо

вазодилатационной активности, проявляет также антифибротический, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты (рис. 2) [2, 43].

Применение риоцигуата у «наивных» больных и пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфическую терапию (антагонисты рецепторов эндотелина и простаноиды)

В рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 были изучены особенности применения риоцигуата у 443 больных ЛАГ, 25% (n=111) из которых имели подтвержденный диагноз ЛАГ-СЗСТ (ЛАГ-ССД – n=66; другие ЛАГ-СЗСТ – n=39 [СКВ – n=18; РА – n=11; СмЗСТ – n=10]) [61]. 85% всех больных ЛАГ-СЗСТ продолжили лечение и наблюдались до 2 лет в пролонгированном исследовании PATENT-2 [62]. С целью детального изучения терапевтических эффектов риоцигуата у пациентов с ЛАГ-СЗСТ был проведен анализ профиля безопасности и эффективности риоцигуата в подгруппах больных в исследованиях PATENT-1,2 [9].

В группах ЛАГ-ССД и ЛАГ, ассоциированной с другими САРЗ, средняя длительность терапии составила 29±15 месяцев и 35±12 месяцев соответственно [9]. При наблюдении в течение 12 недель у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, получавших риоцигуат в суточной дозировке 7,5 мг, наблюдалось увеличение дистанции в тесте Д6МХ (первичная конечная точка в исследовании PATENT-1) на +18±51 м по сравнению с группой плацебо, где было продемонстрировано снижение данного показателя (–8±110 м; средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов +28 м; 95% ДИ: –4–61 м). В группе ЛАГ-ССД был продемонстрирован меньший прирост Д6МХ (+4±43 м) при более выраженном снижении Д6МХ в группе плацебо (–37±120 м; средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадратов +43 м;

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 **Адемпас®**
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания;

одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами

протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 10.10.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

L.RU.MKT.02.2017.0044

95% ДИ: 1–86 м). Д6МХ не различалась в зависимости от ранее назначенной ЛАГ-специфической и ИСТ. Через два года наблюдения Д6МХ оставалась стабильной вне зависимости от этиологии ЛАГ.

Уже к 12-й неделе лечения у 97% пациентов наблюдалось улучшение или стабилизация ФК ЛАГ (ВОЗ) [9]. Важно отметить, что к концу 2-го года исследования PATENT-2 выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ составила 93% и оставалась сравнимой с уровнем выживаемости пациентов ИЛАГ. Эффекты риоцигуата в отношении ФК по ВОЗ, отсутствие нарастания легочного сосудистого сопротивления, снижение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида и увеличение времени до клинического ухудшения также сохранялись в течение 2-х лет наблюдения и лечения. Профиль безопасности риоцигуата у пациентов с ЛАГ-СЗСТ не отличался от такового в общей популяции исследования PATENT-2. Случаев кровохарканья и легочного кровотечения у больных с ЛАГ-СЗСТ в исследовании PATENT-1 выявлено не было. Был зарегистрирован один (1%) смертельный случай, связанный с прогрессированием ЛГ, у пациента с ЛАГ-ССД, получавшего плацебо. Артериальная гипотония (симптомная и бессимптомная) была зарегистрирована в 10% случаев.

Таким образом, при назначении риоцигуата у пациентов с ЛАГ-СЗСТ были продемонстрированы улучшения как функционального статуса, так и гемодинамических параметров, сопоставимые с таковыми в исследованиях других препаратов [63–65]. Несмотря на умеренные изменения абсолютных значений Д6МХ у больных ЛАГ-ССД, выраженное снижение Д6МХ в группе плацебо позволяет говорить о стабилизации данного параметра на фоне терапии. В исследовании отмечалась высокая двухлетняя выживаемость. Это важное наблюдение, поскольку ранее сообщалось, что смертность от ЛАГ-СЗСТ выше, чем при ИЛАГ, несмотря на современную терапию [8].

Замена ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа на риоцигуат («стратегия переключения»)

В настоящее время ингибиторы ФДЭ5 (иФДЭ5) являются наиболее часто используемыми ЛАГ-специфическими препаратами [66–68]. иФДЭ5 препятствуют разрушению цГМФ в сосудах малого круга кровообращения [69, 70]. Назначение препаратов данной группы способствует вазодилатации и угнетает пролиферативную активность гладких мышечных клеток. Таким образом, риоцигуат и иФДЭ5 воздействуют на различные молекулярные мишени пути NO.

При прогрессировании ЛАГ на фоне дисфункции эндотелия наблюдается снижение внутриклеточной концентрации цГМФ и биодоступности NO [71–75]. Представленные изменения могут способствовать

уменьшению эффективности иФДЭ5 как при однократном назначении, так и при длительном приеме, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований [76–78]. В одной из ранних работ отсутствие ответа на терапию силденафилом отмечалось в 60% случаев [76]. В исследовании AMBITION у 73% больных с ИЛАГ, которые получали монотерапию тадалафилом, сохранялся III ФК ЛАГ (ВОЗ) и наблюдалось снижение Д6МХ [77]. В группе плацебо исследования SERAPHIN (97,4% пациентов получали монотерапию иФДЭ5) при динамическом наблюдении отмечалось ухудшение функционального статуса (снижение Д6МХ на $7,8 \pm 84,81$ м) [78].

Молекулярный механизм действия риоцигуата не зависит от концентрации NO, поэтому препарат потенциально может использоваться при отсутствии ответа на иФДЭ5 (стратегия переключения) [76]. Данная концепция изучалась в исследовании RESPITE у пациентов, ранее получавших неэффективную терапию иФДЭ5 [79]. Через 24 недели после замены иФДЭ5 на риоцигуат были продемонстрированы увеличение Д6МХ на 31 м, снижение сывороточной концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пептида на 347 пг/мл и улучшение ФК ЛАГ (ВОЗ) у 54% больных. Однако ЛАГ-СЗСТ в данном исследовании использовалась в качестве критерия исключения. Поэтому представляют интерес результаты небольшой серии случаев, в которой представлены результаты стратегии переключения у трех пациентов с ЛАГ-ССД [80]. На фоне замены силденафила и тадалафила на риоцигуат у всех больных наблюдалось улучшение гемодинамических параметров и функционального статуса. Таким образом, несмотря на ограничения доказательной базы, стратегия переключения может быть рассмотрена при отсутствии ответа на терапию иФДЭ5 при ЛАГ-СЗСТ.

Заключение

Легочная артериальная гипертензия является тяжелым осложнением СЗСТ, которое сопряжено со значительным увеличением смертности, особенно у пациентов с ССД. Учитывая неблагоприятный прогноз и сложность заболевания, в данной группе пациентов необходимо проактивное выявление ЛГ: ежегодное проведение ЭхоКГ в сочетании с определением ДСЛ и биомаркеров, даже в случае бессимптомного течения заболевания.

Пациентам с ЛАГ-СЗСТ рекомендована терапия ЛАГ-специфическими препаратами, особое место среди которых занимает стимулятор рГЦ – риоцигуат. Эффективность данного препарата в отношении функционального статуса, гемодинамических показателей, выживаемости, а также благоприятный профиль безопасности были подтверждены в многочисленных работах междуна-

родных исследователей. Риоцигуат становится основной альтернативой ИФДЭ-5, как в качестве монотерапии, так и в качестве комбинированной терапии с антагонистами рецепторов эндотелина-1, аналогами простаглицина, что обусловлено его уникальным двойным механизмом действия: риоцигуат способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно NO и независимо от него, и сенсibiliзирует рГЦ

к эндогенному NO путем стабилизации связи NO – рГЦ, что приводит к восстановлению естественного метаболического пути NO.

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Статья поступила 18.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Cardiology Journal. 2020;1(30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Respiratory Journal. 2015;46(4):903–75. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. Annals of Internal Medicine. 1991;115(5):343–9. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;173(9):1023–30. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC
6. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(12):1940–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202489
7. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue Diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2006;130(1):182–9. DOI: 10.1378/chest.130.1.182
8. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB et al. Characterization of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. Chest. 2010;138(6):1383–94. DOI: 10.1378/chest.10-0260
9. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He J-G, Riemekasten G et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76(2):422–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
10. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. European Respiratory Review. 2012;21(123):8–18. DOI: 10.1183/09059180.00008211
11. Fayed H, Coghlan JG. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2019;40(02):173–83. DOI: 10.1055/s-0039-1685214
12. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Experimental Biology and Medicine. 2019;244(2):120–31. DOI: 10.1177/1535370218824101
13. Mukerjee D, George DSt, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Annals of the Rheumatic Diseases. 2003;62(11):1088–93. DOI: 10.1136/ard.62.11.1088
14. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(12):3792–800. DOI: 10.1002/art.21433
15. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. The Lancet. 1998;352(9129):719–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)02111-4
16. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. Therapeutic Archive. 2019;91(1):25–31. [Russian: Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):25–31]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
17. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2003;29(2):239–54. DOI: 10.1016/S0889-857X(03)00022-X
18. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982 - 2006. European Respiratory Journal. 2007;30(6):1103–10. DOI: 10.1183/09031936.00042107
19. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. Arthritis & Rheumatism. 2009;60(6):1831–9. DOI: 10.1002/art.24525
20. Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. European Respiratory Review. 2011;20(122):277–86. DOI: 10.1183/09059180.00003811
21. Haas C. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine. 2004;188(6):985–97; discussion 997. PMID: 15651427
22. Arnaud L, Agard C, Haroche J, Cacoub P, Piette J-C, Amoura Z. Hypertension artérielle pulmonaire associée au lupus systémique. La Revue de Médecine Interne. 2011;32(11):689–97. DOI: 10.1016/j.revmed.2011.01.002
23. Ghofraniha L, Mirfeizi Z, Seyyedi Khabbaz F, Vakilian F, Eslami S. Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma pro b-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. Electronic Physician. 2017;9(8):5122–8. DOI: 10.19082/5122
24. Asif S, Rasheed A, Mahmud T-H, Asghar A. Frequency and predictors of pulmonary hypertension in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019;35(1):86–9. DOI: 10.12669/pjms.35.1.405
25. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pul-

- monary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448–56. DOI: 10.1378/chest.11-1460
26. Galie N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus*. 2005;14(9):713–7. DOI: 10.1191/0961203305lu2206oa
27. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrani F et al. Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(2):151–7. DOI: 10.1164/rccm.200806-953OC
28. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM et al. Unique Predictors of Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in the REVEAL Registry. *Chest*. 2014;146(6):1494–504. DOI: 10.1378/chest.13-3014
29. Min HK, Lee JH, Jung SM, Lee J, Kang KY, Kwok S-K et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2015;30(2):232–41. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.2.232
30. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2003;22(2):358–63. DOI: 10.1183/09031936.03.00038903
31. Nicolls MR, Voelkel NF. The Roles of Immunity in the Prevention and Evolution of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(10):1292–9. DOI: 10.1164/rccm.201608-1630PP
32. Dhala A. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Direction. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:854941. DOI: 10.1155/2012/854941
33. Sasaki N, Kamataki A, Sawai T. A Histopathological Study of Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Disease. *Allergology International*. 2011;60(4):411–7. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0337
34. Kato Y, Kasama T, Soejima M, Kubota T. Anti-enolase 1 antibodies from a patient with systemic lupus erythematosus accompanied by pulmonary arterial hypertension promote migration of pulmonary artery smooth muscle cells. *Immunology Letters*. 2020;218:22–9. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.12.005
35. Lee JH, Im Cho K. Arterial stiffness, antiphospholipid antibodies, and pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Journal of Cardiology*. 2014;64(6):450–5. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.02.030
36. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ghorbell IB, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*. 2004;13(3):204–11. DOI: 10.1191/0961203303lu530xx
37. Huang C, Li M, Liu Y, Wang Q, Guo X, Zhao J et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Medicine*. 2016;95(10):e2761. DOI: 10.1097/MD.0000000000002761
38. Kahler CM, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. *Rheumatology*. 2006;45(Suppl 3):iii11–3. DOI: 10.1093/rheumatology/kel291
39. Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary Arterial Hypertension: The Clinical Syndrome. *Circulation Research*. 2014;115(1):115–30. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.301146
40. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Research*. 2004;61(2):227–37. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.026
41. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*. 2017;2017(2):14. DOI: 10.21542/gcsp.2017.14
42. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014;2014(4):382–393. DOI: 10.5339/gcsp.2014.53
43. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. – М.: Практика; 2015. – 928 p. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. – М.: Практика, 2015. – 928с]. ISBN 978-5-89816-138-5
44. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(9):623–41. DOI: 10.1038/nrd4623
45. Koshland D. The molecule of the year. *Science*. 1992;258(5090):1861–1861. DOI: 10.1126/science.1470903
46. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascular Pharmacology*. 2008;49(4–6):134–40. DOI: 10.1016/j.vph.2008.06.008
47. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Haskó G, Schmidt HHHW, Stasch J-P. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(9):755–68. DOI: 10.1038/nrd2038
48. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nature Biotechnology*. 2013;31(12):1064. DOI: 10.1038/nbt1213-1064b
49. Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. *Russian Pulmonology*. 2016;26(1):85–91. [Russian: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016;26(1):85–91]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
50. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *European Respiratory Review*. 2017;26(145):170056. DOI: 10.1183/16000617.0056-2017
51. Weatherall DJ, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *European Respiratory Review*. 2019;28(153):190023. DOI: 10.1183/16000617.0023-2019
52. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(2):e12876. DOI: 10.1111/eci.12876
53. Khanna D, Gladwin MT, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(12):3194–201. DOI: 10.1002/art.38172
54. Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. -М.: GEOTAR-Media; 2017. - 464 p. [Russian: Насонов Е.А. Российские клинические рекомендации. Ревматология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464с]. ISBN 978-5-9704-4261-6
55. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchéran C, Sitbon O et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):521–31. DOI: 10.1002/art.23303
56. Sobanski V, Launay D, Hachulla E, Humbert M. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(2):10. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x
57. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y et al. Intensive Immunosuppressive Therapy Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circulation Journal*. 2011;75(11):2668–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0473
58. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1898–907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170
59. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Rouzic EM-L et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54. DOI: 10.1378/chest.15-0300
60. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease.

- Circulation. 2011;123(20):2263–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
61. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
62. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1303–13. DOI: 10.1183/09031936.00090614
63. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(12):2417–22. PMID: 17985403
64. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(6):425–34. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
65. Denton CP, Pope JE, Peter H-H, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FHJ et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;67(9):1222–8. DOI: 10.1136/ard.2007.079921
66. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary Arterial Hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87. DOI: 10.1378/chest.09-1140
67. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):945–55. DOI: 10.1183/09031936.00078411
68. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):871–80. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
69. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):411–22. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.4.411
70. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(8):689–702. DOI: 10.1038/nrd2030
71. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(4):214–21. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403
72. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D et al. Asymmetrical Dimethylarginine in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(7):1414–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0
73. Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, Thorin E, Fournier A, Leblanc N et al. Chronically Elevated Endothelin Levels Reduce Pulmonary Vascular Reactivity to Nitric Oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(5):506–13. DOI: 10.1164/rccm.200403-340OC
74. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009;122(3):216–38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.009
75. Archer SL, Djaballah K, Humbert M, Kenneth Weir E, Farhouch M, Dall'Ava-Santucci J et al. Nitric Oxide Deficiency in Fenfluramine- and Dexfenfluramine-induced Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(4):1061–7. DOI: 10.1164/ajrcm.158.4.9802113
76. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2004;125(2):580–6. DOI: 10.1378/chest.125.2.580
77. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687
78. 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
79. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani H-A, Klingler JR, Langleben D et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1602425. DOI: 10.1183/13993003.02425-2016
80. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulmonary Circulation*. 2017;7(3):741–6. DOI: 10.1177/2045893217721694

Горбатенко В.С., Герасименко А.С., Шаталова О.В.

ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава РФ, Волгоград, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Цель	Оценить сравнительную эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) при профилактике инсульта у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий и сниженным клиренсом креатинина.
Материал и методы	Провели систематический поиск литературы и не прямое сравнение ПОАК.
Результаты	Для выполнения непрямого сравнения было включено пять рандомизированных клинических исследований. По эффективности профилактики инсульта и системных эмболий препараты были сопоставимы. В профиле безопасности были выявлены отличия. Аписабан достоверно снижал относительный риск крупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном на 27% (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,55–0,98). В группе пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин преимущества аписабана увеличивались: снижение относительного риска на 48% по сравнению с ривароксабаном (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,32–0,84), на 50% по сравнению с дабигатраном 300 мг/сутки (ОР=0,50; 95% ДИ: 0,31–0,81) и на 48% по сравнению с дабигатраном 220 мг/сутки (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,32–0,85).
Заключение	По результатам непрямого сравнения ПОАК обладают сопоставимой эффективностью, наиболее предпочтительным в отношении безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин является аписабан.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; не прямые сравнения; прямые пероральные антикоагулянты; дабигатран; ривароксабан; аписабан; эдоксабан
Для цитирования	Gorbatenko V.S., Gerasimenko A.S., Shatalova O.V. Comparative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Kardiologiya. 2020;60(9):102–109. [Russian: Горбатенко В.С., Герасименко А.С., Шаталова О.В. Сравнительная эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек. Кардиология. 2020;60(9):102–109].
Автор для переписки	Горбатенко Владислав Сергеевич. E-mail: vlad30.03@mail.ru

Введение

Профилактика инсульта – одна из ключевых задач в лечении клапанной фибрилляции предсердий (ФП). Пероральные антикоагулянты достоверно снижают риск тромбоэмболических событий и смерти [1]. Варфарин был золотым стандартом среди пероральных антикоагулянтов на протяжении многих десятилетий. За последние десять лет было зарегистрировано 4 препарата, являющихся представителями нового класса прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Было показано, что ПОАК превосходят антагонисты витамина К в отношении безопасности и эффективности в многочисленных клинических испытаниях. Однако пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе с выраженной почечной патологией, зачастую не участвовали в большинстве клинических испытаний.

По данным датского ретроспективного исследования риск развития инсульта у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ФП был в два раза выше, чем у боль-

ных без ХБП. Кроме того, у пациентов с ХБП возрастал риск кровотечений, что значительно усложняло процесс лечения [2].

Целевая группа Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) рекомендует варфарин в качестве терапии первой линии у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) <30 мл/мин. Варфарин использовался в течение многих лет и показал свою эффективность у больных с ФП для профилактики инсульта. Однако было выявлено, что прием варфарина является фактором риска кальцификации сосудов при ХБП [3]. Кроме того, было показано, что использование варфарина увеличивает риск кровотечения при снижении КлКр [4].

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов одобрило применение аписабана, ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин. Данные рекомендации были основаны на фармакокинетических параметрах ПОАК [4]. На данный момент отсутствуют рандомизи-

рованные клинические исследования (РКИ), сравнивающие ПОАК напрямую у пациентов с ФП и ХБП.

При оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности медицинских технологий выполняется анализ и синтез информации. Одним из способов синтеза доказательств является выполнение непрямого сравнения (indirect comparison) в рамках систематического обзора доказательств. Непрямое сравнение позволяет получить доказательства сравнительной клинической эффективности и безопасности между препаратами данной группы у пациентов с неклапанной ФП [5–7].

Непрямое сравнение представляет собой статистическое сравнение эффекта двух и более лекарственных препаратов относительно общей для них группы контроля [8]. Исследования показали, что контролируемое непрямым сравнением позволяет получить результаты, которые согласуются с результатами прямых сравнительных РКИ в 86–93% случаев [9, 10].

Таким образом, при отсутствии прямых сравнительных исследований проведение непрямого сравнения ПОАК при неклапанной ФП и ХБП является актуальным.

Цель исследования

Оценка сравнительной эффективности и безопасности альтернативных медицинских технологий (ПОАК) при профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП и сниженным клиренсом креатинина.

Материал и методы

Непрямое сравнение выполнено в рамках систематического обзора литературы.

Методология проведения данного этапа исследования соответствует положению инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)» [11].

Поскольку прямых сравнений ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП нет, выполнено непрямым сравнительное исследование эффективности и безопасности медицинской технологии.

В системах Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск по ключевым словам и комбинации этих слов: randomized controlled trials, RCTs, direct oral anticoagulants, DOACs, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, atrial fibrillation, chronic kidney disease, CKD.

При включении РКИ в исследование учитывались:

- Методологическая гетерогенность (дизайн исследований, методологическое качество исследований);
- Клиническая гетерогенность (сопоставимость характеристик популяций в исследованиях, сопоставимость характеристик вмешательств в исследованиях, сопоставимость характеристик общего контроля в исследованиях);

Ставимость характеристик общего контроля в исследованиях);

- Статистическая гетерогенность (статистический анализ в прямых сравнительных исследованиях, составивших сеть доказательств непрямого сравнения).

Ограничения по дате отсутствовали. Поиск литературы проводился только на английском языке. Списки литературы были проверены вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Дата обращения 16.02.2020. Поиск осуществлялся двумя исследователями, разногласия разрешались путем достижения консенсуса.

Оценка методологического качества

Для оценки риска возникновения систематической ошибки каждого из включенных в сеть доказательств непрямого сравнения исследований применялась методика, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества [12].

Критерии эффективности и безопасности

В качестве данных критериев были выбраны инсульт/системные эмболии и массивные кровотечения, так как частота возникновения других событий у пациентов со сниженной функцией почек не была представлена в опубликованных исследованиях.

Извлечение данных и непрямым сравнение

В исследование включены данные многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в рамках которых ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран) сравнивались с варфарином у пациентов с ФП и КЛКр <50 мл/мин.

Частота инсультов/системных эмболий и массивных кровотечений – дихотомические переменные (событие есть или его нет), поэтому результаты исследования представлены в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет произведен на основании результатов РКИ III фазы, включенных в данное исследование.

Исследование проведено в соответствии с методикой adjusted indirect treatment comparison (методика Н. С. Bucher). Непрямые сравнения препаратов «А», «В» и «С» между собой возможны при наличии прямых сравнений с общей группой контроля «А–D», «В–D» и «С–D». В данном случае группа контроля во всех включенных РКИ была общей – антагонист витамина К варфарин.

Результаты

Непрямые сравнения представляют собой достоверный инструмент доказательной медицины только при ис-

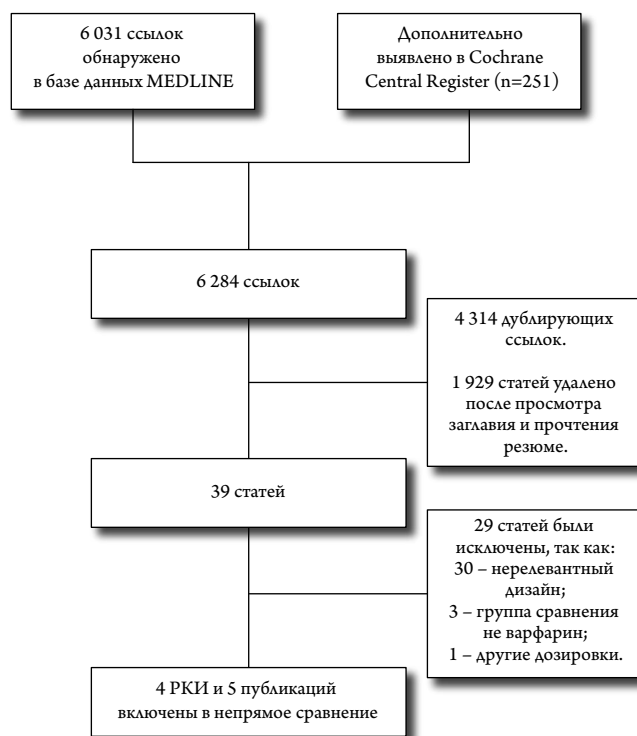
пользовании данных исследований высокого качества. Поэтому мы сконцентрировались на поиске РКИ, несмотря на то что в них создаются искусственные условия проведения, тем не менее это позволяет контролировать различные вмешивающиеся факторы, которые могут повлиять на итоговый результат исследования.

В исследование включены РКИ III фазы, в которых изучалась эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП и сниженной функцией почек (КлКр <50 мл/мин). Пациенты с тяжелой ХБП (КлКр <25 мл/мин) не включались в исследования. Блок-схема PRISMA представлена на рисунке 1.

В соответствии с критериями включения/невключения отобрано четыре завершенных РКИ III фазы:

1. RE-LY – многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность двух дозировок дабигатрана 150 мг и 110 мг два раза в сутки в сравнении с варфарином. В публикации Connolly S.J. и соавт. представлены данные о частоте инсульта и системной эмболии у пациентов с КлКр <50 мл/мин [13]. Отдельно были опубликованы данные о частоте кровотечений у разных подгрупп пациентов, в том числе данные о массивных кровотечениях у больных со сниженным КлКр [14]. Для таких пациентов в данном исследовании не было предусмотрено изменения режима дозирования дабигатрана. В этом случае пациент мог быть рандомизирован как в группу 110 мг 2 раза в сутки, так и в группу 150 мг 2 раза в сутки.
2. ROCKET AF – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ривароксабана в дозировке 20 мг один раз в сутки в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Пациентам с КлКр <50 мл/мин производилась коррекция дозы до 15 мг один раз в сутки. В РКИ ривароксабана не было представлено данных о смертности от всех причин, в качестве вторичной конечной точки эффективности была представлена смертность, ассоциированная с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15].

Рисунок 1. Блок-схема PRISMA данного исследования



3. В исследовании ARISTOTLE оценивали эффективность и безопасность апиксабана в дозировке 5 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином. При наличии у пациентов как минимум двух факторов риска (возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л), дозу корректировали до 2,5 мг 2 раза в сутки [16].

4. ENGAGE AF-TIMI – РКИ, в котором изучена эффективность и безопасность эдоксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Эдоксабан назначался в дозировке 60 мг однократно, а у пациентов с КлКр <50 мл/мин доза препарата уменьшена до 30 мг однократно [17].

Данные РКИ (дизайн, количество пациентов со сниженной СКФ, дозировки) представлены в таблице 1.

При оценке методологического качества с помощью адаптированного вопросника Кокрановского сотрудничества выявлено, что в четырех исследованиях ис-

Таблица 1. Характеристика РКИ, включенных в исследование

РКИ	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Дизайн	Открытое*	Двойное слепое	Двойное слепое	Двойное слепое
Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Доза препарата у пациентов с КлКр <50 мл/мин	110 мг два раза в день или 150 мг два раза в день	15 мг однократно	2,5 мг два раза в день**	30 мг однократно
Количество пациентов с КлКр <50 мл/мин	3 554	2 921	2 747	2 740

* – варфарин в подобранной дозе без ослепления в сравнении со «слепым» использованием двух доз дабигатрана.

** – при сочетании двух и более характеристик: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥1,5 мг/дл (≥133 мкмоль/л).

пользовалась централизованная автоматическая система для проведения рандомизации и ее сокрытия. Во всех четырех исследованиях риск систематической ошибки (СО) по этим доменам низкий.

При оценке ослепления медицинского персонала в исследованиях ривароксабана, апиксабана и эдоксабана применялось «классическое двойное ослепление», а в исследовании RE-LY при назначении дабигатрана было двойное ослепление, а варфарин назначался без ослепления. Нами не были выявлены потенциальные ошибки в доменах пропуска данных об исходах и представления результатов. Если при оценке исследования по всем доменам выявлен низкий риск, то предлагается считать подобную работу с низким риском СО (А). В случае обнаружения в публикации одной и более СО с неопределенным риском, такая работа оценивается как имеющая средний риск (В). Если найдена хотя бы одна СО с высоким риском, то и все исследование относится к категории высокого риска СО (С) [12]. Таким образом, исследования ENGAGE AF-TIMI 48, ARISTOTLE и ROCKET AF оценены как РКИ, имеющие низкий риск СО. РКИ дабигатрана RE-LY рассматривались нами как исследование со средним риском СО. Однако с учетом источника финансирования [12], все работы отнесены к категории исследований с высоким риском СО. Оценка риска СО представлена в таблице 2.

В результате были сформированы две группы: в первую группу включены пациенты с КЛКр <50 мл/мин; во вторую – с КЛКр ≥50 мл/мин.

Конечными точками для оценки эффективности являлись инсульт и системная эмболия, для оценки безопасности – массивные кровотечения. Данные о небольших клинически значимых кровотечениях и смертности от всех причин не были представлены для всех препаратов в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек. Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином по данным РКИ представлен в таблице 3.

Дабигатран в дозировке 150 мг у пациентов с КЛКр <50 мл/мин достоверно снижал риск развития инсульта и системной тромбоэмболии в сравнении с варфарином на 44% (ОР=0,56; 95%; ДИ: 0,32–0,99), а апикса-

Таблица 2. Оценка риска систематической ошибки в РКИ

Параметр	RE-LY [13]	ROCKET AF [15]	ARISTOTLE [16]	ENGAGE AF-TIMI 48 [17]
Метод рандомизации	0	0	0	0
Сокрытие рандомизации	0	0	0	0
Ослепление пациентов и медицинского персонала	1	0	0	0
Ослепление лиц, оценивающих эффект вмешательства	0	0	0	0
Пропуск данных в исходах	0	0	0	0
Представление результатов исследования	0	0	0	0
Общая оценка без учета конфликта интересов	В	А	А	А
Конфликт интересов	2	2	2	2
Общая оценка	С	С	С	С

0 – низкий риск; 1 – неопределенный риск; 2 – высокий риск; А, В, С в соответствии с Кокрановскими критериями.

бан статистически значимо уменьшал риск массивных кровотечений на 50% (ОР=0,5; 95% ДИ: 0,35–0,71). Ривароксабан и эдоксабан превосходили варфарин в отношении эффективности и безопасности, но статистически незначимо. У пациентов с сохранной функцией почек только дабигатран в дозировке 150 мг два раза в день достоверно снижал риск инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином (ОР=0,68; 95% ДИ: 0,47–0,98). В этой же подгруппе пациентов апиксабан 5 мг два раза в день снижал ОР развития массивных кровотечений на 22% (ОР=0,78; 95% ДИ: 0,63–0,96) по сравнению с варфарином, а дабигатран в дозе 110 мг два раза в день на 28%. В то же время у пациентов с сохранной функцией почек для дабигатрана рекомендованной является доза 150 мг два раза в день. Результаты непрямого сравнения

Таблица 3. Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином

Препарат	КЛКр <50 мл/мин		КЛКр ≥50 мл/мин	
	Инсульт/системные эмболии	Массивные кровотечения	Инсульт	Массивные кровотечения
Ривароксабан	0,86 (0,58–1,28)	0,96 (0,69–1,34)	0,88 (0,68–1,14)	1,07 (0,88–1,31)
Дабигатран 150	0,56 (0,32–0,99)	1,0 (0,71–1,4)	0,68 (0,47–0,98)	0,87 (0,69–1,11)
Дабигатран 110	0,76 (0,45–1,28)	0,97 (0,69–1,37)	0,96 (0,69–1,34)	0,72 (0,56–0,93)
Апиксабан	0,79 (0,49–1,28)	0,5 (0,35–0,71)	0,8 (0,6–1,06)	0,78 (0,63–0,96)
Эдоксабан	0,85 (0,53–1,36)	0,75 (0,53–1,06)	0,87 (0,65–1,17)	0,81 (0,65–1,01)

Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Таблица 4. Непрямое сравнение эффективности и безопасности ПОАК

ОР (95% ДИ)

Технологии сравнения	КлКр <50 мл/мин		КлКр ≥50 мл/мин	
	Инсульт/ системные эмболии	Массивные кровотечения	Инсульт/ системные эмболии	Массивные кровотечения
Ривароксабан/ Дабигатран 150	1,54 (0,77–3,08)	0,96 (0,6–1,54)	1,29 (0,83–2,02)	1,23 (0,9–1,68)
Ривароксабан/ Дабигатран 110	1,13 (0,59–2,18)	0,99 (0,62–1,59)	0,92 (0,6–1,4)	1,49 (1,08–2,06)
Апиксабан/ Ривароксабан	0,92 (0,49–1,72)	0,52 (0,32–0,84)	0,91 (0,62–1,33)	0,73 (0,55–0,98)
Апиксабан/ Дабигатран 150	1,41 (0,67–2,96)	0,5 (0,31–0,81)	1,18 (0,75–1,87)	0,89 (0,65–1,22)
Апиксабан/ Дабигатран 110	1,04 (0,51–2,11)	0,52 (0,32–0,85)	0,83 (0,54–1,28)	1,08 (0,78–1,5)
Апиксабан/ Эдоксабан	0,93 (0,48–1,82)	0,67 (0,41–1,1)	0,92 (0,61–1,39)	0,96 (0,71–1,3)
Эдоксабан/ Ривароксабан	0,99 (0,53–1,83)	0,78 (0,48–1,26)	0,99 (0,67–1,47)	0,76 (0,56–1,02)
Эдоксабан/ Дабигатран 150	1,52 (0,73–3,17)	0,75 (0,46–1,21)	1,28 (0,8–2,05)	0,93 (0,67–1,29)
Эдоксабан/ Дабигатран 110	1,12 (0,56–2,25)	0,77 (0,47–1,25)	0,91 (0,58–1,42)	1,13 (0,81–1,58)

Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП представлены в таблице 4.

Выполненное не прямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП выявило различия в безопасности между препаратами. В подгруппе пациентов с КлКр <50 мл/мин апиксабан статистически значимо уменьшал ОР развития массивных кровотечений на 48% по сравнению с ривароксабаном 15 мг однократно (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,32–0,84), по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день на 50% (ОР=0,50; 95% ДИ: 0,32–0,79), с дабигатраном 110 мг 2 раза в день на 48% (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,33–0,82).

В этой же подгруппе между препаратами не было выявлено статистически значимых различий по ОР возникновения инсульта/системных тромбоэмболических осложнений. У пациентов со сниженной функцией почек дабигатран превосходил варфарин по эффективности, при этом был сопоставим с другими ПОАК.

В подгруппе пациентов с КлКр ≥50 мл/мин статистически значимые различия были выявлены только по ОР развития массивных кровотечений. Апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день снижал риск кровотечений по сравнению с ривароксабаном 20 мг однократно (ОР=0,73; 95% ДИ: 0,55–0,98). Также было показано преимущество дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день над ривароксабаном по тому же показателю.

Обсуждение

В результате выполненного исследования показано, что ПОАК предпочтительнее по безопасности и, как минимум, не уступают по эффективности варфарину. Исследования реальной клинической практики подтвердили результаты клинических исследований III фазы, а также внесли ряд дополнительных данных. В американском исследовании Xiaohi Yao была проанализирована база данных системы страхования более 125 тысяч пациентов. В этой работе показано, что дабигатран и апиксабан снижают риск массивных кровотечений по сравнению с варфарином. Ривароксабан не имеет преимуществ в этом отношении. Только апиксабан снижал риск инсульта и системных эмболий, дабигатран и ривароксабан были сопоставимы по эффективности с варфарином [18].

Сетевой мета-анализ 25 наблюдательных исследований (более 1 млн пациентов) подтвердил преимущество апиксабана над дабигатраном и ривароксабаном в профиле безопасности при сопоставимой эффективности [19]. В другом сетевом мета-анализе ПОАК (апиксабан, ривароксабан и дабигатран) были сопоставимы по эффективности, но, в то же время, апиксабан был достоверно безопаснее ривароксабана [20]. Когорта пациентов с ХБП отдельно не изучалась в исследованиях оценки эффективности и безопасности ПОАК у больных неклапанной ФП [5–7].

В ретроспективном когортном исследовании ARISTOPHANES Эликвис® продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с Ксарелто® и Прадакса®¹



Эффективность и безопасность Эликвис®: реальная клиническая практика подтверждает результаты рандомизированных клинических исследований^{1,15}

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** — профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; — лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое артериальное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были

кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана — 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции.

1. Lip et al. Stroke. 2018 Dec; 49(12): 2933–44. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто®. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®. 5. Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–92. НФП — неклапанная фибрилляция предсердий.

* Прямых сравнительных PKI между НОАК не проводилось, прямое сравнение может быть некорректным. Ограничения исследования ARISTOPHANES определены как общие для ретроспективных наблюдательных исследований баз данных. С полным их содержанием этих ограничений можно ознакомиться в тексте оригинальной статьи. Товарный знак Ксарелто® принадлежит компании «БАЙЕР». Товарный знак Прадакса® принадлежит компании «Берингер Ингельхайм».



Исследование ARISTOPHANES (467 тысяч пациентов) является одним из крупнейших исследований реальной клинической практики применения ПОАК, в котором отдельно представлена подгруппа пациентов с ХБП. У пациентов с нормальной функцией почек аликсабан статистически значимо превосходил дабигатран и ривароксабан в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии и массивных кровотечений. Дабигатран был безопаснее ривароксабана и сопоставим с ним по эффективности. Анализ подгрупп пациентов с ХБП в исследовании ARISTOPHANES подтвердил полученные нами данные в не прямых сравнениях. Аликсабан был достоверно безопаснее дабигатрана и ривароксабана, дабигатран, в свою очередь, вызывал массивные кровотечения реже, чем ривароксабан [21]. Вероятно, преимущество аликсабана в отношении безопасности у пациентов с почечной патологией может быть связано с особенностями фармакокинетики препарата, а именно с наименьшей долей почечного выведения (27%) среди всех ПОАК [22, 23].

Полученные данные подтверждают, что использование метода непрямого сравнения при правильном методологическом подходе позволяет получить достоверные результаты, которые могут быть применены в процессе принятия решений специалистами в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Для 4 РКИ, включенных в не прямое сравнение, характерна значительная гетерогенность. Во-первых, исследо-

вания ROCKET, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI – это двойные слепые РКИ, а RE-LY имеет открытый дизайн. Во-вторых, имелись различия в критериях включения пациентов, времени нахождения международного нормализованного отношения в рамках терапевтического диапазона при приеме варфарина, определении массивных кровотечений. Таким образом, наше исследование имеет вышеперечисленные существенные ограничения.

Заключение

В соответствии с клиническими рекомендациями у пациентов с неклапанной ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений препаратами выбора являются ПОАК (при отсутствии портиовопоказаний) [24]. Не прямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП (КлКр 30–49 мл/мин) показали, что аликсабан сопоставим по безопасности с эдоксабаном, но имеет более благоприятный профиль в сравнении с дабигатраном и ривароксабаном. Исследование ARISTOPHANES подтверждает полученные нами результаты. Тем не менее требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ХБП. Для получения более детальных данных необходимы прямые сравнения ПОАК в рамках проспективных когортных наблюдательных исследований.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 07.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lip GYH, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future: Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(7):1230–9. DOI: 10.1160/TH16-11-0876
2. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
3. Shea MK, Booth SL. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions. *Current Developments in Nutrition*. 2019;3(9):nzz077. DOI: 10.1093/cdn/nzz077
4. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(24):2888–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.082
5. Baker WL, Phung OJ. Systematic Review and Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(5):711–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966572
6. Fernandez MM, Wang J, Ye X, Kwong WJ, Sherif B, Hogue S et al. Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2 . *SAGE Open Medicine*. 2015;3:205031211561335. DOI: 10.1177/2050312115613350
7. Skjøth F, Larsen T, Rasmussen L, Lip GYH. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: An indirect comparison analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111(05):981–8. DOI: 10.1160/TH14-02-0118
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(6):683–91. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00049-8
9. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326(7387):472–472. DOI: 10.1136/bmj.326.7387.472
10. Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2011;343:d4909. DOI: 10.1136/bmj.d4909
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
12. Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Hachatrian G.R. Adaptation and validation of the Cochrane questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical Technologies. Assessment and choice*. 2015;1(19):9–17. [Russian: Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных

- контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015;1(19):9-17]
13. 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
14. 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
15. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
16. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274
17. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
18. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6):e003725. DOI: 10.1161/JAHA.116.003725
19. Douros A, Durand M, Doyle CM, Yoon S, Reynier P, Filion KB. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Safety*. 2019;42(10):1135–48. DOI: 10.1007/s40264-019-00842-1
20. Zhang J, Tang J, Cui X, Wang B, Bu M, Bai Y et al. Indirect comparison of novel Oral anticoagulants among Asians with non-Valvular atrial fibrillation in the real world setting: a network meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):182. DOI: 10.1186/s12872-019-1165-5
21. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2018;49(12):2933–44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
22. 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
23. Petrov V.I., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S. Safety of Using Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):530–7. [Russian: Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):530-7]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537
24. 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 Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(5):e1–88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313

Зволинская Е. Ю.¹, Мамедов М. Н.¹, Потиевская В. И.², Иванов С. А.³, Каприн А. Д.²

¹ ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ «МРНЦ им. А. Ф. Цыба», ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск, Россия

Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ) являются ведущими причинами смерти во всем мире и обуславливают весомую нагрузку на экономику многих стран в плане инвалидизации населения и смертности. Для увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, выживших после перенесенного онкологического заболевания, а также предупреждения возникновения коморбидной патологии, правильного ведения и корректного информирования пациентов о факторах риска и модификации образа жизни необходимо иметь четкое представление об общности механизмов возникновения ССЗ и рака. Известны общие факторы риска для обеих групп заболеваний: курение, ожирение, сахарный диабет, алкоголь, погрешности в питании и др. Наряду с этим одну из центральных ролей может играть воспаление, так как оно способствует возникновению обеих групп заболеваний и встречается в условиях ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии. Дальнейшее понимание взаимодействия между ССЗ и раком позволит создать общие эффективные диагностические и профилактические стратегии, а также безопасные подходы к лечению.

Ключевые слова Факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; онкология

Для цитирования Zvolinskaya E.Yu., Mamedov M.N., Potievskaya V.I., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Role of modified cardiovascular risk factors in development of oncologic diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(9):110–121. [Russian: Зволинская Е. Ю., Мамедов М. Н., Потиевская В. И., Иванов С. А., Каприн А. Д. Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(9):110–121].

Автор для переписки Зволинская Екатерина Юрьевна. E-mail: ringva@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ) являются ведущими причинами смерти во всем мире и определяют весомую нагрузку на экономику многих стран в связи с увеличением потерь от временной и стойкой утраты трудоспособности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в Европейском регионе основные неинфекционные заболевания (НИЗ), к которым относятся ССЗ и ОЗ, обуславливают практически 9 случаев смерти из 10 и оказывают негативное экономическое воздействие [1–3]. По данным Росстата, в России основными причинами смертности являются те же заболевания (рис. 1) [4].

Согласно сведениям о пациентах, состоявших на учете у онколога в России в 2009–2017 гг., в 2017 году число умерших от неонкологического заболевания из числа учтенных на 100 умерших больных составило 21,4%, причем прирост по сравнению с 2009 годом составил 30,5% (табл. 1). Таким образом, каждый 5-й онкологический пациент умирает от неонкологического заболевания.

Учитывая тот факт, что первое место среди причин смерти взрослого населения России составляют болезни системы кровообращения, именно эти заболевания требуют самого пристального внимания.

Такая статистика диктует необходимость раннего начала профилактики ССЗ и ОЗ, в связи с чем изучение общности факторов риска (ФР) ССЗ и рака представляет-

ся актуальной проблемой. В то же время в России практически нет публикаций, касающихся анализа общих механизмов возникновения рака и ССЗ.

В последнее время терапия ОЗ достигла больших успехов, в результате чего, повысилась выживаемость пациен-

Рисунок 1. Смертность от основных классов причин смерти в России в 2018 году, умерших от данных причин на 100 тысяч человек постоянного населения [4]



Таблица 1. Сведения о пациентах, состоявших на учете, умерших от неонкологического заболевания в России в 2009–2017 гг. (Каприн А.Д., Иванов С.А., 2018 г.)

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Прирост
Число умерших от неонкологического заболевания из числа учтенных на 100 умерших больных	16,4	17,0	17,0	17,9	17,9	18,9	19,0	20,2	21,4	30,5%

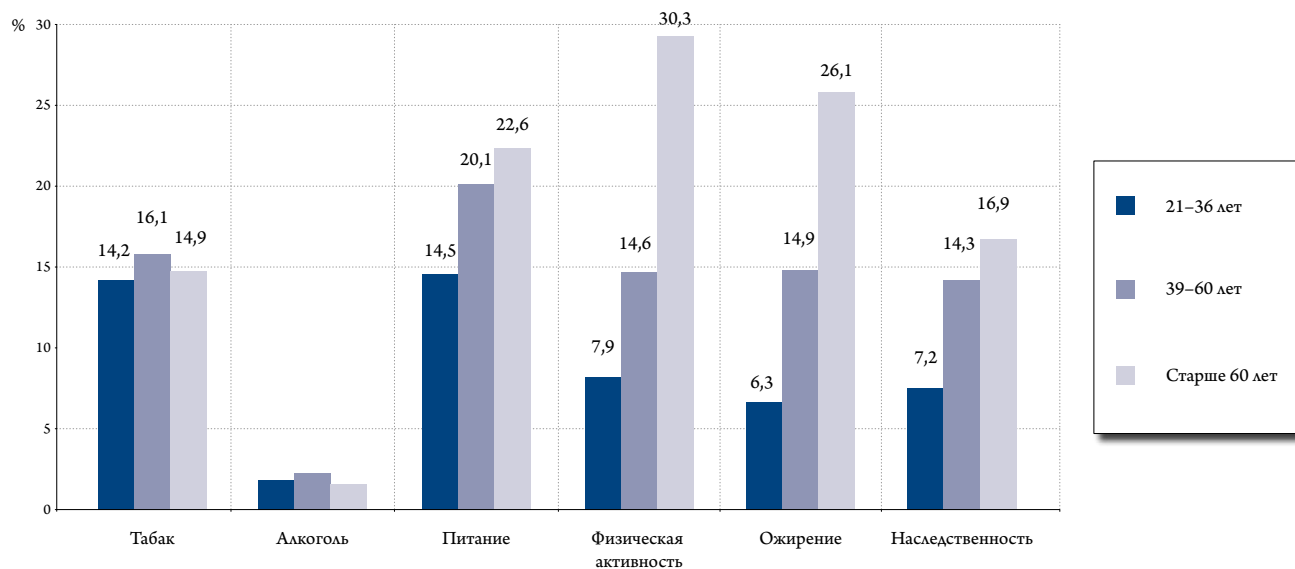
тов с раком. Это привело к тому, что прогноз нередко определяется не столько основным заболеванием, сколько сопутствующей патологией, в первую очередь, болезнями сердца и сосудов. В большом Шведском исследовании было показано, что из всех случаев смерти мужчин с раком простаты, выявленным в возрасте старше 70 лет, 31% связан с ССЗ [5]. В свою очередь, продолжительность жизни растет, и население земного шара неуклонно стареет, что приводит к росту ССЗ. При этом повышается и вероятность одновременного возникновения двух заболеваний у одного пациента. Это подтверждается множеством клинических случаев и может быть обусловлено не только возрастом, но и влиянием общих ФР развития злокачественных опухолей и болезней сердца. Несмотря на достигнутые в последнее время успехи в изучении, профилактике, диагностике и лечении этих двух групп заболеваний, сферы интересов кардиологов и онкологов достаточно разобщены. По мнению некоторых исследователей, необходимо искать общий алгоритм оценки риска у пациентов с сердечно-сосудистыми и, например, с онкогематологическими заболеваниями [6, 7].

В 2000–2010 гг. в Датском национальном госпитальном регистре учитывались лица, госпитализированные по поводу ССЗ. В дальнейшем анализировалась коморбидная патология. Среди всех анализируемых типов параллельно протекающих заболеваний (рак, сахарный диабет (СД), заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, респираторные заболевания, болезни щитовидной железы, почек и деменция) наиболее распространенной коморбидной патологией оказались злокачественные

новообразования, причем их частота увеличивалась с возрастом [8]. По результатам исследования сотрудников клиники Мауо (США), наиболее часто сердечно-сосудистая патология встречается у пациентов с раком легких и крови [9]. В другом американском исследовании было показано, что у женщин, перенесших рак груди, резко возрастает риск смерти от ССЗ, причем этот риск начинает увеличиваться спустя 7 лет от момента постановки диагноза [10]. Вообще пациенты, перенесшие рак различной локализации и добившиеся стойкой ремиссии, зачастую умирают от ССЗ, а не от рецидивов рака или метастазов. Наибольший вклад в смертность от ССЗ у пациенток с раком молочной железы и других локализаций вносят: курение, СД и артериальная гипертензия (АГ) [11]. В исследовании, изучавшем сердечную недостаточность (СН) [12], было выявлено, что у пациентов с хронической СН (ХСН) риск возникновения ОЗ на 68% выше, чем у лиц без недостаточности кровообращения. Возможные причины полученных результатов включают: более частое и тщательное обследование пациентов с ХСН, общность ФР, канцерогенное действие кардиотропных препаратов, влияние хронического воспаления, как одного из основных звеньев патогенеза ХСН и т.д. Не вызывает сомнения, что подобный феномен требует дальнейшего изучения.

Таким образом, учитывая все вышесказанное, с целью увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, выживших после перенесенного ОЗ, а также с целью предупреждения возникновения коморбидной патологии и правильного ведения и корректного информирования

Рисунок 2. Распространенность факторов риска среди взрослого населения России, выявленная при диспансеризации, % [13]



больных с коморбидной патологией о ФР и модификации образа жизни, необходимо иметь четкое представление об общности механизмов возникновения и биологических маркерах сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Факторы риска

ФР как ССЗ, так и ОЗ, можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым ФР относятся особенности образа жизни и привычки человека: табакокурение, гиподинамия, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем, а также измененные клинико-лабораторные показатели (уровни артериального давления, холестерина и его фракций, глюкозы, масса тела). Данный обзор литературы посвящен анализу модифицируемых ФР обеих групп заболеваний (рис. 2).

Как видно из рисунка, лидируют такие ФР, как: низкая физическая активность (НФА), ожирение, неправильное питание и потребление табачных изделий. Правда, не во всех возрастных категориях это соотношение сохраняется. Рисунок 3 показывает, что в структуре ФР у лиц молодого возраста ожирение не играет такой роли, как в старшей возрастной категории, в то время как нерациональное питание сохраняет свои лидирующие позиции. Это сравнение наглядно демонстрирует важность профилактики неправильных привычек питания именно с раннего возраста с целью избежать ожирения в более поздних возрастных периодах и, соответственно, избежать его осложнений в виде ССЗ или ОЗ, так как ожирение признано одним из ведущих ФР обеих групп заболеваний.

Воспаление

Помимо известных общих ФР для обеих групп заболеваний, таких как: курение, ожирение, СД, алко-

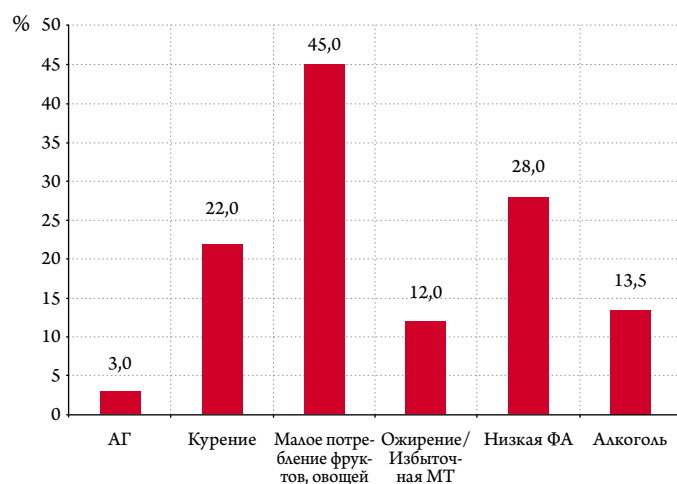
голь, погрешности в питании и др., существует еще такой фактор, как воспаление, которое может являться тем пусковым (триггерным) механизмом, который способствует возникновению сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [15–17]. Такие ФР, как ожирение, АГ, гипергликемия и инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, курение, алкоголь, вызывают воспаление так же, как бактериальные агенты и вирусы, которые могут предрасполагать к возникновению ОЗ. При этом хронический воспалительный процесс, в свою очередь, сопутствует развитию злокачественных новообразований. Триггерным механизмом атеросклероза и сосудистого ремоделирования также является воспаление – внутрисосудистое, которое приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к стенозирующему атеросклерозу и тромбозу [18].

Доказательством этому служит участие высокочувствительного С-реактивного протеина (вч-СРБ) в иммунологических процессах, способствующих формированию атеросклеротических бляшек и фиброзных отложений [19]. Связь воспаления и иммунологических процессов с сердечно-сосудистой смертностью подтверждает и исследование японских авторов [20], в котором была выявлена связь экземы со смертью от коронарной болезни сердца. В пользу теории воспаления при возникновении ССЗ говорят и данные исследования CANTOS [21], в котором изучалось влияние канакинумаба – моноклонального антитела IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β), который предотвращает продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. В исследование были отобраны пациенты, ранее перенесшие ИМ и имеющие увеличение уровня вч-СРБ в крови до 2 мг/л или более. Результаты исследования показали, что применение канакинумаба в дозе 150–300 мг 1 раз в 3 месяца на 15% по сравнению с плацебо снижает риск сердечно-сосудистых событий: нефатального острого ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти, которые включала в себя комбинированная конечная точка. Этот факт тем более интересен, что подобное снижение частоты развития осложнений ССЗ наблюдалось независимо от какого-либо влияния на липидный спектр крови. Зато применение канакинумаба по сравнению с плацебо привело к статистически значимому снижению концентрации вч-СРБ и ИЛ-6 в крови.

Это же исследование показало, что применение канакинумаба снижает не только риск основных сердечно-сосудистых событий, но и случаи возникновения рака легких и смертность от этого грозного заболевания [22].

Кроме того, воспалительная теория возникновения некоторых видов рака (индуцируемый вирусом папилломы че-

Рисунок 3. Распространенность факторов риска ССЗ среди студенческой молодежи (%) [14]



ловека рак шейки матки, индуцируемый *Helicobacter pylori* рак желудка, Эпштейн-Барр-вирусная лимфома и др.) в последние десятилетия нашла всестороннее подтверждение, в частности, доказано участие митохондрий [23]. Считается, что митохондриальный геном (мтДНК) способствует наследственному расовому неравенству. У людей африканского происхождения несколько популяционно-специфических вариантов гаплотипов в мтДНК, а также истощение мтДНК были связаны с предрасположенностью к раку. Действительно, истощение мтДНК и мутации в митохондриальных белках, кодируемых мтДНК или ядерным геномом (нДНК), приводят к дисфункции митохондрий и способствуют устойчивости к апоптозу, эпителиально-мезенхимальному перерождению и метастатическим заболеваниям [24]. Доказано также участие лейкоцитов и цитокинов в патогенезе ОЗ [25]. По некоторым данным, хроническое воспаление, характерное для ССЗ, может явиться дополнительным фактором, способствующим возникновению удаленных метастазов у больных неплоскоклеточным раком легких с сопутствующей кардиоваскулярной патологией [26]. Существует также предположение, что более высокая частота развития злокачественных новообразований на фоне ХСН может быть следствием хронического воспаления. Было показано, что ХСН характеризуется гиперактивацией иммунной системы, которая проявляется повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (в том числе фактора некроза опухоли- α , ИЛ-1, ИЛ-6) не только в миокарде левого желудочка, но и в системной циркуляции [27].

Воспаление, как правило, сопровождается активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продукцией активных форм кислорода.

Как считается, одну из ведущих ролей в возникновении многих заболеваний играет оксидативный стресс и его последствие – ПОЛ. Активация ПОЛ характерна для многих заболеваний: дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), болезни Паркинсона, при которых ПОЛ разрушает нервные клетки в стволовой части мозга, атеросклероза и развития опухолей. Активные формы кислорода, вызывающие оксидативный стресс, могут образовываться эндогенно в результате метаболических процессов и экзогенно, в результате курения, инсоляции, радиоактивного воздействия, неправильного питания [28]. Возникновению оксидативного стресса способствуют многие заболевания и состояния, характерные как для онкологических, так и кардиологических пациентов (ожирение, АГ, СД).

Ожирение

Одним из ведущих ФР ССЗ является ожирение. 26,5% взрослых россиян страдают ожирением, этот ФР отмечен среди мужчин в 18,6%, среди женщин – в 32,9% [Ситуация с НИЗ в странах, 2014 г. ВОЗ]. При этом у 60% взрослых больных ожирение дебютировало в детском

возрасте [29]. Избыточный вес и ожирение встречались у 11% пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) толстой кишки, у 9% – с раком молочной железы, у 38% – с раком тела матки, у 37% – с раком кардиального отдела пищевода, у 25% – с раком почки, у 24% – с ЗНО желчного пузыря. Отсутствие избыточной массы тела снижает риск возникновения следующих ЗНО: молочной железы у женщин в постменопаузе, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, желчного пузыря, пищевода (аденокарциномы), желудка (кардиального отдела), печени (гепатоцеллюлярной карциномы), почки (почечно-клеточного рака), яичников, тела матки, щитовидной железы, множественной миеломы. При нормальной массе тела отмечается снижение риска летального исхода при раке молочной железы у мужчин, раке предстательной железы, В-клеточной лимфоме.

Для пациентов с ожирением характерны также инсулинрезистентность, дислипидемия и склонность к тромбообразованию. Кроме того, ожирение повышает периферическое сосудистое сопротивление, способствует гиповентиляции и возникновению ночного апноэ, увеличению сердечного выброса и ударного объема, которое ведет к повышению давления наполнения левого желудочка и перегрузке объемом. Это обуславливает расширение полостей сердца и изменение геометрии сердечной мышцы независимо от наличия АГ [30, 31]. В то же время считается, что 20% случаев возникновения рака связаны с ожирением [32]. Американский институт исследований рака и Всемирный фонд исследований рака (AICR/WCRF) полагают, что избыточный вес способствует возникновению таких видов рака, как аденокарцинома пищевода, рак поджелудочной железы, печени, колоректальный рак, постменопаузальный рак молочной железы, рак эндометрия и почек [33, 34]. Риск возникновения рака повышается до 70% при индексе массы тел от 40 до 49,9 кг/м². Исследование EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam) показало, что риск возникновения рака при избыточной массе тела зависит от пола, например, риск возникновения колоректального рака на 55% выше у мужчин, чем у женщин [35]. Предполагается, что эстрогены, уровень которых повышен у женщин с ожирением, подавляют сигналы воспаления и оказывают противоопухолевое воздействие через проапоптозный эффект на эстрогеновые рецепторы толстой кишки. Эта гипотеза подтверждается тем, что у женщин, получающих заместительную гормонотерапию в постменопаузальный период, уменьшается риск возникновения колоректального рака [36]. При поиске взаимосвязи влияния ожирения на ССЗ и ОЗ можно перечислить следующие механизмы: питание, распределение подкожного жира, физическая активность (ФА), различные виды гормонов – половые, инсулин, инсулиноподоб-

ный фактор роста (ИФР), адипокины, как уже говорилось ранее, воспаление и оксидативный стресс. Адипоциты продуцируют провоспалительные цитокины – адипокины и гормоны, которые повышены в плазме пациентов с ожирением – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1, ИЛ-6, лептин, ангиотензиноген, резистин, СРБ, некоторые из которых обладают антиапоптозным эффектом и проангиогенным эффектом, которые не только позволяют сохранять запасы жировой ткани, но и способствуют возникновению опухолей [37]. Например, по мнению некоторых исследователей, лептин играет ключевую роль в возникновении гепатоклеточной карциномы, которая реализуется через влияние лептина на обратную транскриптазу теломеразы [38]. Как показывают многочисленные клинические и экспериментальные исследования, лептин играет также основополагающую роль в возникновении ССЗ у лиц с избыточной массой тела и ожирением [39]. Жировая ткань продуцирует в большом количестве и ИЛ-6, который повышает артериальное давление (АД), стимулируя производство СРБ печенью.

Сахарный диабет

Макрососудистые осложнения СД обуславливают к возникновению ишемической болезни сердца и заболеваний периферических артерий. Патологические процессы, приводящие к атеросклерозу при СД, являются мультифакторными. Центральным звеном является инсулинорезистентность, которая приводит к дислипидемии, особенно к гипертриглицеридемии, путем оксидативного стресса и гликозилирования. Эндотелиальная дисфункция, которая является ранним маркером атеросклероза, связана с индуцированным гликемией свободно-радикальным повреждением стенки сосуда. В процессе гипергликемии ИФР-1 стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [40]. Подтверждением этому является работа американских ученых, которые исследовали жесткость сосудов, измеряя скорость распространения пульсовой волны у подростков, страдающих СД 1 типа, и параллельно определяли маркеры воспаления и антропометрические параметры. Измерения повторяли через 5 лет. Оказалось, что наиболее сильная корреляция с увеличением скорости распространения пульсовой волны была выявлена у маркеров воспаления (особенно фибриногена) и окружности талии [41]. По данным мета-анализа, опубликованного в 2015 г. [42], найдены убедительные доказательства ассоциации СД 2 типа с раком молочной железы, внутрипеченочной холангиокарциномой, колоректальным и эндометриальным раком, в то время как связь с другими видами рака не установлена. При изучении связи смертности от рака эндометрия у женщин с коморбидной патологией (СД, ожирением и другими заболеваниями) было вы-

явлено, что смертность в течение 7 лет была наибольшей у пациенток с СД, даже независимо от ожирения [43].

Каковы же общие механизмы влияния СД на ССЗ и рост опухолей?

Таковыми механизмами, по мнению многих авторов, являются: гиперинсулинемия, гипергликемия, ИФР и воспаление. Центральным агентом в инсулин-рак-гипотезе является ИФР, который повышает пролиферацию клеток. Хроническая гиперинсулинемия ведет к снижению уровня ИФР-ассоциированных протеинов и, как следствие, повышению ИФР в сыворотке крови. Опухолевые клетки экспрессируют оба вида рецепторов – инсулиновые рецепторы и рецепторы ИФР. Мета-анализы свидетельствуют о повышенном риске колоректального рака, рака предстательной железы и пременопаузальном раке молочной железы, ассоциированных с высокими уровнями сывороточного ИФР [44]. Гиперинсулинемия также уменьшает печеночный синтез глобулина, связывающего половые гормоны, повышая уровни эстрогенов у мужчин и женщин и уровни тестостерона у женщин. Повышенный уровень половых стероидов связан с увеличенным риском развития постменопаузального рака молочной железы и эндометрия, хотя плеiotропное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему может быть благоприятным. Изучение влияния эстрогенов на возникновение рака молочной железы и эндометрия началось сравнительно давно [45], но окончательного ответа на вопрос о воздействии половых гормонов на рост опухолей указанной локализации нет до сих пор, особенно применительно к использованию заместительной гормонотерапии у женщин в менопаузе. Исследование «Women's Health Initiative Observational Study» подтвердило безопасность применения вагинальных эстрогенов в период менопаузы [46]. Резюмируя, можно сказать, что воспаление способствует возникновению инсулинорезистентности и таким образом участвует в патогенезе СД, внося свой вклад в сложную сеть взаимодействий между воспалением, ССЗ и раком.

Артериальная гипертензия

АГ является одним из важнейших ФР ССЗ. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют причинно-следственную связь между АГ и структурными изменениями сердца и сосудов. Гипертензия вызывает окислительный стресс артериальной стенки, что считается основным механизмом развития атеросклероза. АГ приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшая напряжение сердечной стенки под воздействием повышенного АД, что впоследствии ведет к диастолической и систолической дисфункции и СН [47]. Исследования, изучающие взаимосвязь АГ

и рака, показывают противоречивые результаты. Крупнейшее на сегодняшний день исследование, охватывающее более полумиллиона человек (Metabolic Syndrome and Cancer Project) с медианой наблюдения 12 лет, выявило, что мужчины имеют отношение рисков развития рака (ОР) – 1,07 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04–1,09), а случаев смерти от рака – ОР 1,12 (95% ДИ: 1,08–1,15) на каждые 10 мм рт. ст. повышения АД; женщины имеют общий риск смерти от рака – ОР 1,06 (95% ДИ: 1,02–1,11), но демонстрируют отсутствие связи с заболеваемостью раком [48]. АД была связана с несколькими специфическими видами рака – светло-клеточной карциномой (почечно-клеточный рак), колоректальным раком, раком простаты, меланомой. В настоящий момент неизвестно, каким именно образом АД влияет на возникновение рака – происходит ли это напрямую или опосредованно через ангиогенный фактор. В некоторых исследованиях у больных АД были выявлены повышенные уровни в плазме эндотелиального фактора роста, который вместе с центральной гормональной регуляцией влияет на способность опухолей образовывать новые кровеносные сосуды [49]. Предполагается, что ангиотензин II, ключевой гормон в вазоконстрикции и развитии АД, стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста. Также повышенное АД влияет на артериальную стенку через оксидативный стресс, который, в свою очередь, связан с канцерогенезом, что, вероятно, является общим биологическим механизмом между ССЗ и раком.

Гиперлипидемия

Гиперлипидемия является ФР ишемической болезни сердца [50]. В отличие от ССЗ связь гиперлипидемии и развития ОЗ остается недоказанной. В литературе имеются противоречивые данные, хотя в последнее время появляется все больше доказательств связи дислипидемии с раком молочной железы, и в той или иной степени убедительных доказательств для некоторых других видов рака [51, 52]. Некоторые исследования демонстрируют обратную связь [53]. Опухолевые клетки часто экспрессируют рецепторы, тропные к метаболитам холестерина, которые необходимы для опухолевого роста, снижая их уровень в плазме. Есть данные, которые подтверждают, что высокохолестериновая диета в сочетании с другими агентами, увеличивает риск возникновения карциномы толстой кишки [54]. Это может быть связано с билиарными жирными кислотами, секреция которых увеличивается при большом потреблении животных жиров, которые способствуют канцерогенезу. Метаболит холестерина, 27-гидроксихолестерол, принимает участие в синтезе эстрадиола, и недавно было выяснено, что он имеет отношение к развитию рака молочной железы. Это позво-

ляет предположить взаимодействие между ССЗ и раком через холестерин и его метаболизм. Кроме того, в экспериментах было показано, что терапия статинами подавляет быстрый рост опухоли молочной железы, связанный с высокохолестериновой диетой у мышей [55]. Исследования на мышах также показывают, что 27-гидроксихолестерол, наряду с эстрогенами, которые оказывают плеiotропное действие на сердечно-сосудистую систему, препятствует развитию ССЗ. Интраутробная среда стала сферой повышенного интереса при изучении многих видов рака. Фермент, способствующий синтезу 27-гидроксихолестерола, в избытке присутствует в опухоли-ассоциированных макрофагах, что свидетельствует в пользу воспалительной теории канцерогенеза. Данные эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют также существование коморбидности между раком простаты и ССЗ. Было показано, что имеется взаимосвязь между липопротеинами низкой плотности и триглицеридами, а также предрасположенностью к раку простаты, которая реализуется через генетические механизмы [56].

Курение

Потребление табака является причиной почти 6 млн. случаев смерти в мире ежегодно, из которых около 5,4 млн. – активные курильщики или бывшие таковыми и более 600 тыс. – пассивные курильщики. Курение сигарет значительно влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, способствуя всем стадиям атеросклеротического процесса через многочисленные механизмы. Одним из механизмов является снижение уровня оксида азота (NO), которое вызывает вазомоторную дисфункцию и увеличивает оксидативный стресс, вызывающий эндотелиальные и структурные изменения. Курение в значительной степени способствует тромбогенезу и возникновению острых коронарных событий [57]. В последнее время на рынке стали появляться новые виды табачной продукции (такие как электронные сигареты, система IQOS), а также стали пристально изучаться такие виды курения табака, как, например, кальян. Их влияние на атеросклеротический процесс и возникновение ССЗ остается пока неясным, хотя этот вопрос требует пристального внимания в связи с широким распространением потребления новых видов табачных изделий [58]. Показано, что бездымные виды табака увеличивают риск развития рака ротовой полости, пищевода, поджелудочной железы. Более того, как показывают последние исследования, существуют гендерные различия влияния ФР ССЗ на развитие болезней. Так, например, женщины во всем мире курят меньше, но сигареты оказывают на них более пагубное влияние, особенно в сочетании с пероральными контрацептивными средствами [59, 60] (табл. 2).

Таблица 2. Результаты опроса GATS (Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака), РФ, 2016 г., адаптировано из [60]

Показатель	Пол			Место проживания	
	Все взрослые (%)	Мужчины (%)	Женщины (%)	Городская местность (%)	Сельская местность (%)
Постоянные потребители табака	30,5	49,8	14,5	30,6	30,1
Постоянные курильщики табака	30,3	49,5	14,4	30,5	29,9
Постоянные курильщики сигарет	29,9	48,8	14,2	30,0	29,8
Постоянные курильщики промышленно произведенных сигарет	29,7	48,2	14,2	29,8	29,3
Среднее число сигарет, выкуриваемых в день (количество)	16,3	17,1	13,7	16,1	16,7
Средний возраст начала ежедневного курения (лет)	17,0	16,8	17,2	16,9	17,2
Бывшие ежедневные курильщики	25,1	24,1	27,9	26,1	22,0

Курение также является весьма весомым фактором, способствующим образованию различного вида опухолей. Основной канцерогенный механизм курения – повторяющиеся повреждения плоскоклеточного эпителия, которые перекрывают время, необходимое для регенерации. По мнению Американского онкологического общества, курение ответственно за 30% всех смертей от ОЗ [61]. Курение повышает риск развития и является причиной рака полости носа и околоносовой пазухи, глотки, полости рта, пищевода, легкого, печени, желудка, поджелудочной железы, почки, толстой кишки, мочевого пузыря, яичников, шейки матки.

Табак является источником ряда раздражающих веществ, канцерогенов, провоспалительных агентов и окислителей, которые стимулируют патологические сигнальные пути, участвующие в развитии как рака, связанного с курением, так и ССЗ. В модели *in vitro* обнаружено, что никотин может ингибировать апоптоз и увеличивать ангиогенез. В целом курение создает агрессивную среду, ослабляя эндотелий и увеличивая экспрессию молекул клеточной адгезии – все это вызывается снижением продукции эндотелий-зависимого NO. Между тем, известно также, что NO предотвращает агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, и поэтому отсутствие NO закрепляет процесс образования бляшек и атеросклероз. Кроме того, у курильщиков повышена вязкость крови вследствие воздействия высоких уровней окиси углерода и карбоксигемоглобина. Это еще более усиливает риск атеротромбогенных заболеваний. В образцах крови курильщиков повышен уровень периферических лейкоцитов, СРБ и фибриногена по сравнению с некурящими. Другие системные провоспалительные цитокины также повышаются у курильщиков и включают ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α . У курильщиков также нарушается фибринолитическая активность. Исследования на коронарных артериях курящих показали относительно меньшие уровни тканевого активатора плазминогена (tPA) по срав-

нению с увеличением ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Этот дисбаланс – tPA/PAI-1 нарушает фибринолиз, способствуя тромбообразованию [62].

Неправильное питание

Неправильное питание является одним из основных ФР, влияющих на развитие ССЗ. Это влияние обусловлено несколькими промежуточными ФР, такими как масса тела, АД, липиды сыворотки. Гораздо более интересна взаимосвязь диетических привычек с развитием онкологических процессов. Она может быть обусловлена как известными канцерогенами, входящими в состав пищи (афлатоксинами, нитрозаминами и др.), так и пищевыми компонентами, влияющими на ожирение, АД, гиперлипидемию и хронические воспалительные процессы. Существует несколько ассоциаций между питанием и раком, классифицированных как доказанные, вероятные или умеренной степени вероятности [63]. Считается, что существует причинно-следственная связь между следующими продуктами питания и типами рака: красного/обработанного мяса с колоректальным раком, афлатоксина с раком печени и мышьяка в питьевой воде и β -каротинов с риском рака легких [64]. Вероятному увеличению риска рака способствуют: соленая рыба Кантонского посола (Китай) – рака носоглотки, соленые продукты – рака желудка, диета с высоким содержанием углеводов – рака эндометрия, чай мате – рака пищевода, мышьяк в питьевой воде – рака кожи. Способствуют снижению риска рака следующие продукты: некрахмальные овощи – рака ротоглотки, гортани, пищевода и желудка; чеснок – колоректального рака; фрукты – рака ротоглотки, гортани, пищевода, легких и желудка; диеты с высоким содержанием кальция – колоректального рака. Более того, в мета-анализе, включающим 28 работ, в котором сравнивались 2 диетических паттерна – так называемая «западная» диета, содержащая большое количество обработанных продуктов, в том числе мясных, и «рациональная» диета, которая отличается до-

статочным потреблением свежих овощей и фруктов, было показано, что риску колоректального рака в большей степени подвержены жители стран Северной и Южной Америки, придерживающиеся «западного» типа питания, в отличие от жителей других континентов [65].

В последнее время пристально изучаются общие биологические пути, связывающие диету, ССЗ и рак. Генетические мутации в пути метаболизма фолатов в сочетании с недостаточным потреблением фолатов с пищей связаны с повышенным риском развития как ССЗ, так и колоректального рака [66]. Предполагается, что аберрантное метилирование, связанное с дефицитом фолата, способствует развитию атеросклероза, поскольку это может модулировать экспрессию различных генов, участвующих в пролиферационной и миграционной способности гладкомышечных клеток коронарных сосудов. В быстро делящихся тканях, таких как эпителий желудочно-кишечного тракта, недостаточное поступление фолата ведет к недостаточной продукции тимидилата, что нарушает синтез ДНК и приводит к геномной нестабильности и последующему канцерогенезу. Конъюгированные линолевые кислоты, обнаруженные главным образом в продуктах питания, полученных от жвачных животных (например, говядина и молочные продукты), продемонстрировали многообещающие антиатеросклеротические и антиканцерогенные эффекты в экспериментальных моделях [67]. Однако рационы питания, в которых преобладали мясные продукты, были связаны с несколькими видами ОЗ, особенно колоректальным раком [68]. Повышенный риск рака может быть результатом хронического воспаления, связанного с большим потреблением пищевого жира, ведущим к усиленной продукции канцерогенных желчных кислот, и нескольких генотоксических веществ (например, нитрозаминов), которые могут воздействовать непосредственно на ДНК и вызывать точечные мутации, делеции и вставки [69], что также способствует повышенному риску ССЗ. Фактор активации тромбоцитов (РАФ) является ведущим провоспалительным медиатором, вызывающим канцерогенез. РАФ является неотъемлемой частью подавления иммунного ответа и продвижения метастазов и роста опухоли путем изменения локальных ангиогенных и цитокиновых сетей. Взаимодействия между РАФ и его рецептором могут играть роль в прогрессировании рака пищеварительного тракта, кожи и гормон-зависимых раков [70]. Потребление полифенолов, найденных главным образом во фруктах, овощах и некоторых растениях, было связано с уменьшением как риска ССЗ, так и рака, предположительно из-за их влияния на некоторые метаболические агенты, включая митоген-активированные протеинкиназы, фосфатидилинозитола-3-киназы, реактивные виды кислорода и др. [71]. Интересно, что ни витамины, ни антиоксиданты не были связаны с умень-

шением риска ССЗ или рака в рандомизированных контролируемых исследованиях, несмотря на положительные эффекты в исследованиях *in vivo*. Жирные кислоты омега-3, несмотря на положительные влияния на ССЗ, также не продемонстрировали убедительных доказательств в отношении уменьшения риска рака [72].

Алкоголь

Считается, что умеренное потребление алкоголя имеет кардиопротективный эффект и снижает риск смерти от всех причин, хотя мнения ученых по этой проблеме во всем мире расходятся [73]. Уступая курению и ожирению, чрезмерное потребление алкоголя является третьим ведущим ФР преждевременной смерти в США [74]. Среди всех случаев смерти в возрасте 15–54 лет, проанализированных ретроспективно в большом кооперативном исследовании, проводившемся в России, 52% были связаны с приемом алкогольных напитков [75]. Пагубное потребление алкоголя является одной из наиболее распространенных причин обратимой АГ, составляет около трети всех случаев ишемической дилатационной кардиомиопатии, является частой причиной фибрилляции предсердий и заметно повышает риск инсульта – как ишемического, так и геморрагического. Соотношение риска и пользы от употребления алкоголя выше у молодых людей, которые более склонны к чрезмерному и запойному характеру потребления и чаще имеют неблагоприятные последствия острой интоксикации (например, несчастные случаи, насилие и социальные проблемы). Чрезмерное употребление алкоголя приводит к увеличению сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Потенциальные кардиопротективные механизмы безопасных доз алкоголя включают: снижение воспаления, снижение агрегации тромбоцитов, снижение ишемии миокарда – реперфузии, влияние на факторы свертывания, эндотелиальную функцию, уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, а также влияния на анти- и проапоптозные факторы. Доказаны причинно-следственные связи между алкоголем и раком ротоглотки, гортани, пищевода, печени, толстой кишки, а также пре- и постменопаузальным раком груди. В то же время существует вероятность снижения риска рака почки [63]. Регулярное потребление ≈ 50 г алкоголя в день дает трехкратное повышение риска рака полости рта и глотки, двукратное – риска рака гортани и пищевода (плоскоклеточного), в 1,5 раза – риска рака молочной железы и в 1,4 раза – риска рака толстой кишки. При регулярном употреблении 18 г алкоголя в день относительный риск для рака молочной железы остается значительно повышенным – в 1,13 раза. В большом мета-анализе также выявлено, что умеренное потребление алкоголя связано с риском развития рака ротоглотки, плоскоклеточного рака пищевода и рака молоч-

ной железы [76]. Связь рака с алкоголем включает в себя несколько биологических механизмов – полиморфизмы в генах, связанных с метаболизмом этанола, фолата, метионина и с восстановлением ДНК. Дополнительные механизмы могут включать действие ацетальдегида (основного метаболита алкоголя), повышение уровней эстрогенов. Кроме того, алкоголь действует как растворитель для канцерогенов табака, усиливает продукцию реактивных видов кислорода и азота [77].

Физическая активность

Недостаточная ФА – четвертый по значимости ФР смерти, вызывающий 6% от общего числа случаев смерти в мире [78].

Очевидны преимущества физически активных людей по сравнению с неактивными в отношении риска ССЗ. В многочисленных исследованиях продемонстрирована отрицательная корреляция ФА и ССЗ. Физическая нагрузка благоприятно влияет на другие доказанные ФР ССЗ, такие как АГ, ожирение, СД и гиперлипидемия. Дополнительные эффекты реализуются через состояние костей, аэробную способность, емкость сосудов и сосудистую стенку [79]. В последнее время накопилось достаточно эпидемиологических данных о влиянии ФА на снижение риска развития ОЗ, установлена положительная взаимосвязь между интенсивностью ФА и снижением риска развития рака ободочной кишки, молочной железы, тела матки, предстательной железы, показано, что повышенная ФА снижает риск рака на 60% [80]. За период с 1995 по 2011 год, то есть за время, эквивалентное только половине поколения, ФА в России снизилась на 18%. По прогнозам, к 2030 году дальнейшее снижение может составить 32%, что обусловит сокращение продолжительности жизни сегодняшних детей на 5 лет по сравнению с поколением их родителей [81].

По результатам отчетов World Cancer Research Fund International (AICR/WCRF), есть убедительные доказательства того, что ФА снижает риск колоректального рака, и есть вероятные доказательства того, что она уменьшает частоту развития постменопаузального рака молочной железы и эндометрия [63, 82]. Биологические

механизмы влияния ФА на ССЗ и рак совпадают с теми, которые были описаны выше, но центральную роль, вероятнее всего, играет контроль веса. Сокращение жировой ткани с помощью физических упражнений снижает производство циркулирующих половых гормонов и метаболитических стероидов, инсулина, лептина, маркеров воспаления, некоторые из которых являются потенциально канцерогенными. Кроме того, ФА повышает в плазме активность tPA и тем самым фибринолиз, снижает активность PAI-1, активность фибриногена, факторов свертывания VII и IX, фактора Виллебранда и уровень D-димера. Показано, что даже однократная тренировка в виде ходьбы усиливает эндогенный фибринолиз путем повышения активности tPA в плазме и снижения активности PAI-1. Известна стойкая взаимосвязь тренированности и концентрации СРБ. Высокая переносимость нагрузок коррелирует с низким уровнем СРБ. Данные получены в ходе поперечных исследований у здоровых людей. Благоприятное воздействие физических упражнений и тренированности показано для таких маркеров воспаления, как ИЛ-6, фактор некроза опухоли, миелопероксидаза, ассоциированная с липопротеином, фосфолипаза A2, матричная металлопротеиназа-9 и др. [83–85].

Заключение

Широкое пересечение ФР и путей профилактики двух основных групп заболеваний – ССЗ и ОЗ предполагает, что эти, казалось бы, разные патологические состояния, имеют некоторые общие механизмы возникновения. Хроническое воспаление может играть одну из центральных ролей, так как оно способствует возникновению обеих групп заболеваний и встречается в условиях ожирения, СД, АГ и дислипидемии. Дальнейшее понимание тонкого взаимодействия между ССЗ и злокачественными новообразованиями позволит создать общие эффективные диагностические и профилактические стратегии и безопасные подходы к лечению.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 28.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. 2018. ISBN 978-92-4-156558-5
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Lee H, Cho J, Shin DW, Lee S-P, Hwang S-S, Oh J et al. Association of cardiovascular health screening with mortality, clinical outcomes, and health care cost: A nationwide cohort study. Preventive Medicine. 2015;70:19–25. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.11.007
4. Federal State Statistics Service. Death statistics according to Rosstat. Av. at: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Статистика смертности по данным Росстат. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>]
5. Van Hemelrijck M, Folkvaljon Y, Adolfsson J, Akre O, Holmberg L, Garmo H et al. Causes of death in men with localized prostate cancer: a nationwide, population-based study. BJU International. 2016;117(3):507–14. DOI: 10.1111/bju.13059
6. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We

- Are Stronger. *Circulation*. 2018;138(7):727–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516
7. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Seen in Community-based Oncology Practices in the United States. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017;17(10):676–83. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.011
8. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2017;248:382–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.106
9. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(1):81–3. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009
10. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors: Epidemiology. 2016;27(1):6–13. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000394
11. Haque R, Prout M, Geiger AM, Kamineni A, Thwin SS, Avila C et al. Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors. *The American Journal of Managed Care*. 2014;20(1):86–92. PMID: 24512167
12. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ et al. Patients With Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(10):881–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.088
13. Boytsov S.A., Ipatov P.V., Kalinina A.M., Vergazova E.K., Tkacheva O.N., Gambaryan M.G. et al. Organization of medical examinations for certain groups of the adult population. Methodological recommendations for practical implementation of order of Ministry of health of Russian Federation of February 3, 2015 N 36an “on approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of adult population”. - M. 2015, - 111 c. Approved by the chief specialist in preventive medicine of the Russian Ministry of health on March 23, 2015. Av. at: <http://docs.cntd.ru/document/420265578>. [Russian: Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М., Вергазова Э.К., Ткачева О.Н., Гамбарян М.Г. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 3 февраля 2015 года №36АН «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». - М. 2015, - 111 с. Утверждены главным специалистом по профилактической медицине Минздрава России 23 марта 2015 года. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/420265578>]
14. Zvolinskaia E.Yu., Kimitsidi M.G., Aleksandrov A.A. Analysis of the prevalence of cardiovascular risk factors in students. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2015;18(6):53–7. [Russian: Зволинская Е.Ю., Кимитсиди М.Г., Александров А.А. Анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов. Профилактическая медицина. 2015;18(6):53–7]
15. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
16. Frayn K, Bernard S, Spalding K, Arner P. Adipocyte triglyceride turnover is independently associated with atherogenic dyslipidemia. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e003467. DOI: 10.1161/JAHA.112.003467
17. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The Immunological Basis of Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2014;27(11):1327–37. DOI: 10.1093/ajh/hpu142
18. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16(9):435. DOI: 10.1007/s11883-014-0435-z
19. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(5):397–408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.016
20. Nishida Y, Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A, the JACC Study Group. Self-Reported Eczema in Relation with Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019;26(9):775–82. DOI: 10.5551/jat.46383
21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Balantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
22. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10105):1833–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
23. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2011;25(5):400–10, 413. PMID: 21710835
24. Choudhury AR, Singh KK. Mitochondrial determinants of cancer health disparities. *Seminars in Cancer Biology*. 2017;47:125–46. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.001
25. Birru Talabi M, Mackey RH, Kuller LH, Dorman JS, Deane KD, Robinson WH et al. Human Leukocyte Antigen Shared Epitope and Inflammation, Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among Postmenopausal Women in the Women’s Health Initiative Rheumatoid Arthritis Study. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(2):245–54. DOI: 10.1093/aje/kwx087
26. Herrero Rivera D, Nieto-Guerrero Gómez JM, Cacicedo Fernández de Bobadilla J, Delgado D, Rivin del Campo E, Praena-Fernández JM et al. Cardiovascular disease and survival in non-small cell lung cancer: a multicenter prospective assessment. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21(9):1220–30. DOI: 10.1007/s12094-019-02047-5
27. Gendlin G.E., Ryazanceva E.E. Chronic heart failure and cancer risk: is there a relationship? Atmosphere. *Cardiology news*. 2013;4:21–4. [Russian: Гендлин Г.Е., Рязанцева Е. Е Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? Атмосфера. Новости кардиологии. 2013;4:21–4]
28. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S et al. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;16(1):193–217. DOI: 10.3390/ijms16010193
29. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:9719584. DOI: 10.1155/2018/9719584
30. Litwin SE. Cardiac Remodeling in Obesity. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(3):275–7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.004
31. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010;5(6):458–60. DOI: 10.3109/17477161003615583
32. Laskey R, McCarroll M, von Gruenigen V. Obesity-related endometrial cancer: an update on survivorship approaches to reducing cardiovascular death. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(2):293–8. DOI: 10.1111/1471-0528.13684
33. Dobbins M, Decorby K, Choi BCK. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Preventive Medicine*. 2013;2013:680536. DOI: 10.5402/2013/680536
34. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2211–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1000367
35. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedreich C, Norat T, Tjønneland A et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(13):920–31. DOI: 10.1093/jnci/djj246

36. Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen Receptors and Their Implications in Colorectal Carcinogenesis. *Frontiers in Oncology*. 2015;5:19. DOI: 10.3389/fonc.2015.00019
37. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link between Obesity and Cancer. *Current Obesity Reports*. 2017;6(2):195–203. DOI: 10.1007/s13679-017-0263-x
38. Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer*. 2010;10(1):442. DOI: 10.1186/1471-2407-10-442
39. Hou N, Luo J-D. Leptin and cardiovascular diseases: Leptin and cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2011;38(12):905–13. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05619.x
40. Singh R, Devi S, Gollen R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2015;31(2):113–26. DOI: 10.1002/dmrr.2558
41. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, Urbina EM, Dolan LM, Hamman RF et al. Inflammation, adiposity, and progression of arterial stiffness in adolescents with type 1 diabetes: The SEARCH CVD Study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(11):995–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.08.004
42. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607. DOI: 10.1136/bmj.g7607
43. Nagle CM, Crosbie EJ, Brand A, Obermair A, Oehler MK, Quinn M et al. The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2018;150(1):99–105. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.006
44. Chen W, Wang S, Tian T, Bai J, Hu Z, Xu Y et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *European Journal of Human Genetics*. 2009;17(12):1668–75. DOI: 10.1038/ejhg.2009.86
45. Reed MJ, Beranek PA, Ghilchik MW, James VH. Estrogen production and metabolism in normal postmenopausal women and postmenopausal women with breast or endometrial cancer. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 1986;22(11):1395–400. DOI: 10.1016/0277-5379(86)90151-3
46. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study: Menopause. 2018;25(1):11–20. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
47. Jaroch J, Rzyckowska B, Bociąga Z, Łoboz-Rudnicka M, Kruszyńska E, Rychard W et al. Arterial–atrial coupling in untreated hypertension. *Blood Pressure*. 2015;24(2):72–8. DOI: 10.3109/08037051.2014.986929
48. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, Hallmans G et al. Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension*. 2012;59(4):802–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258
49. Kang YS, Park YG, Kim BK, Han SY, Jee YH, Han KH et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2006;36(2):377–88. DOI: 10.1677/jme.1.02033
50. Zhang P-Y, Xu X, Li X-C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(20):3091–6. PMID: 25392110
51. Radišauskas R, Kuzmickienė I, Milinavičienė E, Everatt R. Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. *Medicina*. 2016;52(2):89–98. DOI: 10.1016/j.medic.2016.03.002
52. Lyu Z, Li N, Wang G, Feng X, Chen S, Su K et al. Independent and joint associations of blood lipids and lipoproteins with lung cancer risk in Chinese males: A prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019;144(12):2972–84. DOI: 10.1002/ijc.32051
53. His M, Dartois L, Fagherazzi G, Bouitten A, Dupré T, Mesrine S et al. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2017;28(1):77–88. DOI: 10.1007/s10552-016-0832-4
54. Waluga M, Zorniak M, Fichna J, Kukla M, Hartleb M. Pharmacological and dietary factors in prevention of colorectal cancer. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(3). DOI: 10.26402/jpp.2018.3.02
55. Warner M, Gustafsson J-A. On Estrogen, Cholesterol Metabolism, and Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(6):572–3. DOI: 10.1056/NEJMcibr1315176
56. Andreassen OA, Zuber V, Thompson WK, Schork AJ, Bettella F, the PRACTICAL Consortium et al. Shared common variants in prostate cancer and blood lipids. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(4):1205–14. DOI: 10.1093/ije/dyu090
57. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(12):1378–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.037
58. Conklin DJ, Schick S, Blaha MJ, Carl A, DeFilippis A, Ganz P et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019;316(4):H801–27. DOI: 10.1152/ajp-heart.00591.2018
59. Cifkova R, Pitha J, Krajcoviechova A, Kralikova E. Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. *International Journal of Cardiology*. 2019;286:214–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.039
60. World Health Organisation. European Bureau. A global poll of adult population about tobacco consumption: Brief overview, 2016. Av. at: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf. [Russian: Всемирная Организация Здравоохранения. Европейское бюро. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016 г. Доступно на: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf]
61. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D. The cancer atlas. 2nd edition. - Atlanta: American Cancer Society; 2016. - 135 p. [Russian: Джемал А., Винеис П., Брей Ф., Торре Л., Форман Д. Атлас по онкологии. Издание второе. - Атланта: Американское онкологическое общество; 2014. - 135с.]. ISBN 978-1-60443-228-2
62. Kitami M, Ali MK. Tobacco, Metabolic and Inflammatory Pathways, and CVD Risk. *Global Heart*. 2012;7(2):121–8. DOI: 10.1016/j.ghheart.2012.06.004
63. USDA. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Part D, Chapter 2. Dietary patterns, foods and nutrients, and health outcomes. Av. at: https://ods.od.nih.gov/pubs/2015_dgac_scientific_report.pdf. 2015.
64. Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2012;21(1):15–23. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283472241
65. Garcia-Larsen V, Morton V, Norat T, Moreira A, Potts JF, Reeves T et al. Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(3):366–86. DOI: 10.1038/s41430-018-0234-7
66. Stampfer M, Jahn JL. Partnerships for Promoting Prevention. *Circulation*. 2013;127(12):1267–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001288
67. Wang T, Lee HG. Advances in Research on cis-9, trans-11 Conjugated Linoleic Acid: A Major Functional Conjugated Linoleic Acid Isomer. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2015;55(5):720–31. DOI: 10.1080/10408398.2012.674071
68. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1063. DOI: 10.3390/nu9101063

69. Wood AD, Strachan AA, Thies F, Aucott LS, Reid DM, Hardcastle AC et al. Patterns of dietary intake and serum carotenoid and tocopherol status are associated with biomarkers of chronic low-grade systemic inflammation and cardiovascular risk. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(8):1341–52. DOI: 10.1017/S0007114514001962
70. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. The Potential Role of Dietary Platelet-Activating Factor Inhibitors in Cancer Prevention and Treatment. *Advances in Nutrition*. 2019;10(1):148–64. DOI: 10.1093/advances/nmy090
71. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*. 2014;77(3):202–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.11.010
72. Salehi B, Martorell M, Arbiser J, Sureda A, Martins N, Maurya P et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules*. 2018;8(4):124. DOI: 10.3390/biom8040124
73. Toma A, Paré G, Leong DP. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(3):13. DOI: 10.1007/s11883-017-0647-0
74. O’Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison ... or the Remedy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(3):382–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005
75. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2013;24(2):301–8. DOI: 10.1093/annonc/mds337
76. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case–control study of 48 557 adult deaths. *The Lancet*. 2009;373(9682):2201–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5
77. Matejic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis*. 2017;38(9):859–72. DOI: 10.1093/carcin/bgx067
78. Che L, Li D. The Effects of Exercise on Cardiovascular Biomarkers: New Insights, Recent Data, and Applications. In: *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment*. Series Title: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. [ISBN: 978-981-10-4306-2. DOI: 10.1007/978-981-10-4307-9_3]. Xiao J, editor -Singapore: Springer Singapore;2017.
79. Nakitanda A.O., Xuereb G., Armstrong T. The increasing burden of non communicable diseases and the role of physical activity. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2014;17(1):12–7. [Russian: Nakitanda A.O., Xuereb G., Armstrong T. Растущее бремя неинфекционных заболеваний и роль физической активности. *Профилактическая медицина*. 2014;17(1):12-7]
80. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *European Journal of Epidemiology*. 2015;30(5):397–412. DOI: 10.1007/s10654-015-0017-6
81. Zaridze D.G. Cancer prophylactics. Guidelines for doctors. -М.: ИМА-Пресс;2009. - 224 p. [Russian: Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. - М.:ИМА-Пресс, 2009. - 224с]. ISBN 978-5-904356-05-7
82. MacCallum-Carter L. Solving the Physical Inactivity Epidemic. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2014;17(1):28–30. [Russian: MacCallum-Carter L. Как найти выход из эпидемии физической пассивности. *Профилактическая медицина*. 2014;17(1):28-30]
83. Eriksson M, Johnson O, Boman K, Hallmans G, Hellsten G, Nilsson TK et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. *Thrombosis Research*. 2008;122(5):701–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.01.010
84. Howard BJ, Hurtig-Wennlöf A, Olsson LA, Nilsson TK, Dunstan DW, Wennberg P. Self-Reported Sitting Time, Physical Activity and Fibrinolytic and Other Novel Cardio-Metabolic Biomarkers in Active Swedish Seniors. *PLOS ONE*. 2016;11(9):e0163409. DOI: 10.1371/journal.pone.0163409
85. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(11):8508–25. DOI: 10.1002/jcp.26791

Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

СЕМАГЛУТИД В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА, КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной неблагоприятных исходов, в том числе смерти, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа). Последнее десятилетие ознаменовалось появлением препаратов, убедительно продемонстрировавших возможность уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2. Данный обзор посвящен обсуждению одного из представителей арГПП-1 – семаглутида: доказательной базы его применения, кардиопротективных свойств и алгоритмов назначения, соответствующих действующим клиническим рекомендациям.

Ключевые слова	Сахарный диабет 2-го типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; семаглутид; SUSTAIN
Для цитирования	Kobalava Zh. D., Kokhan E. V. Semaglutide for the Management of type 2 Diabetes: Clinical Evidence, Cardioprotective Effects, and Guidelines. Kardiologiya. 2020;60(9):122–133. [Russian: Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В. Семаглутид в терапии сахарного диабета 2-го типа: доказательная база, кардиопротективные механизмы и клинические рекомендации. Кардиология. 2020;60(9):122–133].
Автор для переписки	Кохан Елизавета Васильевна. E-mail: kokhhan@gmail.com

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) остается одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом ССЗ – главная причина развития неблагоприятных исходов, в том числе смерти, у пациентов с СД 2-го типа [1, 2].

При моделировании потерянных лет жизни, ассоциированных с кардиометаболической коморбидностью, было установлено, что наличие СД 2-го типа в возрасте 50 лет уменьшает ожидаемую продолжительность жизни в среднем на 6 лет, а при сочетании в этом возрасте СД 2-го типа и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) аналогичное значение составляет уже 15 лет для женщин и 18 лет для мужчин [3]. При этом давно известно, что контроль уровня глюкозы в крови при СД 2-го типа не коррелирует с уменьшением вероятности развития ССЗ и их осложнений [3, 4]. В связи с этим до недавнего времени терапия пациентов с СД 2-го типа с точки зрения профилактики его осложнений, с одной стороны, предполагала достижение целевого уровня глюкозы в крови с целью профилактики микрососудистых осложнений, а с другой – максимально возможный контроль не имеющих прямую связь с СД 2-го типа факторов риска развития ССЗ: курения, дислипидемии и артериальной гипертензии.

Однако за последнее десятилетие два класса противодиабетических препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) наряду с удовлетворительным контролем гликемии продемон-

стрировали возможность улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2-го типа, что стало основанием к разработке принципиально новых подходов к терапии СД 2-го типа [1, 5, 6].

Целью настоящего обзора стало обобщение сведений об одном из представителей класса арГПП-1 – семаглутиде, включая доказательную базу его применения как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ при СД 2-го типа, механизмы кардиопротективного действия, а также варианты включения в терапию арГПП-1, в том числе семаглутида, соответствующие различным клиническим рекомендациям.

Структура и механизм сахароснижающего действия арГПП-1

Предпосылками к созданию арГПП-1 стало открытие в 30-х годах прошлого века инкретинных [глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)] – гормонов желудочно-кишечного тракта, обеспечивающих более 50% связанной с приемом пищи секреции инсулина у здоровых людей [7]. Несколько позже было установлено, что при сохранной биологической функции у пациентов с СД 2-го типа отмечается дефицит ГПП-1, что сделало его привлекательной целью для разработки специфических молекул. Так как нативный ГПП-1 быстро инактивируется (период полураспада 1–2 мин) ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), наибольший клинический интерес привлекали агенты, усиливающие или повторяющие эффекты ГПП-1 [8, 9].

Разработка арГПП-1, устойчивых к ДПП-4, началась в 80–90-х годах прошлого века, а первым синтетическим арГПП-1, доступным для использования у пациентов с СД 2-го типа, стал эксенатид (2005 г.) [10]. В настоящее время все существующие арГПП-1 можно условно разделить на две группы:

- 1) аналоги эксендина-4 (эксенатид, эксенатид длительного действия и ликсисенатид) и
- 2) аналоги ГПП-1 человека: албиглутид (отозван в 2018 г. по экономическим причинам [11]), дулаглутид, лираглутид и семаглутид.

Главным недостатком первой группы является низкая гомологичность нативному ГПП-1, поэтому при их применении могут вырабатываться антитела и/или снижаться терапевтический эффект [12].

Разработанный в 2012 г. семаглутид стал результатом поиска молекулы, превышающей по продолжительности полураспада лираглутид, что обеспечило бы более удобный режим дозирования [13]. Это было достигнуто замещением 1 аминокислоты (аланина на аминокислоту в позиции 8) и удлинением цепочки жирных кислот с C16 до C18. В результате таких изменений семаглутид остался на 94% гомологичен ГПП-1 человека, однако его сродство к рецептору ГПП-1 снизилось в 3 раза по сравнению с лираглутидом, тогда как сродство к альбумину, напротив, увеличилось в 5,6 раза [14]. Все это обеспечило длительный период полураспада семаглутида 155–183 ч (табл. 1) и сделало возможным более редкий режим приема препарата – 1 раз в неделю [15].

Очевидно, что механизм сахароснижающего действия семаглутида и других арГПП-1 аналогичен таковому нативного пептида и обусловлен взаимодействием с рецепторами ГПП-1, что приводит к индуцированной глюкозой секреции инсулина, ингибированию секреции глюкагона и уменьшению продукции глюкозы в печени. Кроме того, арГПП-1 замедляют опорожнение желудка, снижа-

ют аппетит и, возможно, способствуют росту и дифференцировке бета-клеток в поджелудочной железе – все это, хотя и не является прямым гипогликемическим эффектом, в отдаленной перспективе, вероятно, может способствовать поддержанию нормального уровня глюкозы в крови [16, 17]. Важно, что действие арГПП-1 является глюкозозависимым, в связи с чем для данного класса не характерно увеличение риска развития гипогликемических состояний, особенно в отсутствие приема препаратов сульфонилмочевины и инсулина [17].

Исследовательская программа SUSTAIN

Эффективность и безопасность семаглутида последовательно изучались в серии клинических исследований III фазы, объединенных крупной исследовательской программой SUSTAIN, включившей в общей сложности более 10 тыс. пациентов (табл. 2).

В клинические исследования программы SUSTAIN включались пациенты с СД 2-го типа, у которых уровень HbA_{1c} находился в диапазоне 7–11%. В одном из исследований больные исходно не получали медикаментозную терапию СД 2-го типа, а семаглутид сравнивался с плацебо (SUSTAIN 1 [18]); в других исследованиях пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию и/или инсулин, а препаратами сравнения для семаглутида были плацебо (SUSTAIN 5 [22], SUSTAIN 6 [23], SUSTAIN 9 [26]), ситаглиптин (SUSTAIN 2 [19]), эксенатид длительного действия (SUSTAIN 3 [20]), инсулин гларгин (SUSTAIN 4 [21]), дулаглутид (SUSTAIN 7 [24]), канаглифлозин (SUSTAIN 8 [25]) и лираглутид (SUSTAIN 10 [27]). Кроме того, программа SUSTAIN включила 3 исследования, выполненные в Японии и Китае [28–30], необходимые для регистрации препарата в этих странах, однако их обсуждение находится за рамками данного обзора.

Основанием для одобрения семаглутида для лечения СД 2-го типа Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [31] и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) [32] стали положительные результаты рандомизированных исследований IIIа фазы (SUSTAIN 1–6 [18–23]).

В первых пяти исследованиях (SUSTAIN 1–5 [18–22]) первичной конечной точкой было изменение уровня HbA_{1c} к моменту окончания исследования по сравнению с исходным. Во всех исследованиях независимо от используемой дозы семаглутида (0,5 мг/нед или 1 мг/нед) было продемонстрировано его превосходство (рис. 1). Следует отметить, что подтверждающей вторичной точкой в этих исследованиях было изменение массы тела по сравнению с исходной, которое также оказалось более выраженным в группах семаглутида во всех исследованиях (рис. 2).

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики семаглутида [15]

Параметр	Характеристика
Абсорбция	Время достижения максимальной концентрации в крови: 1–3 дня после 1-й дозы
	Время достижения равновесной концентрации: 4–5 нед
	Абсолютная биодоступность: 89%
Распределение	Объем распределения: 12,5 л
	Соединение с белками: >99% с альбумином
Метаболизм	Протеолитическое расщепление пептидной части с последующим бета-окислением боковой цепочки жирных кислот
Элиминация	Клиренс: 0,05 л/ч
	Период полураспада: 155–183 ч
	Путь: кал, моча (3% в неизмененном виде в моче)

Таблица 2. Исследовательская программа SUSTAIN

Фаза	Название	Основные критерии включения	Число участников	Сравниваемые препараты	Первичная конечная точка	Результат по первичной точке
IIIa	SUSTAIN 1 [18]	Пациенты с СД 2-го типа, не получающие медикаментозную терапию (HbA _{1c} 7–10%)	388	Семаглутид и плацебо	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIa	SUSTAIN 2 [19]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин, тиазолидиндионы или и то, и другое (HbA _{1c} 7–10,5%)	1231	Семаглутид и ситаглиптин	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIa	SUSTAIN 3 [20]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие 1–2 ПССП (HbA _{1c} 7–10,5%)	809	Семаглутид и эксенатид длительного действия	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIa	SUSTAIN 4 [21]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин или метформин + препараты сульфонилмочевины (HbA _{1c} 7–10%)	1082	Семаглутид и инсулин гларгин	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIa	SUSTAIN 5 [22]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие базальный инсулин с или без метформина (HbA _{1c} 7–10%)	396	Семаглутид и плацебо	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIa	SUSTAIN 6 [23]	Пациенты с СД 2-го типа + возраст ≥50 лет и ССЗ или возраст ≥60 лет и 1 или более ФР развития ССЗ (HbA _{1c} >7%)	3297	Семаглутид и плацебо	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ (нулевая гипотеза – отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых исходов при приеме семаглутида, по сравнению с плацебо)	Риск наступления первичной конечной точки ниже в группе семаглутида
IIIb	SUSTAIN 7 [24]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин (HbA _{1c} 7–10,5%)	1201	Семаглутид и дулаглутид	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIb	SUSTAIN 8 [25]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин (HbA _{1c} 7–10,5%)	788	Семаглутид и канаглифлозин	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIb	SUSTAIN 9 [26]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие иНГЛТ-2 (HbA _{1c} 7–10%)	302	Семаглутид и плацебо	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено
IIIb	SUSTAIN 10 [27]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие бигуаниды и/или иНГЛТ-2 (HbA _{1c} 7–11%)	577	Семаглутид и лираглутид	Изменение среднего уровня HbA _{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA _{1c} уменьшался более выражено

СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – фактор риска; ИМ – инфаркт миокарда; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

Ключевым же для одобрения семаглутида стало исследование с жесткими конечными точками – SUSTAIN 6 [23]. В соответствии с опубликованным в 2008 г. FDA [33], а несколько позже ЕМА [34] требованием, для всех лекарственных препаратов, разрабатываемых для лечения больных СД 2-го типа, обязательной является демонстрация не меньшей (нулевая гипотеза – отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых исходов при приеме нового препарата, по сравнению с плацебо), чем у плаце-

бо, сердечно-сосудистой безопасности. Исходя из этого, участниками SUSTAIN 6 в отличие от предыдущих исследований стали пациенты, имеющие высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск. Так, ключевыми критериями включения, помимо СД 2-го типа и HbA_{1c} >7%, были возраст ≥50 лет и наличие атеросклеротических ССЗ, хронической сердечной недостаточности (II–III функциональный класс по NYHA) и хронической болезни почек ≥3 стадии или возраст ≥60 лет и наличие хотя бы

Рисунок 1. Изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным (первичная конечная точка) в исследованиях SUSTAIN 1–5, 7–10

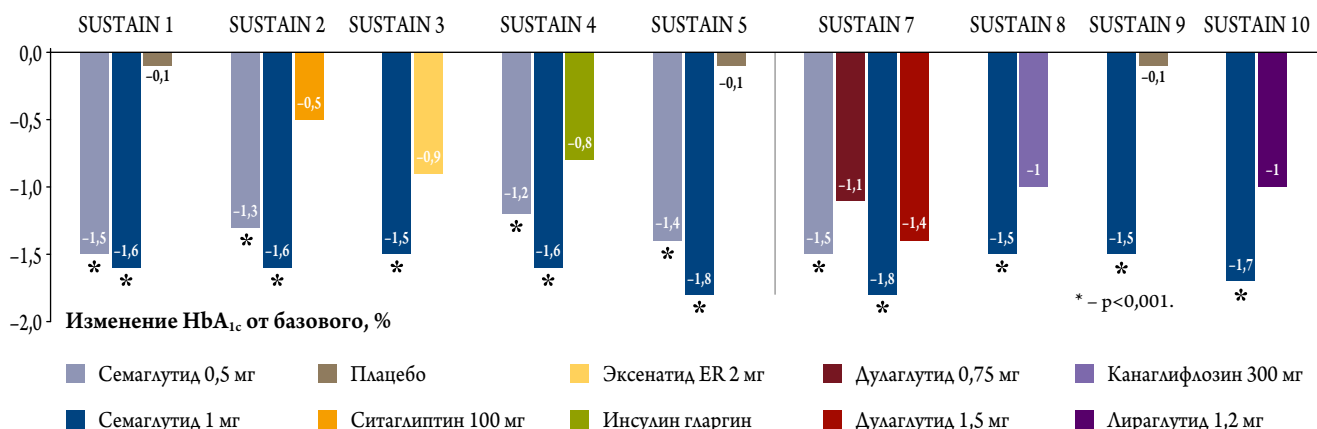
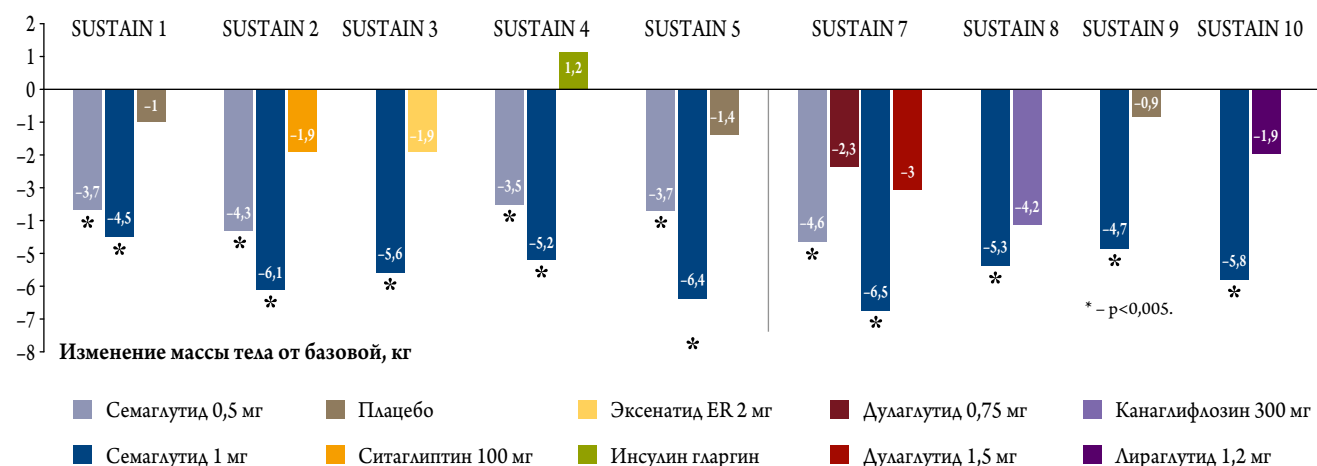


Рисунок 2. Изменение массы тела по сравнению с исходной (вторичная конечная точка) в исследованиях SUSTAIN 1–5, 7–10



одного фактора риска развития ССЗ. В итоге в начале исследования 2735 (83%) пациентов имели диагностированные ССЗ, хроническую болезнь почек или и то, и другое. К концу исследования (средняя продолжительность наблюдения 2,1 года) комбинированная первичная конечная точка, включившая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт, регистрировалась у 108 из 1648 (6,6%) пациентов из группы семаглутида и у 146 из 1649 (8,9%) пациентов из группы плацебо [отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,58 до 0,95; $p<0,001$ для нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска сердечно-сосудистых событий при приеме семаглутида, в сравнении с плацебо – noninferiority]. Мощность исследования SUSTAIN 6 не была запланирована для проверки гипотезы о превосходстве семаглутида, по сравнению с плацебо (анализ superiority) в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов, однако накопление несколько большего, чем ожидалось, количества конечных точек и, вероятно, эффект семаглутида позволили выя-

вить статистически значимые различия по частоте наступления первичной конечной точки в пользу семаглутида и в этом сравнении ($p=0,02$). Анализ компонент первичной точки продемонстрировал, что при сопоставимом влиянии терапии на частоту летальных исходов от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,65 до 1,48; $p=0,92$), эффект семаглутида достигался преимущественно за счет уменьшения числа нефатальных инсультов (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,38 до 0,99; $p=0,04$) и нефатальных ИМ (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,51 до 1,08; $p=0,12$). А расчетный показатель числа пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного события первичной конечной точки в течение 2 лет терапии семаглутидом, составил 45, что можно считать удовлетворительным для сердечно-сосудистых препаратов. Таким образом, результаты исследования SUSTAIN 6 продемонстрировали не только сердечно-сосудистую безопасность семаглутида, но и его эффективность в отношении уменьшения комбинированного показателя, включившего смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт

и нефатальный ИМ. В совокупности с полученными ранее данными из исследований SUSTAIN 1–5 это позволило FDA [31], а затем и ЕМА [32] одобрить семаглутид как средство для контроля уровня глюкозы в крови в дополнение к диете и физическим упражнениям у пациентов с СД 2-го типа и, что самое важное, в 2020 г. зарегистрировать для семаглутида показание снижения риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа и установленными ССЗ [35]. При этом следует подчеркнуть, что аналогичное показание имеется и в российской инструкции к препарату семаглутид [36].

В аспекте клинического применения семаглутида важными представляются и результаты нескольких исследований IIIb фазы [24–27], проведенных уже после его одобрения.

Так, в исследовании SUSTAIN 7 [24] было выполнено прямое сравнение двух арГПП-1 – семаглутида и дулаглутида у пациентов, не достигших адекватного контроля уровня глюкозы в крови при терапии метформином. Обе дозы семаглутида (0,5 мг/нед и 1 мг/нед) приводили к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} (см. рис. 1) и массы тела (см. рис. 2), чем соответствующие им дозы дулаглутида (0,75 мг/нед и 1,5 мг/нед).

Схожие данные, но уже при сравнении семаглутида и канаглифлозина, были получены в исследовании SUSTAIN 8 [25]. Так, прием семаглутида в дозе 1 мг/нед сопровождался более выраженным уменьшением уровня HbA_{1c} (см. рис. 1) и массы тела (см. рис. 2), чем ежедневный прием 300 мг канаглифлозина.

Далее, исследование SUSTAIN 9 [26] подтвердило эффективность (контроль уровня глюкозы в крови) и безопасность добавления семаглутида к терапии пациентов, не достигших удовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови при приеме иНГЛТ-2 (71,5% участников также получали метформин и 12,9% – препараты сульфонилмочевины).

И, наконец, в исследовании SUSTAIN 10 [27] было выполнено прямое сравнение семаглутида с наиболее часто применяемым в Европе арГПП-1 лираглутидом. Как и в предшествующих работах, в группе семаглутида регистрировалось более выраженное уменьшение уровня HbA_{1c} (см. рис. 1) и массы тела (см. рис. 2) за время исследования.

Безопасность семаглутида

Безусловно, важной частью программы SUSTAIN являлась оценка не только эффективности, но и безопасности семаглутида. Ранее были приведены данные по сердечно-сосудистой безопасности препарата. Обсуждая нежелательные явления, связанные с приемом семаглутида, следует отметить, что, во-первых, частота отмены исследуемого препарата из-за нежелательных явлений в ис-

следованиях SUSTAIN 1–5 [18–22], 7–10 [24–27] была относительно невысокой (5–13%). Семаглутид отменялся чаще, чем плацебо, ситаглиптин, инсулин гларгин и канаглифлозин, однако сопоставимо с другими представителями арГПП-1 – эксенатидом длительного действия и лираглутидом. В исследовании SUSTAIN 6 [23] частота отмены как семаглутида, так и плацебо составляла около 20%, что, по-видимому, объясняется большей длительностью наблюдения за участниками.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом семаглутида, во всех исследованиях были характерные для данного класса препаратов расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота 11–24%, диарея 5–19% и рвота 4–14%). В связи с этим важно отметить, что связанные с приемом арГПП-1 желудочно-кишечные нежелательные реакции нередко проходят со временем, а риск их возникновения ниже при мягком титровании дозы [37].

Частота тяжелой гипогликемии во всех исследованиях не превышала 1–2% в случае, если семаглутид не использовался с инсулином и препаратами сульфонилмочевины. При комбинации с последними тяжелая гипогликемия регистрировалась у 4–10,7% участников.

Отдельно следует остановиться на выявленном в исследовании SUSTAIN 6 [23, 38] увеличении риска развития осложнений диабетической ретинопатии при терапии семаглутидом по сравнению с плацебо (3 и 1,8% соответственно; ОР 1,76; 95% ДИ от 1,11 до 2,78; $p=0,02$). Точные причины этого остаются неясными. Однако в других исследованиях программы SUSTAIN подобное увеличение риска не обнаруживалось. При этом из указанных исследований исключались пациенты с диабетической ретинопатией, в связи с чем возникло предположение об ухудшении течения уже имеющейся ретинопатии у участников исследования SUSTAIN 6, что было связано с более выраженным и быстрым уменьшением уровня глюкозы в крови в группе семаглутида. Так, среди пациентов, у которых развивались осложнения ретинопатии, 83,5% в группе семаглутида и 82,8% в группе плацебо имели ретинопатию на момент начала исследования [38]. Вероятно, до получения более четких клинических доказательств относительно связи приема семаглутида и диабетической ретинопатии врачи должны быть осведомлены о возможности ухудшения ее течения, связанной, по-видимому, с интенсификацией гипогликемической терапии.

Относительно других осложнений СД 2-го типа следует отметить, что никаких сигналов к их более высокой частоте в группе семаглутида получено не было. Более того, частота вновь возникшей альбуминурии или ее ухудшения, по данным SUSTAIN 6, оказывалась выше в группе плацебо (3,8% в группе семаглутида против 6,1% в группе плацебо; ОР 0,64; 95% ДИ от 0,46 до 0,88; $p=0,005$).

Таким образом, обобщая данные, полученные в ходе широкомасштабной исследовательской программы SUSTAIN, можно сделать вывод, что, во-первых, семаглутид превосходит по выраженности сахароснижающего эффекта и уменьшению массы тела ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин), инсулин гларгин, а также другие арГПП-1 (эксенатид длительного действия, дулаглутид, лираглутид) и иНГЛТ-2 (канаглифлозин) и, во-вторых, снижает риск наступления комбинированной конечной точки, включившей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ. При этом прием семаглутида не сопровождается выраженным увеличением риска развития тяжелой гипогликемии, а наиболее часто регистрируемыми нежелательными эффектами, характерными и для других представителей арГПП-1, были тошнота, диарея и рвота.

Вторичные анализы результатов исследований с агонистами рецепторов ГПП-1

К настоящему времени 4 инъекционных арГПП-1 (семаглутид [23], лираглутид [39], албиглутид [40] и дулаглутид [41], но не эксенатид длительного действия [42] и ликсисенатид [43]) продемонстрировали превосходство по сравнению с плацебо по влиянию на комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ.

Несмотря на имеющиеся недостатки мета-анализов, их выполнение позволяет, с одной стороны, увеличить мощность исследований и гомогенизировать полученные в них результаты, с другой, оценить эффекты терапии в более мелких группах и сделать предположение о возможности генерализации результатов на какую-либо специфическую популяцию, а также нередко выявить неожиданные тенденции, неочевидные в отдельных исследованиях.

Данные исследований с арГПП-1 были объединены в нескольких мета-анализах [44–51]. Некоторые из них включили в том числе исследования с иНГЛТ-2 [48–51]. Все эти мета-анализы подтверждают в среднем 12% снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ) при лечении агонистами ГПП-1 ($p < 0,001$). Кроме того, в мета-анализе S.L. Kristensen и соавт. [44], в группе арГПП-1 отмечалось статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,81 до 0,96; $p = 0,003$) и смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,83 до 0,95; $p = 0,001$), фатального и нефатального инсульта (ОР 0,84; 95% ДИ от 0,76 до 0,93; $p < 0,001$), а также почечных исходов (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,78 до 0,89; $p < 0,0001$). Последнее достигалось преимущественно за счет снижения риска возникновения и усугубления макроальбинурии (но не прогрессирования снижения расчетной скорости клубочковой

фильтрации). Для уменьшения риска развития фатального и нефатального ИМ при терапии арГПП-1 статистическая значимость была пограничной (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,84 до 1; $p = 0,043$). Наиболее неожиданным результатом этого мета-анализа стало снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе арГПП-1 (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,83 до 0,99; $p = 0,028$) [44]. Следует отметить, что еще несколько мета-анализов также выявили это снижение, тогда как в других оно обнаружено не было [45–51]. По-видимому, такие различия могут быть обусловлены использованием несколько отличающихся статистических методик, и, учитывая отсутствие эффекта в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в оригинальных рандомизированных исследованиях арГПП-1, к подобной находке следует относиться с большой осторожностью.

Важными представляются 3 мета-анализа, в которых была выполнена попытка оценки эффектов арГПП-1 отдельно в первичной и вторичной профилактике ССЗ [46, 47, 50]. Следует сразу оговориться, что оригинальные рандомизированные исследования препаратов этого класса ввиду небольшого количества пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, а только с факторами риска их развития (17% от всех участников в исследовании SUSTAIN 6), не позволяли получить достоверные результаты в подобном анализе из-за недостаточной мощности. Хотя в исследовании SUSTAIN 6 значение p для взаимодействия полученных результатов в подгруппе пациентов с и без ССЗ составило 0,49, снижение риска наступления первичной конечной точки у последних не достигало статистической значимости (ОР 1; 95% ДИ 0,41–2,46), однако в этой подгруппе произошло всего 7,5% исходов от всех зарегистрированных в исследовании [23]. Возвращаясь к упомянутым мета-анализам, следует отметить, что два из них, оценившие только эффекты терапии арГПП-1 в зависимости от наличия ССЗ, не продемонстрировали статистически значимого снижения риска наступления первичной конечной точки в подгруппе пациентов без ССЗ [46, 50], тогда как в третьем сравнивалось не отдельно наличие эффекта в той или иной подгруппе, а разница в эффектах терапии между группами с ССЗ и без них, и этой разницы обнаружено не было (ОР 1,06; 95% ДИ от 0,85 до 1,34), что авторы предлагают расценивать как сопоставимость эффекта терапии в двух группах [47]. Схожий анализ, однако уже только для семаглутида, был выполнен в работе М. Husain и соавт. [52], объединившей два исследования сердечно-сосудистой безопасности препарата – SUSTAIN 6 [23] и PIONEER 6 (исследование перорального семаглутида) [53]. Как и в предыдущем анализе, различий между эффектами семаглутида в группах с ССЗ и без них обнаружено не было, однако значения ОР для каждой из групп составили 0,75 (95%

ДИ 0,61–0,92) и 0,77 (95% ДИ 0,38–1,57), соответственно, что все же свидетельствует об отсутствии значимого снижения риска наступления первичной конечной точки среди пациентов без ССЗ при терапии семаглутидом. По-видимому, такое «несоответствие» объясняется достаточно широким доверительным интервалом в каждой из подгрупп (с ССЗ и без них), что опять же является косвенным свидетельством недостаточной мощности исследований для оценки подобных эффектов. Таким образом, вопрос о способности арГПП-1 уменьшать частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в первичной профилактике остается открытым. Учитывая, что эффект препаратов этого класса реализуется, по-видимому, преимущественно в профилактике исходов, связанных с атеросклеротическими ССЗ, можно предположить, что для демонстрации возможности первичной профилактики неблагоприятных исходов в большинстве исследований с арГПП-1 не хватало не только участников без ССЗ, но и продолжительности наблюдения за ними. Вместе с тем данные, свидетельствующие о безопасном с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему снижении уровня глюкозы в крови и массы тела без существенного увеличения риска развития гипогликемии, обосновывают применение арГПП-1 с целью улучшения контроля уровня глюкозы в крови независимо от наличия атеросклеротических ССЗ.

Очевидно, что прямое сравнение арГПП-1 с точки зрения их влияния на сердечно-сосудистые исходы и смертность вряд ли будет выполнено. Попытка подобного сравнения по данным опубликованных рандомизированных исследований была выполнена О.М. Alfayez и соавт. [54]. Согласно полученным результатам, пероральный семаглутид превосходил эксенатид длительного действия (ОР 0,47; 95% ДИ от 0,21 до 0,99), дулаглутид (ОР 0,46; 95% ДИ от 0,2 до 0,97), албиглутид (ОР 0,45; 95% ДИ от 0,19 до 0,97) и ликсисенатид (ОР 0,43; 95% ДИ от 0,19 до 0,92), но не инъекционную форму семаглутида (ОР 0,44; 95% ДИ от 0,18 до 1,03) в отношении снижения риска смерти от ССЗ. Влияние препаратов на смертность от всех причин оказывалось сопоставимым, тогда как преимущества в отношении профилактики инсульта и ИМ, возможно, имел инъекционный семаглутид [54]. Безусловно, к полученным результатам следует относиться с большой осторожностью ввиду существенных ограничений, связанных с методами сравнения данных в этом исследовании.

Предполагаемые механизмы кардиопротективных эффектов арГПП-1

Очевидно, что положительное влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистую систему не объясняется исключительно их сахароснижающим действием. И если меха-

низмы снижения уровня глюкозы в плазме крови при терапии арГПП-1 представляются весьма понятными, то точное объяснение их кардиопротективных свойств до сих пор отсутствует.

Кривые частоты наступления первичной конечной точки в ключевых исследованиях арГПП-1 расходятся относительно поздно – только после 12–18 мес [23, 39–43], что, по-видимому, свидетельствует об их влиянии по большей части на атеросклеротические ССЗ, а не на осложнения, связанные с сердечной недостаточностью, как это происходило в исследованиях с инГЛТ-2, когда кривые расходились уже после 2–3 мес терапии [55–57]. Еще одним доводом в пользу преимущественного снижения риска развития атеросклеротических ССЗ являются обсуждавшиеся ранее результаты мета-анализов арГПП-1 [44–51]. Кроме того, сопоставимое по срокам расхождение кривых регистрировалось в исследованиях со статинами [58, 59]. Однако как именно реализуется действие арГПП-1 относительно связанных с атеросклерозом событий?

Представляется, что приблизиться к ответу на этот вопрос позволит экспериментальное исследование G. Rakirovski и соавт. [60], продемонстрировавшее, что у мышей с предрасположенностью к атеросклерозу (отсутствие аполипопротеина Е и рецептора липопротеинов низкой плотности) лираглутид и семаглутид уменьшали выраженность атеросклеротического поражения, независимо от уровня холестерина в крови и изменения массы тела. Кроме того, при моделировании острой воспалительной реакции семаглутид уменьшал уровень маркеров системного воспаления [60]. В настоящее время проводится исследование по оценке влияния семаглутида на выраженность прогрессирования атеросклеротического поражения у пациентов с СД 2-го типа. Окончание этого исследования запланировано на 2021 г. [61]. Однако уже сейчас получены данные, косвенно свидетельствующие о возможной воспроизводимости обозначенных выше эффектов у человека. Так, в мета-анализе М. Mazidi и соавт. [62] продемонстрировано, что терапия арГПП-1 уменьшает уровень С-реактивного белка у пациентов с СД 2-го типа [62], тогда как в исследовании М. Rizzo и соавт. [63] терапия лираглутидом сопровождалась уменьшением толщины комплекса интима–медиа у больных с СД 2-го типа и метаболическим синдромом. Причиной последнего, помимо уменьшения выраженности атеросклеротического поражения и воспаления, могут быть свойственные препаратам данного класса легкий вазодилаторный эффект, связанный с высвобождением предсердного натрийуретического пептида, и улучшение функции эндотелия [63].

Следует также отметить, что благоприятные «сосудистые» эффекты арГПП-1 не могут быть объяснены

ОЗЕМПИК®

больше пациентов с СД 2 типа достигают целей терапии по сравнению с другими противодиабетическими препаратами*

Единый подход к достижению целей** для пациентов с СД 2 типа:



На **26%** снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском***2



До **79%** пациентов достигают снижения $HbA_{1c} < 7\%$ ³⁻¹⁰



До **66%** пациентов достигают клинически значимого снижения массы тела****3-10



СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа. Оземпик® не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Изменение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

*Снижение HbA_{1c} и массы тела по сравнению с другими противодиабетическими препаратами такими, как Янувия®, Багет® лонг, Трелисит®, Лантус®, Виктоза®, Инвокана®. **Оземпик® позволяет пациентам с СД 2 типа и высоким СС риском достичь целей терапии в снижении HbA_{1c} , массы тела и снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений. ***По сравнению с плацебо. ****Клинически значимое снижение веса – снижение веса на >5% от исходного [Michael D. Jensen et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation. 2014;129:S102–S138]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оземпик® доступна по ссылке http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22686740-58ed, вход 28.09.2020. 2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834–1844. (SUSTAIN 6). 3. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251–260. (SUSTAIN 1). 4. Åhrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341–354. (SUSTAIN 2). 5. Ahmann A et al. Diabetes Care. 2018;41(2):258–266. (SUSTAIN 3). 6. Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355–366. (SUSTAIN 4). 7. Helena W. Rodbard et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. 8. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275–286. (SUSTAIN 7). 9. Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0). 10. Capehorn M.S., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab (2019). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Регистрационный номер: ЛП-005726. **Торговое наименование:** Оземпик®. **Международное непатентованное наименование:** семаглутид. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). **Код АТХ** A10BJ06. **Показания к применению.** Препарат Оземпик® показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ГППП) – метформином, метформином и производными сульфонилмочевины, метформином и/или тиазолидиндионом, у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при проведении предшествующей терапии; комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Оземпик® и метформином. Препарат Оземпик® показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на СС»). Большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата; медullарный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз. Противопоказано применение препарата Оземпик® у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности или ограниченном опыте применения: беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; печеночная недостаточность тяжелой степени; терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)). **С осторожностью.** Препарат Оземпик® рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Применение препарата Оземпик® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат Оземпик® применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приема пищи. Препарат Оземпик® вводят п/к в живот, бедро или плечо. Препарат Оземпик® нельзя вводить внутривенно и внутримышечно. При необходимости день еженедельного введения препарата можно менять при условии, что интервал времени между двумя инъекциями составляет не менее 3-х дней (> 72 часов). Начальная доза препарата Оземпик® составляет 0,25 мг 1 раз в неделю. После 4 недель применения дозу следует увеличить до 0,5 мг 1 раз в неделю. Для дальнейшего улучшения гликемического контроля после как минимум 4 недель применения дозы 0,5 мг 1 раз в неделю, дозу можно увеличить до 1 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту, диарею и рвоту. **Передозировка.** В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания.** **Острый панкреатит.** При применении агонистов рецепторов ГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита. **Форма выпуска.** Раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл, шприц-ручка 0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза №1; шприц-ручка 1 мг/доза №1. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения, за полной информацией обращайтесь к инструкции лекарственного препарата Оземпик®.

RU200ZM00038



ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 15, оф. 41
Тел. +7 (495) 956-11-32, факс +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ
OZEMPIC®
ОЗЕМПИК® | СЕМАГЛУТИД

прямым воздействием препаратов на стенку сосуда, ввиду того что в последних отсутствуют рецепторы ГПП-1. Поэтому большинство специалистов предполагают, что в основе этих эффектов лежат упомянутые ранее такие плейотропные свойства арГПП-1, как уменьшение воспаления, улучшение функции эндотелия, восстановление баланса инсулин/глюкагон, рост и дифференцировка бета-клеток в поджелудочной железе, нефропротективное действие, уменьшение продукции глюкозы в печени, благоприятное влияние на липидный состав крови, снижение массы тела, улучшение контроля уровня глюкозы в крови и снижение артериального давления [16, 17]. При этом следует еще раз подчеркнуть, что семаглутид демонстрировал более выраженное снижение уровня HbA_{1c} и лучший контроль уровня глюкозы в крови, а также более выраженное снижение массы тела не только по сравнению с другими арГПП-1, но и с другими классами сахароснижающих препаратов [18–22, 24–27].

Обсуждая гемодинамические эффекты арГПП-1, необходимо отметить, что препараты этого класса демонстрировали небольшое, но статистически значимое и воспроизводимое снижение уровня систолического артериального давления [64, 65]. Так, для семаглутида оно составляло 2,4–5,1 и 2,7–7,3 мм рт. ст. для доз 0,5 мг/нед и 1 мг/нед соответственно. Однако следует также упомянуть хотя опять же небольшое, но воспроизводимое увеличение частоты сердечных сокращений при терапии арГПП-1, составившее 1–4 уд/мин для семаглутида в программе SUSTAIN [66]. Это, по мнению некоторых специалистов, может быть одним из факторов, ограничивающих положительное влияние препаратов данного класса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса [64]. Ввиду малого числа пациентов с сердечной недостаточностью в исследованиях с арГПП-1, целесообразность их приема в этой подгруппе пациентов с точки зрения снижения риска развития осложнений ССЗ остается неопределенной.

Подводя итог изложенному, можно сделать вывод, что четкое объяснение кардиопротективного действия арГПП-1 отсутствует. Однако очевидны их благоприятные плейотропные эффекты, реализующиеся, прежде всего, в снижении риска развития атеросклеротических ССЗ. Это, во-первых, определяет целесообразность приема препаратов этого класса пациентами с СД 2-го типа и очень высоким риском развития атеросклеротических ССЗ, во-вторых, актуализирует исследование кардиопротективных эффектов препаратов этого класса у пациентов без СД 2-го типа, но имеющих атеросклеротические ССЗ в анамнезе и, в-третьих, ввиду, по-видимому, разных, но комплементарных благоприятных кардиопротективных свойств, позволяет надеяться на возможность дополнительного улучшения прогноза при комбинированном

приеме арГПП-1 и иНГЛТ-2. Однако последнее является лишь предположением и нуждается в подтверждении в специально спланированных проспективных исследованиях.

Клинические рекомендации

Результаты исследований, продемонстрировавших снижение риска развития ССЗ при терапии арГПП-1, отражены в ряде клинических рекомендаций.

Так, в вышедших в 2019 г. рекомендациях по СД, диабету и ССЗ, выпущенных совместно Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по изучению СД [1], у пациентов с известными атеросклеротическими ССЗ или высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском в качестве терапии первой линии с целью снижения риска развития ССО рекомендуется (класс рекомендации IA) отдавать предпочтение арГПП-1 (семаглутиду, лираглутиду, дулаглутиду) и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозину, канаглифлозину, дапаглифлозину). Таким образом, впервые несколько пошатнулись позиции метформина, назначение которого в этой подгруппе пациентов в начале терапии также возможно, однако менее предпочтительно (класс рекомендации IIa). В случае если пациент уже принимает метформин, однако имеет установленное атеросклеротическое ССЗ или высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск, независимо от уровня HbA_{1c} к терапии рекомендуется добавить арГПП-1 и/или иНГЛТ-2.

Несколько более консервативными оказались американские эксперты. Так, в стандартах по оказанию помощи больным СД Американской ассоциации диабета, опубликованных в 2020 г. [6], метформин обозначен как препарат первой линии независимо от сердечно-сосудистого риска пациентов с СД 2-го типа. Однако отмечается, что у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или высоким риском их развития (возраст ≥ 55 лет, стеноз коронарной артерии или артерий нижних конечностей $>50\%$, гипертрофия левого желудочка) независимо от достигнутого уровня HbA_{1c} следует рассмотреть добавление к терапии арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид) или (менее предпочтительно) иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин). Следует отметить, что подобный подход полностью соответствует стратегии, протестированной в рандомизированных клинических исследованиях (назначение арГПП-1 и иНГЛТ-2 в дополнение к метформину).

В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (выпуск 9, 2019 г.) [67] в схеме назначения сахароснижающей терапии больным СД 2-го типа величина сердечно-сосудистого риска не обозначена как критерий, склоняющий врача к выбору той или иной стратегии. Однако в тексте документа отмечено, что арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид)

эффективны во вторичной профилактике у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, и, возможно, эффективны при первичной профилактике у лиц с факторами риска развития ССЗ. Именно у этих групп пациентов, а также больных с ожирением, хронической болезнью почек I–IIIa стадий и частыми эпизодами гипогликемии арГПП-1 являются одним из рекомендованных классов препаратов, которым следует отдавать предпочтение при персонализации сахароснижающей терапии.

Кроме того, во всех упомянутых рекомендациях отмечено, что арГПП-1 могут быть добавлены к терапии на любом этапе независимо от риска развития ССЗ при нецелевом уровне HbA_{1c} .

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти больных сахарным диабетом 2-го типа. В ходе выполнения серии рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была продемонстрирована возможность не только эффективного контроля уровня глюкозы в крови и снижения массы тела, но и уменьшения риска развития таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт

и нефатальный инфаркт миокарда, что, по-видимому, обусловлено плейотропными кардиопротективными эффектами препарата.

Результаты исследований семаглутида, а также других агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 нашли отражение в различных клинических рекомендациях, в которых назначение препаратов этого класса с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется пациентам, имеющим высокий/очень высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина. В российской инструкции к препарату семаглутид (Оземпик®, компания «Ново Нордиск», Дания) в качестве отдельного показания выделено снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

Конфликт интересов

Статья публикуется при поддержке компании «Ново Нордиск».

Статья поступила 12.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52–60. DOI: 10.1001/jama.2015.7008
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
5. Kobalava Zh.D., Kiyakbaev G.K. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. *Kardiologiya*. 2018;58(1):53–65. [Russian: Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы. *Кардиология*. 2018;58(1):53–65]. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10082
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98–110. DOI: 10.2337/dc20-S009
7. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*. 2011;54(1):10–8. DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4
8. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006;368(9548):1696–705. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5
9. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006;3(3):153–65. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
10. White JR. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum*. 2014;27(2):82–6. DOI: 10.2337/di-aspect.27.2.82
11. Honigberg MC, Chang L-S, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama-cardio.2020.1966
12. Lovshin JA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Class Update for Treating Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2017;41(5):524–35. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.08.242
13. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(18):7370–80. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726
14. European Medicines Agency. Ozempic: summary of product characteristics. Av. at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf.
15. OZEMPIC® (semaglutide) injection, for subcutaneous use. Av. at: <https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf>.
16. Joly E, Prentki M, Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*. 2004;47(5):806–15. DOI: 10.1007/s00125-004-1379-6
17. Bajaj HS, Al-Jabri B, Verma S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular protection in type 2 diabetes: a pathophysiology-based review of clinical implications. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33(6):665–75. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000562
18. Sorli C, Harashima S, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational

- tional, multicentre phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(4):251–60. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X
19. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(5):341–54. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
20. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258–66. DOI: 10.2337/dc17-0417
21. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletić M, Rose L, Axelsen M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(5):355–66. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
22. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(6):2291–301. DOI: 10.1210/jc.2018-00070
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
24. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(4):275–86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
25. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(11):834–44. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0
26. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(5):356–67. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X
27. Capehorn MS, Catarig A-M, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes & Metabolism*. 2020;46(2):100–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117
28. Ji L, Xiaolin D, Eliaschewitz F, Li Y, Li Y, Lim S et al. 961-P: Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide vs. Once-Daily Sitagliptin as Add-On to Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN China MRCT): A 30-Week Double-Blind, Phase 3a, Randomised Trial. *Diabetes*. 2020;69(Suppl 1):961-P. DOI: 10.2337/db20-961-P
29. Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(2):378–88. DOI: 10.1111/dom.13082
30. Kaku K, Yamada Y, Watada H, Abiko A, Nishida T, Zacho J et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(5):1202–12. DOI: 10.1111/dom.13218
31. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Semaglutide subcutaneous-once-weekly. Treatment to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. NDA 209637. Briefing Document. 2017. [Av. at: <https://www.fda.gov/media/108311/download>]
32. European Medicines Agency. Ozempic. Av. at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>.
33. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA. 2008;1–8. [Av at: https://mafiadoc.com/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new_59bdc9271723ddb43cd4314e.html]
34. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: EMA. 2012;1–28. [Av at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf]
35. Novo Nordisk US. FDA approves Ozempic® for cardiovascular risk reduction in adults with type 2 diabetes and known heart disease, updates Rybelsus® label. Av. at: <https://www.novonordisk-us.com/media/news-releases.html?122981>.
36. State Register of Medicines. Ozempic® – instruction for use. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2a7e7ca-f35e-41bb-9713-46fac75fc4cf&t=. [Russian: Государственный Реестр Лекарственных Средств. Оземпик® – инструкция по применению. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2a7e7ca-f35e-41bb-9713-46fac75fc4cf&t=]
37. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasaola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2019;10(1):5–19. DOI: 10.1007/s13300-018-0535-9
38. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(4):889–97. DOI: 10.1111/dom.13172
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
40. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10157):1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
41. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
43. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
44. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(10):776–85. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
45. Pulipati VP, Ravi V, Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;204748732090363. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/2047487320903638
46. Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis

- and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(2):203–11. DOI: 10.1111/dom.13888
47. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2020;ehaa082. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa082
48. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2019;36(4):444–52. DOI: 10.1111/dme.13898
49. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;150:8–16. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.014
50. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation*. 2019;139(17):2022–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
51. Fei Y, Tsoi M-F, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):112. DOI: 10.1186/s12933-019-0916-z
52. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sørrig R, Treppendahl MB et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(3):442–51. DOI: 10.1111/dom.13955
53. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118
54. Alfayez OM, Almohammed OA, Alkhezi OS, Almutairi AR, Al Yami MS. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):96. DOI: 10.1186/s12933-020-01070-z
55. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
58. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(20):1301–8. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001
60. Rakipovski G, Rolin B, Nöhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE–/– and LDLr–/– Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(6):844–57. DOI: 10.1016/j.jacbs.2018.09.004
61. Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, Kinnering A, Doshi J, Birudharaju D et al. Effect of semaglutide on coronary atherosclerosis progression in patients with type II diabetes: rationale and design of the semaglutide treatment on coronary progression trial. *Coronary Artery Disease*. 2020;31(3):306–14. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000830
62. Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, Ferns GA. Treatment with GLP1 receptor agonists reduce serum CRP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(7):1237–42. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.022
63. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):162. DOI: 10.1186/s12933-016-0480-8
64. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The Changing Landscape of Diabetes Therapy for Cardiovascular Risk Reduction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(15):1856–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.071
65. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(16):1956–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.056
66. Chudleigh RA, Bain SC. Semaglutide injection for the treatment of adults with type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/17512433.2020.1776108
67. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1):216. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-144]. DOI: 10.14341/DM22S1

Петракова Е. С.¹, Савина Н. М.², Молочков А. В.¹

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В настоящем обзоре литературы рассматривается проблема развития фибрилляции предсердий (ФП) после операций аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Подробно освещаются факторы риска развития данного осложнения. Обсуждаются результаты исследований о влиянии сахарного диабета на развитие послеоперационной ФП. Приводятся данные о современных методах профилактики и лечения ФП.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; аортокоронарное шунтирование; факторы риска; сахарный диабет; профилактика; лечение

Для цитирования Petrakova E. S., Savina N. M., Molochkov A. V. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Risk Factors, Prevention and Treatment. *Kardiologiia*. 2020;60(9):134–148. [Russian: Петракова Е. С., Савина Н. М., Молочков А. В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2020;60(9):134–148].

Автор для переписки Савина Надежда Михайловна. E-mail: namisa@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из самых актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе в России, несмотря на существенный прогресс в области диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии за последние десятилетия. Болезни системы кровообращения в общей структуре смертности в Российской Федерации составляют более 56%. Несмотря на то что число смертей от ССЗ в период с 2004 по 2016 г. сократилось на 16,4%, своевременное выявление и качественное лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются чрезвычайно актуальными [1, 2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является лидирующей причиной смертности трудоспособного населения большинства стран мира, несмотря на активное развитие возможностей медикаментозной терапии. Совершенствование диагностики и поиск оптимальных методов лечения данной патологии остаются задачей жизненной важности. Длительное время одним из наиболее эффективных способов лечения пациентов с ИБС остается метод хирургической реваскуляризации миокарда. Число пациентов с ИБС в России, подвергающихся реваскуляризации миокарда, с каждым годом увеличивается на 10,7% [3]. После выполнения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в послеоперационном периоде у пациентов данной категории отмечаются лучшие клинические результаты и меньшая стоимость лечения в отличие от пациентов, принимающих медикаментозную терапию. Кроме того, в течение последнего десятиле-

тия значительно уменьшилась смертность пациентов после кардиохирургических вмешательств [4].

Кардиохирургия – одна из ведущих высокотехнологичных отраслей здравоохранения с использованием сложных медицинских и промышленных технологий. Принятая в настоящее время во всем мире техника АКШ, при которой происходит восстановление коронарного кровотока, была предложена R. Favaloro в 1968 г.; хирург использовал в качестве шунта подкожную вену бедра [5]. На протяжении длительного времени «золотым стандартом» лечения пациентов с ИБС являлось выполнение АКШ с использованием искусственного кровообращения (ИК). Однако у пациентов высокого операционного риска выполнение АКШ с использованием ИК («on-pump») сопровождалось развитием большого количества пери- и послеоперационных осложнений (инсульта, почечной недостаточности – ПН) и увеличением смертности. Еще одним немаловажным недостатком данных операций является их высокая стоимость. В связи с этим в хирургической практике стали активно развивать и внедрять операции АКШ без использования ИК («off-pump»). Наибольшее распространение получила операция АКШ на работающем сердце (РС), выполняемая через стернотомический доступ [6]. Данный вид оперативного вмешательства в настоящее время продолжает совершенствоваться и приобретает все большее распространение во всех странах мира. В России в течение последних двух десятилетий также отмечено совершенствование хирургического ле-

чения пациентов с ИБС. В связи с технологическим прогрессом в операциях на открытом сердце значительно изменился профиль пациентов, направляемых на АКШ. В настоящее время данный метод хирургической реваскуляризации миокарда можно применять у пациентов пожилого возраста, пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, с обширным постинфарктным кардиосклерозом, сочетанными поражениями клапанов сердца и магистральных артерий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ПН, сахарным диабетом (СД) [7].

Однако несмотря на доказанную многолетним клиническим опытом эффективность, операция АКШ, как и любое другое хирургическое вмешательство, сопряжена с риском развития пери- и послеоперационных осложнений. Основными причинами развития осложнений при проведении АКШ на открытом сердце служат использование ИК и выполнение срединной стернотомии. Риск развития осложнений и смерти после АКШ наиболее высок у пациентов с цереброваскулярной, легочной, почечной патологией, коагулопатией и атеросклеротическим поражением аорты [6, 8].

К осложнениям пери- и послеоперационного периода относятся периоперационное повреждение миокарда, инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая тахикардия, постперикардитомный синдром, ПН, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, неврологические расстройства, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, инфекционные раневые осложнения, медиастинит, несостоятельность швов, образование келоидного рубца, хронические боли в области разреза и др. [8–10].

ФП – наиболее частое нарушение ритма сердца, возникающее после операции АКШ [11]. Истинная частота послеоперационных ФП после кардиохирургических вмешательств остается неясной. По данным ряда исследований, пароксизмы ФП после АКШ регистрируются в 20–60% случаев [12–14]. Этот диапазон широк, потому что исследования, в которых изучалась ФП после АКШ, различаются по базовым характеристикам пациентов, типу операции, методам выявления ФП, а также по использованию лекарственных препаратов в профилактических целях [14]. После кардиохирургических вмешательств ФП чаще всего проявляется как транзиторные эпизоды аритмии, малосимптомные, непродолжительные, единичные, редко переходящие в пароксизмальную или персистирующую формы, поддающиеся медикаментозной терапии или электрической кардиоверсии, часто разрешающиеся самостоятельно [14, 15]. Послеоперационная ФП (ПОФП) чаще всего развивается в течение первых нескольких дней после операции [16]. У 70% пациен-

тов это осложнение развивается в первые 2–4 дня после операции [17]. В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 4 657 пациентов, перенесших операцию АКШ, было выявлено, что большинство первых эпизодов ФП произошли на 2-й день, в то время как большинство рецидивирующих эпизодов ФП – на 3-й день, у 40% пациентов имелось более одного эпизода ФП. У 15–30% пациентов с ПОФП без предшествующей истории предсердных аритмий происходит самостоятельное восстановление синусового ритма в течение 2 ч, у 80% – в течение 24 ч [18]. Это осложнение имеет серьезные негативные последствия для пациентов и системы здравоохранения, включая рост сердечно-сосудистой смертности, частоты развития осложнений, госпитализаций, увеличение продолжительности пребывания в стационаре и высокие финансовые расходы [19].

Согласно данным литературы, развитие сердечно-сосудистой хирургии в последние десятилетия не сопровождается уменьшением частоты возникновения ФП в послеоперационном периоде АКШ. Прогресс в кардиохирургии, современные технологии, улучшение техники операций, методик защиты миокарда и более быстрое восстановление пациентов в раннем послеоперационном периоде привели к изменению контингента оперируемых пациентов, которые стали старше по возрасту, имеют большее число сопутствующих заболеваний, а значит, и больший риск послеоперационных осложнений [15].

Развитие ПОФП способствует увеличению длительности пребывания пациентов в стационаре, стоимости лечения, часто сопровождается гемодинамическими нарушениями, может приводить к ишемии миокарда, ХСН, тяжелым желудочковым нарушениям ритма сердца, является одной из основных причин инсульта, а также связано с долгосрочным увеличением риска инсульта и смертности [20–22]. Все перечисленные факторы определяют актуальность изучения данного осложнения у пациентов после АКШ.

Факторы риска и патофизиология ПОФП

К факторам риска (ФР) развития ФП после АКШ относятся факторы, имевшиеся у пациента до операции: пожилой возраст, мужской пол, большая длительность ИБС, постинфарктный кардиосклероз, наличие пароксизмов ФП в анамнезе, увеличение длительности зубца Р на электрокардиограмме (ЭКГ), увеличение левого предсердия (ЛП), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%, артериальная гипертензия (АГ), структурные болезни сердца, ХСН, СД, ПН, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, генетическая предрасположенность [14, 19, 23].

Пожилой возраст как фактор высокого риска развития ПОФП при кардиохирургических вмешательствах описывается во многих исследованиях. С возрастом происходят дегенеративные и воспалительные изменения предсердий, развиваются гипертрофия, дилатация камер сердца, фиброз тканей, в связи с этим значительно изменяются электрофизиологические свойства миокарда предсердий, происходят уменьшение потенциала действия, укорочение рефрактерного периода, повышение автоматизма, что является потенциальным субстратом для развития ПОФП [24, 25]. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что с каждым последующим десятилетием жизни риск возникновения ПОФП увеличивается на 75%; кроме того, возраст старше 70 лет считается независимым предиктором высокого риска развития ФП [26]. Так, по данным исследования S.R. Ommen и соавт. [27], риск развития ФП после операций АКШ у пациентов моложе 40 лет составил менее 5%, у пациентов 60 лет – 25–30%, в то время как у пациентов в возрасте 80 лет – около 60%. L. Cerit и соавт. [28] при однофакторном логистическом регрессионном анализе обнаружили статистически значимую связь возраста с развитием ПОФП у пациентов после АКШ. В другом исследовании A. F. Ferreira и соавт. [29] также подтвердили, что пожилой возраст – это независимый ФР развития ПОФП после кардиохирургического вмешательства.

Учитывая, что увеличение возраста сопровождается развитием дегенеративных и воспалительных повреждений, приводящих к изменению электрофизиологических свойств миокарда предсердий, A. Goette и соавт. [30] в своем исследовании использовали для прогноза ПОФП не только показатели возраста пациента, но и длительность зубца Р на ЭКГ, однако данный признак прогнозирования оказался недостаточно специфичен.

Многие исследования, проведенные в разных странах, показывают, что увеличение размеров ЛП служит основной причиной развития ФП, в том числе ФП после операции АКШ [29, 31]. S. Avdic и соавт. [32] провели исследование, в котором продемонстрировали взаимосвязь между дилатацией ЛП, диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) и ПОФП. У пациентов с ДДЛЖ вероятность развития ПОФП была в 3,5 раза выше, чем у пациентов без данного нарушения. Кроме того, у пациентов с индексом объема ЛП больше 36 мл/м² отмечались более раннее развитие ПОФП и большая длительность пароксизмов ФП после операции АКШ. Пациенты с наиболее высоким индексом объема ЛП имеют самый высокий риск раннего развития ПОФП [32]. W. H. Wang и соавт. [33] показали в своем исследовании, что степень расши-

рения ЛП была связана с госпитальной летальностью и развитием ФП после АКШ, являясь независимым ФР развития ПОФП.

В недавнем мета-анализе A. G. Zhou и соавт., включавшем 25 исследований, было показано, что предоперационная АГ является ФР развития ПОФП после операции АКШ. Так, суммарные результаты показали, что в группе с ПОФП число пациентов с предоперационной АГ было значительно больше, чем в группе без ПОФП ($p < 0,00001$) [34].

Структурные болезни сердца также играют немаловажную роль в развитии ПОФП в результате появления субстрата для расширения предсердий или повышения давления в предсердиях, что влияет на развитие предсердных тахикардий. К ним можно отнести кардиомегалию, предшествующие хирургические операции на сердце, патологии митрального клапана (в частности, ревматический митральный стеноз) [35].

Еще одним ФР развития ПОФП является гемодинамически значимое поражение проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА). Так как из ПКА происходит кровоснабжение синусового узла, при нарушении кровотока может развиваться дисфункция синусового узла, что приводит к возбуждению гетеротропных очагов в предсердиях и развитию ФП [36].

Ожирение является известным независимым ФР возникновения ФП как в общей популяции, так и у пациентов после кардиохирургических вмешательств [37]. В крупном исследовании N. Echahidi и соавт. [38] показано, что ожирение – мощный ФР развития ФП после изолированного АКШ у пациентов старше 50 лет, тогда как у более молодых пациентов подобная взаимосвязь наблюдалась лишь при наличии метаболического синдрома.

Влияние СД на заболеваемость ПОФП изучалось во многих исследованиях, однако полученные данные противоречивы. СД приводит к метаболическим изменениям, таким как выраженный окислительный стресс, повышенный уровень свободных жирных кислот и хроническое воспаление тканей. Описанные процессы приводят к изменениям в структуре предсердий и электропроводимости, что способствует развитию ФП в послеоперационном периоде. В ряде исследований показано, что вариабельность гликемии в первые сутки после госпитализации в стационар и в течение суток перед оперативным вмешательством является наиболее чувствительным и специфичным предиктором ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АКШ у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа [39]. Как сообщают T. Kinoshita и соавт. [40], повышенный предопераци-

онный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) также является независимым предиктором развития ФП в послеоперационном периоде.

По данным еще одного исследования, ФР развития ПОФП может являться повышенный предоперационный уровень натрийуретического пептида в плазме крови (более 80 пг/мл) [41].

В последние годы выявлен ряд новых ФР развития ФП после операции АКШ. Одним из недавно определенных ФР развития ПОФП является средний объем тромбоцитов (СОТ). Этот показатель служит важным маркером активации тромбоцитов. Известно, что физические и химические свойства тромбоцитов зависят от их размера, и чем больше тромбоцит, тем он более активен и эффективен. СОТ играет важную роль в патофизиологии ССО. В недавнем исследовании Н. Saskin и соавт. [42] было показано наличие связи между повышенным СОТ и ПОФП. По мнению авторов, СОТ может быть использован в качестве ФР развития ПОФП в предоперационном и раннем послеоперационном периодах.

В нескольких недавно проведенных исследованиях оценивалось влияние уровня витамина D на развитие ПОФП после изолированной операции АКШ. Витамин D подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также оказывает антиоксидантное действие, в результате чего уменьшается количество свободных кислородных радикалов, которые связаны с воспалением и продуцированием проаритмических веществ в предсердиях. Авторами исследований была определена связь между более низкими уровнями витамина D и развитием ПОФП [43–45]. Предложено несколько патофизиологических механизмов негативного влияния дефицита витамина D на риск возникновения ФП. Одним из наиболее важных механизмов является активация РААС, поскольку она отвечает за структурное и электрическое ремоделирование предсердий. К. К. Özsin и соавт. (2018) в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) установили, что более низкий уровень витамина D является независимым предиктором развития ПОФП [45].

К интраоперационным ФР развития ФП после АКШ относятся длительность ИК и пережатия аорты, венозная канюляция, предсердные изменения, происходящие во время операции, такие как острое расширение предсердий вследствие перегрузки объемом, ишемия, АГ, травмы миокарда от пункции, повреждение перикарда [23, 25]. При проведении АКШ с ИК продолжительность операции увеличивается и выполняется, как правило, шунтирование большего числа коронарных артерий (КА). Данные параметры изуча-

лись во многих РКИ, и авторы сделали выводы, что выполнение АКШ в условиях ИК увеличивает риск развития ПОФП на 30% в сравнении с АКШ без ИК [46].

Перегрузка предсердий объемом непосредственно связана с увеличением частоты развития ФП, следовательно, пациенты с более высоким уровнем центрального венозного давления (ЦВД) имеют более выраженное увеличение предсердий и большую частоту развития ПОФП. ЦВД является важным предиктором смерти в ранний период, независимо от сердечного выброса и других показателей клинического состояния, главным образом в первые 6 ч после операции вследствие нестабильности гемодинамики [47]. Строгий контроль ЦВД направлен на измерение давления, которому подвергаются предсердия с учетом внутрисосудистого объема. Результатом внутрисосудистой перегрузки объемом являются АГ, дилатация предсердий и нарушение сокращения из-за растяжения сердечной мышцы. В проспективном РКИ продемонстрировано, что частота развития ПОФП у пациентов с контролируемым уровнем ЦВД менее 15 см вод. ст. в первые 72 ч после АКШ была ниже, чем у пациентов, у которых ЦВД поддерживалось менее 20 см вод. ст. (8,56 и 22,86% соответственно; $p=0,03$). Данные указывают на то, что контроль ЦВД может быть эффективным в снижении частоты развития ПОФП и служить дополнительным методом профилактики [48].

Развитию ПОФП также способствуют послеоперационные ФР: гиперволемия, гиповолемиа, гипотония, электролитные нарушения (гипокалиемиа, гипофосфатемиа), увеличенная постнагрузка, длительность искусственной вентиляции легких более 24 ч, реинтубация, пневмонии и другие послеоперационные воспалительные процессы, подтвержденные повышением уровня воспалительных цитокинов (С-реактивного белка – СРБ, лейкоцитов, интерлейкина-6) [23, 49].

К настоящему времени имеется множество доказательств в пользу того, что воспаление играет важную роль в патогенезе ПОФП. Согласно данным литературы, пик частоты развития ФП на 2-е сутки после операции АКШ в условиях ИК можно объяснить максимальным выбросом СРБ в этот день. После этого отмечается постепенное снижение частоты возникновения ФП, обусловленное тем, что вторая фаза системного воспаления продолжается в среднем в течение недели после операции и характеризуется уменьшением концентрации СРБ в плазме крови [15]. При множественном логистическом регрессионном анализе, проведенном Н. Todorov и соавт. [50], концентрация СРБ была наиболее значимым предиктором, указывающим на сильную связь между ПОФП и воспалением. Согласно полученным данным, предоперационная

концентрация СРБ более 3,0 мг/дл значительно увеличивала риск возникновения ФП у 152 пациентов после АКШ. Более высокая концентрация послеоперационного СРБ также являлась значимым предиктором развития ПОФП в выборке, включавшей 779 пациентов. В этом же исследовании было показано, что количество лейкоцитов на 2–3-й послеоперационные дни было значительно выше у пациентов с развитием ПОФП по сравнению с пациентами без этого осложнения [50].

Таким образом, к основным патофизиологическим механизмам развития ПОФП относятся воспаление перикарда, дегенеративные изменения миокарда, ишемия миокарда, избыточная продукция катехоламинов, нарушение метаболизма кардиомиоцитов, накопление продуктов окислительного стресса, метаболические и электролитные изменения, дисбаланс вегетативной нервной системы, изменение нейрогуморального и волемического статусов, повышенный уровень артериального давления (АД) [19, 51, 52]. Эти процессы приводят к повреждению кардиомиоцитов, изменению их электрофизиологических свойств, нарушению рефрактерности предсердий, ухудшению проводимости и, в итоге, к возникновению волн re-entry, которые являются основой развития ПОФП [53].

Сахарный диабет и ПОФП

В последние годы отмечается значительный рост числа пациентов с ИБС с сопутствующим СД 2-го типа, подвергающихся операции АКШ. Среди пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, доля с СД 2-го типа составляет от 22 до 48% [54, 55]. Это объясняется увеличением общего числа пациентов с СД в мире. Так, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, СД будет занимать 7-е место среди причин смертности к 2030 г. [56]. СД является одним из самых сильных ФР развития сердечно-сосудистой патологии, увеличивает риск развития ССО и смерти, уменьшает продолжительность жизни, в связи с чем данная категория пациентов нуждается в особом внимании.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозном лечении, ведение пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа вызывает большие сложности, так как консервативное лечение таких пациентов часто малоэффективно. В настоящее время продолжаются дискуссии на тему выбора метода реваскуляризации миокарда, поскольку известно, что у пациентов с СД отмечается высокая склонность как к рестенозу стентов, так и к окклюзии шунтов. Согласно Европейским рекомендациям, у данной категории пациентов при тяжелом поражении КА (>22 баллов по шкале SYNTAX),

двухсосудистом поражении с вовлечением передней нисходящей артерии, а также трехсосудистом поражении КА рекомендовано выполнение АКШ, а не чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [8, 57]. Это подтверждается во многих исследованиях, в которых сравнивали ближайшие и отдаленные результаты у пациентов с СД после ЧКВ и АКШ [57, 58]. Мета-анализ крупных РКИ показал, что при прямой реваскуляризации миокарда значительно улучшается отдаленный прогноз у пациентов с множественным поражением КА и сопутствующим СД. Так, 5-летний риск развития тяжелых ССО составил 18,7% при АКШ и 26,6% при ЧКВ ($p=0,005$) [59].

Операцией выбора у пациентов с СД является АКШ на РС. Проведено немало исследований, демонстрирующих преимущества данного вида операции по сравнению с АКШ с использованием ИК у пациентов данной категории. А. Renner и соавт. [60] в своем исследовании показали достоверное снижение 30-дневной смертности и смертности в среднеотдаленном периоде у пациентов с СД после АКШ на РС. Выбор данного вида операции также сопровождался снижением частоты развития неврологических, дыхательных и почечных послеоперационных осложнений. В еще одном крупном исследовании, включавшем 11 тыс. пациентов с СД, сравнивались долгосрочные результаты АКШ с ИК и АКШ на РС, при этом было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты развития послеоперационной ПН, однако достоверных различий при анализе 15-летней выживаемости между группами не получено [61].

В настоящее время результаты АКШ у пациентов с СД за счет улучшения периоперационного ведения не уступают результатам у пациентов без СД. Вместе с тем данные мета-анализов свидетельствуют о большем числе периоперационных осложнений, таких как инфекции послеоперационной раны, ПОФП, нарушение функции почек, увеличение летальности и худший отдаленный прогноз в послеоперационном периоде [62, 63]. Кроме того, у пациентов с сопутствующим СД установлены высокая частота госпитализаций и увеличение числа клинически значимых ССО [64]. Причиной осложнений являются более выраженное диффузное поражение КА, прогрессирующий атеросклеротический процесс, преимущественное поражение артерий малого диаметра, выраженный кальциноз КА, плохое заживление послеоперационных ран, инфекционные осложнения, большое количество сопутствующих заболеваний [62–64]. Поэтому в настоящее время остаются актуальными обнаружение факторов, провоцирующих осложнения, и выявление маркеров их развития в раннем после-

операционном периоде. Изучение данного вопроса продолжается с целью усовершенствования методов профилактики. Длительная гипергликемия неблагоприятно влияет на прогноз у пациентов с ИБС и сопутствующим СД посредством метаболических нарушений, развития внутрисосудистого воспаления, повреждения эндотелиальных клеток сосудов, возникновения вазомоторной дисфункции, накопления продуктов окислительного стресса, нарушения функции лейкоцитов [65]. Развиваются ранняя дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление, что способствует росту нестабильных атеросклеротических бляшек и тромбозам. Согласно данным F. Ujueta и соавт. [66], у пациентов с СД отмечаются более высокая активация эндотелиальных клеток и низкая противовоспалительная реакция при операции АКШ с использованием ИК.

Ввиду актуальности вопроса об оптимальном лечении пациентов с сопутствующим СД продолжают проводиться российские и зарубежные исследования, изучающие влияние СД на развитие послеоперационных осложнений после АКШ, однако результаты этих исследований противоречивы. Так, G. Gatti и соавт. [67] не продемонстрировали взаимосвязи между повышенной летальностью после АКШ у пациентов с ИБС и СД по сравнению с таковой у пациентов без СД. По данным исследования А. Н. Сумина и соавт. [68], у пациентов с ИБС и СД 2-го типа после выполнения АКШ чаще возникают осложнения со стороны послеоперационной раны. Наиболее частым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы являлась ПОФП, которая развивалась в 15,8% случаев у пациентов с СД 2-го типа и в 20,3% случаев – у пациентов без СД ($p=0,76$). В раннем послеоперационном периоде были зарегистрированы летальные исходы: в группе пациентов с СД – 1,6%, в группе пациентов без СД – 2,6% ($p=0,68$). Таким образом, сопутствующий СД не повлиял на частоту развития ССО и летальность [68]. Однако при длительном наблюдении после АКШ у пациентов с СД отмечена большая частота развития ССО (14,2% против 6,3% в группе пациентов без СД; $p=0,028$) [69]. В ретроспективном исследовании, включавшем 199 пациентов, подвергшихся АКШ, наличие СД являлось статистически значимым фактором развития ПОФП ($p=0,004$). Кроме того, ПОФП часто возникала у пациентов с высокой послеоперационной гипергликемией, независимо от наличия СД. Уровень глюкозы в крови, прогнозирующий развитие ПОФП, составил 180 мг/дл и выше [62]. Однако в нескольких других исследованиях не выявлены связи между высокой гликемией и развитием ФП, как у пациентов с СД, так и без него [70].

В крупном исследовании Т. Kinoshita и соавт. [40] продемонстрировано, что повышенный уровень HbA_{1c} связан с меньшей частотой развития ПОФП после АКШ. Так, у пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 7,0\%$ ПОФП развилась в 20,9% случаев, тогда как у пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ – в 15,1% случаев. Возможным объяснением данных результатов является то, что пациенты с высоким уровнем HbA_{1c} получали большее количество инсулина, который уменьшает риск возникновения ПОФП [40]. Однако имеются и противоположные данные. Так, W. Qi и соавт. [71] в своем мета-анализе показали, что более высокие уровни HbA_{1c} способствуют развитию ФП, и уровень HbA_{1c} можно рассматривать как биологический маркер для прогнозирования заболеваемости ФП и как инструмент для предотвращения данного осложнения. Авторами было показано, что при высоком уровне HbA_{1c} развиваются неблагоприятные явления, такие как нарушение электролитного баланса, метаболизма гликолипидов, повреждение миокарда, системное воспаление, прогрессирование атеросклеротического заболевания, и все это может привести к развитию ПОФП [71]. В другом исследовании S. Surer и соавт. [72] также показали, что повышенный уровень HbA_{1c} у пациентов с СД ассоциируется с развитием ФП после АКШ. У пациентов с уровнем HbA_{1c} 4,5–5,4% ПОФП развилась в 15,3% случаев, при уровне HbA_{1c} 5,5–8% – в 4,4% случаев, при 8,1–11,5% – в 57,1% случаев. Было сделано заключение, что предоперационный уровень HbA_{1c} позволяет прогнозировать возникновение ПОФП [72]. И еще одно исследование, выполненное В. Subramaniam и соавт. [73], показало, что уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ при предоперационном обследовании был предиктором ССО после операции АКШ ($p=0,02$).

Таким образом, можно сделать выводы, что наличие у пациента СД негативно влияет на выздоровление в раннем послеоперационном периоде, может увеличивать риск возникновения послеоперационных осложнений, включая ПОФП, и ухудшать отдаленный прогноз.

Профилактика ПОФП

Профилактическая терапия ПОФП обычно используется в раннем предоперационном периоде, особенно у пациентов с клиническими ФР. Чаще всего применяются бета-адреноблокаторы, амиодарон, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (НБКК), статины, глюкокортикостероиды (ГКС), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК).

Бета-адреноблокаторы

Наиболее широко для профилактических целей используются бета-адреноблокаторы. Существует большая доказательная база эффективности периперационного применения бета-адреноблокаторов для снижения риска развития ПОФП [74–76]. Препараты этой группы обладают прямой антиаритмической активностью в отношении клеток миокарда, проводящих импульсы, и классифицируются как антиаритмические средства II класса согласно классификации Вогана–Вильямса. Обоснованием периперационного использования бета-адреноблокаторов служат уменьшение потребности миокарда в кислороде, отрицательные хронотропный и инотропный эффекты, удлинение фазы диастолы и времени перфузии миокарда. Таким образом, путем снижения частоты развития ишемических осложнений во время операции бета-адреноблокаторы способствуют снижению числа побочных эффектов и риска развития ПОФП [77]. Применение препаратов этой группы снижает частоту развития ПОФП у пациентов после АКШ с 40 до 12–16%. В Европейских рекомендациях (2018) периперационное использование бета-адреноблокаторов рекомендуется в качестве препаратов первого ряда у пациентов, перенесших операцию на сердце, в отсутствие противопоказаний [8]. Наибольшая эффективность наблюдается при применении бета-адреноблокаторов до или сразу же после операции и не зависит от вида препарата и его дозы. Однако есть данные о большей эффективности карведилола по сравнению с метопрололом, что объясняется его дополнительными свойствами улучшать перфузию миокарда и ингибировать процессы перекисного окисления липидов, таким образом подавляя окислительный стресс, который играет важную роль в развитии ПОФП [78]. Оптимальная продолжительность терапии бета-адреноблокаторами для профилактики ПОФП является неопределенной и зависит от основного заболевания сердца. У многих пациентов с ИБС, которым требуется проведение кардиохирургического вмешательства, имеются независимые показания к терапии бета-адреноблокаторами, например, перенесенный ИМ, ХСН или гипертоническая болезнь. В таких случаях препараты этой группы применяются длительно [35]. Проведены ряд исследований, доказывающих, что периперационное профилактическое применение бета-адреноблокаторов приводит к снижению частоты развития ССО, уменьшает длительность пребывания в стационаре, снижает риск смерти в стационаре у пациентов с высоким индексом сердечного риска, который основан на анамнезе ИБС, цереброваскулярных заболеваний, ПН, СД, или у па-

циентов, перенесших операцию высокого риска [79, 80]. Однако профилактическое назначение бета-адреноблокаторов следует использовать с осторожностью в связи с риском развития побочных эффектов. В крупном РКИ у более чем 8 000 пациентов, перенесших некардиологическую операцию, при применении метопролола с фиксированной высокой дозой (начиная со дня операции) продемонстрировано, что периперационное лечение бета-адреноблокаторами снижает частоту развития ССО, но увеличивает общую смертность и частоту возникновения инсульта, возможно, в результате развития артериальной гипотензии, вызванной бета-адреноблокаторами [81]. Кроме того, мета-анализ результатов 33 РКИ показал, что лечение бета-адреноблокаторами приводило к снижению частоты развития нефатального ИМ и ишемии миокарда, но сопровождалось увеличением частоты развития нефатального инсульта, брадикардии, артериальной гипотензии или гемодинамической нестабильности в послеоперационном периоде [82].

Отдельным пунктом в профилактике ПОФП является применение соталола. По данным мета-анализа исследований, в которых изучался соталола для профилактики ПОФП после АКШ, частота развития ПОФП при применении соталола составляет 22,5%, тогда как в группе плацебо – 41,5%, а при сравнении соталола с другими бета-адреноблокаторами – 14 и 23% соответственно [83]. В еще одном мета-анализе, включавшем 5 исследований, J. Somberg и J. Molnar [84] в периперационном периоде АКШ сравнивали влияние соталола и амиодарона. Оба препарата показали высокую эффективность в профилактике ПОФП. Тем не менее, назначать соталола следует с осторожностью, учитывая высокий риск развития побочных эффектов, в частности брадикардии, артериальной гипотензии и желудочковых аритмий [84, 85].

К настоящему времени уже хорошо известен новый короткодействующий бета-адреноблокатор с высокой селективностью ландиолола, показавший многообещающие результаты. Препарат оказывает выраженный отрицательный хронотропный эффект, более слабый отрицательный инотропный эффект и менее выраженное гипотензивное действие, чем эсмолола, что хорошо для контроля АД у пациентов с дисфункцией сердца или после кардиохирургических операций [86]. По результатам нескольких мета-анализов были сделаны выводы, что ландиолола снижает риск развития ПОФП в 2,8 раза. Препарат позволяет контролировать ритм сердца, быстро снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) с минимальным воздействием на уровень АД, уменьшает частоту ПОФП без увеличения частоты развития осложнений, что де-

лает ландиолол перспективным препаратом для использования в кардиохирургии [86, 87]. Ландиолол в течение длительного времени использовался в Японии для профилактики ПОФП, в настоящее время доступен и одобрен в Европе, однако в Российской Федерации препарат пока не зарегистрирован.

Амиодарон

Является антиаритмическим препаратом III класса по классификации Вогана–Вильямса и рекомендуется для профилактической терапии при противопоказаниях к приему бета-адреноблокаторов или у пациентов высокого риска развития ПОФП [88, 89]. Проведены исследования, которые продемонстрировали, что прием амиодарона в периоперационном периоде АКШ значительно снижает частоту развития ПОФП по сравнению с плацебо [90]. В исследовании PARABEAR, включавшем 601 пациента, было показано значительное снижение ПОФП после операции АКШ (22% против 46% в группе плацебо) [91]. Мета-анализ исследований, включавший 3950 пациентов, показал, что как пероральное, так и внутривенное введение, а также пред- и послеоперационное применение амиодарона было эффективным в профилактике ПОФП при кардиохирургических вмешательствах [92]. Несмотря на то что амиодарон превосходит плацебо в снижении риска ПОФП, не было установлено его большей эффективности в профилактике ПОФП при сравнении с другими антиаритмическими препаратами, такими как бета-адреноблокаторы [93]. Амиодарон также рекомендуется в качестве препарата первого ряда у пациентов с ХСН, в тех случаях, когда бета-адреноблокаторы не могут применяться у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией миокарда [77]. Амиодарон дает значительные внекардиальные (легочная, почечная, зрительная и тиреоидная токсичность) и кардиальные побочные эффекты, включая брадикардию и удлинение интервала QT на ЭКГ, поэтому следует соблюдать осторожность в его использовании, а также учитывать потенциальные взаимодействия с другими лекарственными препаратами [74].

Как продемонстрировано в исследовании A. Alqatani [94], короткий периоперационный курс приема амиодарона в сочетании с бета-адреноблокатором оказался многообещающим подходом к профилактике ФП после АКШ. Такая комбинированная терапия привела к снижению риска развития ПОФП на 50%, однако возрастал риск развития побочных эффектов. Амиодарон также приводит к снижению риска возникновения желудочковых тахикардий, инсульта, уменьшению длительности пребывания в стационаре.

Поэтому автор данного исследования пришел к выводу, что в отсутствие противопоказаний профилактический прием амиодарона может быть рекомендован в качестве общепринятой терапии для пациентов с высоким риском, перенесших операцию на сердце [94].

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

НБKK, такие как диалтиазем и верапамил, являются антиаритмическими средствами IV класса и также могут использоваться в профилактике ПОФП после АКШ. Следует отметить, что в литературе много противоречивых данных об эффективности НБKK в профилактических целях. Так, мета-анализ 41 исследования, включавший 3327 пациентов, показал, что НБKK значительно уменьшают риск развития ИМ, ишемии миокарда и ФП. Однако результаты других мета-анализов не выявили значительного снижения частоты развития ФП после операции АКШ при приеме НБKK [77].

Статины

Согласно результатам ряда исследований, применение статинов перед кардиохирургическими вмешательствами приводит к уменьшению частоты развития ПОФП [95, 96]. Прием препаратов данной группы даже в течение непродолжительного времени значительно снижает частоту развития ПОФП после АКШ. Это было продемонстрировано в исследовании, включавшем 206 пациентов. В группе пациентов, принимавших статины в течение 3 сут до оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде, ПОФП развилась в 6,5% случаев, тогда как в группе пациентов, не принимавших статины, – в 26%. Данный эффект объясняется противовоспалительным действием статинов, которые снижают выраженность системного воспаления [97]. Кроме того, положительное влияние статинов на снижение риска развития ПОФП может быть обусловлено их антиоксидантными и антиаритмическими свойствами, изменением проводимости ионных каналов, участием в регуляции структурного и электрического ремоделирования камер сердца, улучшением липидного обмена. По данным мета-анализа 15 РКИ с участием 2292 пациентов, не принимавших ранее статины и подвергшихся кардиальной и некардиальной хирургии, сообщалось о снижении риска развития ПОФП при периоперационном применении статинов и снижении риска развития ИМ [98]. В исследовании ARMYDA-3, включавшем 200 пациентов, не принимавших статины, было продемонстрировано, что прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут по сравнению с плацебо значительно умень-

шал риск развития ПОФП (35 и 57% соответственно; $p=0,003$) и длительность пребывания в стационаре ($6,3 \pm 1,2$ дня против $6,9 \pm 1,4$ дня; $p=0,001$) [99]. В проспективном РКИ по оценке влияния аторвастатина на риск развития аритмий после операции на сердце показано, что применение аторвастатина в дозе 40 мг/сут до плановой операции АКШ с использованием ИК и продолжение терапии в послеоперационном периоде уменьшили риск возникновения ПОФП на 61% [94]. В другом исследовании R. D. Sanders и соавт. [100] показали, что более высокие дозы статинов приводили к большему эффекту в профилактике ПОФП по сравнению с более низкими дозами. Однако A. Putzu и соавт. [101] в своем мета-анализе не выявили различий по частоте развития ПОФП у пациентов, принимающих статины, по сравнению с плацебо (25,1 и 23,6% соответственно; $p=0,40$). В настоящее время применение статинов с целью профилактики ПОФП остается спорным вопросом, но большинство пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям, уже принимают данные препараты по другим показаниям [22].

Глюкокортикостероиды

Клинические исследования показали, что противовоспалительная терапия снижает частоту развития ПОФП после операции на сердце [102]. Согласно результатам исследования W. L. Baker и соавт. [103], ГКС снижают заболеваемость ПОФП после кардиохирургических вмешательств на 45%, а также уменьшают продолжительность пребывания пациентов в стационаре на 1,6 дня. Эффективность однократного интраоперационного введения дексаметазона в дозе 1 мг/кг массы тела оценивалась в многоцентровом исследовании J. M. Dieleman. [104], включавшем 4 494 пациента. На основании полученных данных авторы сделали выводы, что применение однократной дозы дексаметазона по сравнению с плацебо не сопровождалось снижением частоты развития клинически значимых осложнений, в том числе ПОФП, после операции АКШ. Результаты недавнего мета-анализа N. Dvirnik и соавт. [105], включавшего 56 РКИ, показали, что применение ГКС приводило к снижению риска развития ПОФП после АКШ по сравнению с плацебо (25,7 и 28,3% соответственно; $p=0,005$). Однако авторы сообщили, что данные результаты были получены только в небольших исследованиях, при крупных испытаниях положительный эффект применения ГКС не выявлен [105]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов (2019), ГКС имеют класс рекомендаций IIb и редко используются с целью профилактики ПОФП [89].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

В настоящее время активно изучается вопрос о назначении омега-3-ПНЖК для профилактики ПОФП. Известно, что данные препараты обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, и в нескольких исследованиях изучалось антиаритмическое действие омега-3-ПНЖК. В открытом сравнительном исследовании, включавшем 73 пациента, показано снижение относительного риска развития ФП у пациентов, которым проводились внутривенные инфузии эмульсии омегавена в дозе 100 мл/сут однократно в течение первых 5–7 дней после АКШ по сравнению с группой пациентов, не получавших омегавен (9,1 и 32,5% соответственно; $p<0,01$) [106]. В исследовании A. В. Панова и соавт. [107], включавшем 189 пациентов, было продемонстрировано, что назначение омега-3-ПНЖК омакора в дозе 2 г/сут до операции АКШ и в раннем послеоперационном периоде сопровождалось снижением частоты развития ПОФП по сравнению с группой пациентов, не получавших омакор (38 и 18% соответственно; $p<0,05$) и меньшей выраженностью гемодинамических нарушений. В ряде клинических исследований показаны противоречивые результаты влияния омега-3-ПНЖК на частоту развития ПОФП. Так, выполненный B. Zhang и соавт. [108] мета-анализ 8 исследований, включавший 2687 пациентов, показал, что лечение омега-3-ПНЖК в предоперационном периоде не влияет на частоту возникновения ПОФП у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце. Однако H. Wang и соавт. [109] в недавнем мета-анализе 14 РКИ, включавшем 3 570 пациентов, продемонстрировали значительное снижение риска развития ПОФП после АКШ ($p=0,03$).

Лечение ПОФП

В настоящее время рекомендован комплексный подход к лечению пациентов с ФП, включающий оценку выраженности клинических симптомов, влияния аритмии на гемодинамические показатели, оценку риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) для выбора оптимальной тактики ведения пациентов. Основой лечения при ФП являются антикоагулянтная терапия для профилактики ТЭО и различные варианты антиаритмической терапии для восстановления и поддержания синусового ритма и контроля ЧСС. Применение антиаритмических препаратов имеет низкую эффективность и связано с высоким риском побочных явлений, что обуславливает необходимость дальнейших исследований и поиска новых стратегий в лечении аритмий [22].

При назначении антикоагулянтной терапии рекомендованы определение клинических ФР развития ин-

сульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc и оценка риска кровотечений. Ранее было проведено немало исследований, доказавших эффективность применения антагониста витамина К варфарина. В настоящее время высоко эффективными препаратами, рекомендованными для профилактики инсульта при ФП, являются такие пероральные антикоагулянты, как прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [110].

При невыраженной клинической картине и стабильной гемодинамике пациента в 1-е сутки после начала пароксизма ФП возможно медикаментозное восстановление синусового ритма (фармакологическая кардиоверсия), при этом в 50% случаев удается купировать пароксизм. Препаратом выбора для данного метода у пациентов с ИБС и ХСН является амиодарон, а в отсутствие у пациента структурной патологии сердца рекомендовано применение пропafenона, флекаинида и ибутилида. Синхронизированная электрическая кардиоверсия также часто применяется при ФП. Ее эффективность для восстановления ритма сердца составляет 80–94%. Ритм необходимо восстановить в течение 48 ч после начала пароксизма ФП, после этого времени возрастает риск тромбообразования в камерах сердца и появляется высокий риск развития ТЭО. Кроме того, иногда происходит самопроизвольное восстановление синусового ритма в первые часы развития ФП [110].

Для контроля ЧСС при ФП в качестве препаратов первого ряда используются бета-адреноблокаторы, имеющие наибольшую доказательную базу и являющиеся предпочтительными на основании их эффективности и безопасности. НБKK – верапамил или дилтиазем – также обеспечивают приемлемый контроль ЧСС у пациентов с ФП, однако следует учитывать их отрицательный инотропный эффект. Амиодарон может быть использован в качестве средства для контроля ЧСС только как препарат резерва. Неблагоприятные некардиальные эффекты, ассоциированные с приемом амиодарона, делают возможным его назначение только у пациентов с выраженной тахисистолией на фоне комбинированной терапии [89]. Для контроля ЧСС возможно также использование сердечных гликозидов либо их комбинации с бета-адреноблокаторами или НБKK [110].

Поиск оптимальной тактики ведения пациентов с СД после АКШ в настоящее время остается одной из главных проблем. Принципы лечения пациентов с ФП данной категории такие же, как и пациентов без СД, но основой успешного лечения является достижение нормогликемии и агликозурии. Общепринятым считается перевод пациента с СД на инсули-

нотерапию в периоперационном периоде. При этом наиболее эффективна непрерывная внутривенная инфузия инсулина в течение 12–72 ч после операции для поддержания уровня глюкозы крови в пределах 7,8–10,0 ммоль/л, тогда как при подкожных инъекциях сложно добиться целевых уровней глюкозы [57]. В исследовании GLUCO-CABG показано, что поддержание целевых уровней глюкозы (5,5–7,7 ммоль/л) посредством введения инсулина после АКШ не приводило к снижению числа послеоперационных осложнений по сравнению с уровнями глюкозы в диапазоне 7,8–9,2 ммоль/л ($p=0,87$) [111]. В исследовании С.Ю. Бородашкиной и соавт. [112] были выявлены высокие среднесуточные уровни гликемии и высокая вариабельность гликемии в раннем послеоперационном периоде после АКШ у пациентов, которых переводили на инсулинотерапию, по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать пероральные сахароснижающие препараты. Кроме того, у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, отмечено более частое развитие ССО по сравнению с группой пациентов, получавших пероральные сахароснижающие препараты (20 и 8,2% соответственно). Авторы сделали вывод, что продолжение приема пероральных сахароснижающих препаратов в периоперационном периоде АКШ не ухудшает прогноз и является безопасным [112]. Однако на законодательном уровне применение сахароснижающих препаратов при коронарных вмешательствах до сих пор остается на стадии изучения [57]. Единым пунктом во всех рекомендациях по ведению пациентов с СД является предотвращение гипогликемии, так как показано повышение риска развития ССО у пациентов на фоне интенсивной инсулинотерапии, сопровождавшейся многократными эпизодами гипогликемии [112].

Заключение

Ишемическая болезнь сердца остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения и общества. Длительное время одним из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца является аортокоронарное шунтирование. Фибрилляция предсердий – наиболее частое нарушение ритма сердца у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования, которое развивается в 20–60% случаев, приводит к увеличению длительности послеоперационного восстановления пациента и стоимости лечения, увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. К настоящему времени известно большое количество факторов риска, исследованы основные патофизиологические механизмы развития послеоперационной фибрилля-

ции предсердий, однако ряд вопросов требует дальнейшего изучения. Основной задачей остается поиск возможностей для снижения риска развития данного осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, разработка эффективной стратегии профилактики.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Источник финансирования отсутствует.

Статья поступила 25.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. - 170 с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
2. Fisenko V.S., Roginko N.I., Korochkin A.V. Achievement of the key performance targets for the reduction of mortality from diseases of the circulatory system in the subjects of the Russian Federation (as a result of monitoring and oversight by Roszdravnadzor). Bulletin of Roszdravnadzor. 2015;5:26–32. [Russian: Фисенко В.С., Рогинко Н.И., Корочкин А.В. Выполнение основных целевых показателей по снижению смертности от болезней системы кровообращения в субъектах Российской Федерации (по результатам контрольно-надзорных мероприятий Росздравнадзора). Вестник Росздравнадзора. 2015;5:26-32]
3. Akchurin R.S., Shiryayev A.A., Vlasova E.E., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M. Surgical treatment of coronary heart disease. Russian Medical Journal. 2014;22(30):2152–7. [Russian: Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Власова Э.Е., Васильев В.П., Галютдинов Д.М. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца. Русский Медицинский Журнал. 2014;22(30):2152-7]
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
5. Favaloro RG. Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion. The Annals of Thoracic Surgery. 1968;5(4):334–9. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)66351-5
6. Bokeria L.A., Avaliani V.M., Merzlyakov V.Yu. Coronary artery bypass grafting on a working heart. - M.: NTSSH im. A.N. Bakuleva RAMS; 2008. - 490 p. [Russian: Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Мерзляков В.Ю. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. - 490 с]. ISBN 978-5-7982-0227-0
7. Osnabrugge RL, Kappetein AP, Head SJ, Kolh P. Doing better in more complex patients: leading the way for QUIP. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016;49(2):397–8. DOI: 10.1093/ejcts/ezv262
8. 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
9. Weedle RC, Costa MD, Veerasingam D, Soo AWS. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications post cardiac surgery. Annals of Translational Medicine. 2019;7(23):778–778. DOI: 10.21037/atm.2019.11.17
10. Zafiraki V.K., Skaletsky K.V., Stavenchuk T.V., Kosmacheva E.D. Perioperative complications of coronary artery bypass grafting with a combination of stable angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2014;3(145):49–53. [Russian: Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д. Периоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования при сочетании стабильной стенокардии напряжения и хронической обструктивной болезни легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;3(145):49-53]
11. Thorén E, Hellgren L, Ståhle E. High incidence of atrial fibrillation after coronary surgery. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2016;22(2):176–80. DOI: 10.1093/icvts/ivv326
12. Filardo G, Damiano RJ, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Heart. 2018;104(12):985–92. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312150
13. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;52(4):665–72. DOI: 10.1093/ejcts/ezx039
14. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowditch ME et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. New England Journal of Medicine. 2016;374(20):1911–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1602002
15. Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Alshibaya M.D., Kakuchaya T.T. Prediction of the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Annals of arrhythmology. 2004;1(1):77–86. [Russian: Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Алшибая М.Д., Какучая Т.Т. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования. Анналы аритмологии. 2004;1(1):77-86]
16. Melby SJ, George JF, Picone DJ, Wallace JP, Davies JE, George DJ et al. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015;149(3):886–92. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.11.032
17. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(8):793–801. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.043
18. Auer J, Weber T, Berent R, Ng C-K, Lamm G, Eber B. Risk Factors of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Journal of Cardiac Surgery. 2005;20(5):425–31. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x
19. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Gafurov F.S. Current State of the Problem in Prevention of Atrial Fibrillation in the Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Surgery. Surgery News. 2018;26(5):605–15. [Russian: Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Гафуров Ф.С. Современное состояние проблемы профилактики фибрилляции предсердий в раннем периоде после операций аортокоронарного шунтирования. Новости хирургии. 2018;26(5):605-15]. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.5.605
20. Hernández-Leiva E, Alvarado P, Dennis RJ. Postoperative Atrial Fibrillation: Evaluation of its Economic Impact on the Costs of Cardiac Surgery. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. 2019;34(2):179–86. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0218
21. Megens MR, Churilov L, Thijs V. New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft and Long-Term Risk of Stroke: A Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2017;6(12):e007558. DOI: 10.1161/JAHA.117.007558
22. Burrage PS, Low YH, Campbell NG, O'Brien B. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. Current Anesthesiology Reports. 2019;9(2):174–93. DOI: 10.1007/s40140-019-00321-4
23. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Boboshko V.A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and methods of prevention. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation.

- 2017;14(1):58–66. [Russian: Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушаев Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(1):58–66]. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66
24. Folla C de O, Melo CC de S, Silva R de CG e, Universidade de São Paulo, Brazil, Universidade de São Paulo, Brazil. Predictive factors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(4):480–5. DOI: 10.1590/s1679-45082016ao3673
25. Melikulov A.Kh., Maglakelidze D.A. Possible mechanisms and strategies for preventing atrial fibrillation after open heart surgery. *Annals of arrhythmology*. 2012;9(1):13–9. [Russian: Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце. Анналы аритмологии. 2012;9(1):13–9]
26. Mathew JP. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720–9. DOI: 10.1001/jama.291.14.1720
27. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial Arrhythmias after Cardiothoracic Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(20):1429–34. DOI: 10.1056/NEJM199705153362006
28. Cerit L, Kemal H, Gulsen K, Ozcem B, Cerit Z, Duygu H. Relationship between Vitamin D and the development of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2017;28(2):104–7. DOI: 10.5830/CVJA-2016-064
29. Ferreira AF, Saraiva FA, Cerqueira RJ, Moreira R, Amorim MJ, Pinho P et al. P1243 Postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1):245. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.P1243
30. Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein H, Roessner A, Huth C et al. Determinants and consequences of atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovascular Research*. 2002;54(2):390–6. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00251-1
31. Jannati M. Atrial Fibrillation Post Coronary Artery Graft Surgery: A Review Of Literature. *International Journal of General Medicine*. 2019;12:415–20. DOI: 10.2147/IJGM.S227761
32. Avdic S, Osmanovic E, Kadric N, Mujanovic E, Ibisevic M, Avdici and. Time of Occurrence and Duration of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Medical Archives*. 2016;70(2):97–100. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.97-100
33. Wang W-H, Hsiao S-H, Lin K-L, Wu C-J, Kang P-L, Chiou K-R. Left Atrial Expansion Index for Predicting Atrial Fibrillation and In-Hospital Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93(3):796–803. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.007
34. Zhou A-G, Wang X-X, Pan D-B, Chen A, Zhang X, Deng H. Pre-operative Antihypertensive Medication in Relation to Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2017;2017:1–12. DOI: 10.1155/2017/1203538
35. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative Arrhythmias after Cardiac Surgery: Incidence, Risk Factors, and Therapeutic Management. *Cardiology Research and Practice*. 2014;2014:615987. DOI: 10.1155/2014/615987
36. Bayrakova Yu.V., Ivanov S.V., Kazachek Ya.V., Bazdyrev E.D., Malysenko E.S., Kurguzova E.M. et al. Risk factors for in-hospital supraventricular rhythm disturbances after coronary bypass surgery. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;104(5):44–7. [Russian: Байракова Ю.В., Иванов С.В., Казачек Я.В., Баздырев Е.Д., Малышенко Е.С., Кургузова Е.М. и др. Факторы риска развития суправентрикулярных нарушений ритма в госпитальном периоде после коронарного шунтирования. Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск). 2011;104(5):44–7]
37. Dublin S. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(21):2322. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2322
38. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Despres J-P, O'Hara G, Champagne J et al. Obesity and Metabolic Syndrome Are Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I213–219. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304
39. Sim MA, Liu W, Chew STH, Ti LK. Wider perioperative glycemic fluctuations increase risk of postoperative atrial fibrillation and ICU length of stay. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0198533. DOI: 10.1371/journal.pone.0198533
40. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;41(1):102–7. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.04.011
41. Kolesnikov V.N., Boeva O.I., Ivanenko A.S., Yagoda A.V. Predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective comparative study. *Medical news of the North Caucasus*. 2014;9(4):320–5. [Russian: Колесников В.Н., Боева О.И., Иваненко А.С., Ягода А.В. Прогнозирование фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда: проспективное сравнительное исследование. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014;9(4):320–5]. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09090
42. Saskin H, Duzyol Ç, Aksoy R, Ozcan KS, Güngör B, İdiz M. Do preoperative C-reactive protein and mean platelet volume levels predict development of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting? *Advances in Interventional Cardiology*. 2016;12(2):156–63. DOI: 10.5114/aic.2016.59366
43. Demir M, Uyan U, Melek M. The Effects of Vitamin D Deficiency on Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(1):98–103. DOI: 10.1177/1076029612453762
44. Zhang Z, Yang Y, Ng CY, Wang D, Wang J, Li G et al. Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation: Vitamin D deficiency and risk of AF. *Clinical Cardiology*. 2016;39(9):537–43. DOI: 10.1002/clc.22563
45. Ozsin KK, Sanrı US, Toktaş F, Kahraman N, Yavuz Ş. Effect of Plasma Level of Vitamin D on Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018;33(3):217–23. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0214
46. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P et al. Off-Pump Techniques Benefit Men and Women and Narrow the Disparity in Mortality After Coronary Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(5):1447–56. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.104
47. Williams JB, Peterson ED, Wojdyla D, Harskamp R, Southerland KW, Ferguson TB et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: Does it predict postoperative mortality or renal failure? *Journal of Critical Care*. 2014;29(6):1006–10. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.05.027
48. Costa MAC da, Lirani W, Wippich AC, Lopes L, Tolentino E de S, Zampar B et al. Comparison of Two Central Venous Pressure Control Strategies to Prevent Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;108(4):297–303. DOI: 10.5935/abc.20170044
49. Bazylev V.V., Nemchenko E.V., Slastin Ya.S., Karnakhin V.A., Pavlov A.A. The relationship between the SYNTAX score and atrial fibrillation in the early postoperative period in patients after isolated coronary artery bypass grafting. *CardioSomatics*. 2018;8(1):5–9. [Russian: Базылев В.В., Немченко Е.В., Сластиин Я.С., Карнахин В.А., Павлов А.А. Взаимосвязь SYNTAX score и фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов после изолированного коронарного шунтирования. CardioSomatika. 2018;8(1):5–9]. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.5-9
50. Todorov H, Janssen I, Honndorf S, Bause D, Gottschalk A, Baasner S et al. Clinical significance and risk factors for new onset and

- recurring atrial fibrillation following cardiac surgery – a retrospective data analysis. *BMC Anesthesiology*. 2017;17(1):163–73. DOI: 10.1186/s12871-017-0455-7
51. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Heart Failure Clinics*. 2016;12(2):299–308. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.08.023
52. Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, Johnson MS, Mitchell T, Barnes S et al. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. *Laboratory Investigation*. 2015;95(2):132–41. DOI: 10.1038/labinvest.2014.144
53. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative Inflammatory Reaction and Atrial Fibrillation: Simple Correlation or Causation? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(1):326–33. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.031
54. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(1):15–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.035
55. Akchurin R.S., Vlasova E.E., Mershin K.V. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(1):14–9. [Russian: Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2012;67(1):14–9]
56. World Health Organization. Global report on diabetes. – Geneva: WHO;2018. – 88 p. ISBN 978-92-4-456525-4
57. 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
58. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen M-H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):2. DOI: 10.1186/s12933-015-0323-z
59. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary Artery Bypass Graft Surgery vs Percutaneous Interventions in Coronary Revascularization: A Systematic Review. *JAMA*. 2013;310(19):2086–95. DOI: 10.1001/jama.2013.281718
60. Renner A, Zittermann A, Aboud A, Pühler T, Hakim-Meibodi K, Quester W et al. Coronary Revascularization in Diabetic Patients: Off-Pump Versus On-Pump Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(2):528–34. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.063
61. Raza S, Sabik JF, Masabni K, Ainkaran P, Lytle BW, Blackstone EH. Surgical revascularization techniques that minimize surgical risk and maximize late survival after coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(4):1257–1266. e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.058
62. Tatsuishi W, Adachi H, Murata M, Tomono J, Okonogi S, Okada S et al. Postoperative Hyperglycemia and Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation Journal*. 2014;79(1):112–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0989
63. Sato H, Hosojima M, Ishikawa T, Aoki K, Okamoto T, Saito A et al. Glucose Variability Based on Continuous Glucose Monitoring Assessment Is Associated with Postoperative Complications after Cardiovascular Surgery. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;23(5):239–47. DOI: 10.5761/atcs.0a.17-00045
64. Bezdenezhnykh N.A., Sumin A.N., Barbarash O.L. Diabetes patient and myocardial revascularization from the evidence guided perspective: cardiologist opinion. Part 1. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(4):105–13. [Russian: Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и ре-васкуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1. Российский кардиологический журнал. 2017;22(4):105–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-105-113
65. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Kuzmina A.A., Gruzdeva O.V. et al. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in pre-diabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):40–8. [Russian: Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):40–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48
66. Ujueta F, Weiss EN, Sedlis SP, Shah B. Glycemic Control in Coronary Revascularization. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2016;18(2):12. DOI: 10.1007/s11936-015-0434-6
67. Gatti G, Dell'Angela L, Maschietto L, Luzzati R, Sinagra G, Pappalardo A. The Impact of Diabetes on Early Outcomes after Routine Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(8):862–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.009
68. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. On the risk of postoperative complications of coronary bypass surgery in patients with type II diabetes. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2012;13(5):59–68. [Russian: Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. К вопросу о риске послеоперационных осложнений коронарного шунтирования у пациентов с СД II типа. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012;13(5):59–68]
69. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Risk factors of major cardiovascular events in long-term period of coronary bypass in patients with ischemic heart disease and 2nd type diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(6):30–7. [Russian: Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2015;20(6):30–7]
70. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(8):1217–22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045
71. Qi W, Zhang N, Korantzopoulos P, Letsas KP, Cheng M, Di F et al. Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0170955. DOI: 10.1371/journal.pone.0170955
72. Surer S, Seren M, Saydam O, Bulut A, Kiziltepe U. The Relationship between HbA1c and Atrial fibrillation After Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery in Diabetic Patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2016;32(1):59–64. DOI: 10.12669/pjms.321.8588
73. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P et al. Increased Glycemic Variability in Patients with Elevated Preoperative HbA1c Predicts Adverse Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118(2):277–87. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000100
74. Alawami M, Chatfield A, Ghashi R, Walker L. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Prevention and management: The Australasian experience. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2018;30(1):40–6. DOI: 10.1016/j.jsha.2017.03.008

75. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609–78. DOI: 10.1093/eurpace/eww295
76. Thein PM, White K, Banker K, Lunny C, Mirzaee S, Nasis A. Preoperative Use of Oral Beta-Adrenergic Blocking Agents and the Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(3):310–21. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.08.026
77. Turagam MK, Downey FX, Kress DC, Sra J, Tajik AJ, Jhagir A. Pharmacological strategies for prevention of postoperative atrial fibrillation. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(2):233–50. DOI: 10.1586/17512433.2015.1018182
78. Wang H-S, Wang Z-W, Yin Z-T. Carvedilol for Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94005. DOI: 10.1371/journal.pone.0094005
79. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2006;27(23):2846–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272
80. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative Beta-Blocker Therapy and Mortality after Major Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(4):349–61. DOI: 10.1056/NEJMoa041895
81. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;371(9627):1839–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7
82. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(24):2215–45. DOI: 10.1161/CIR.000000000000105
83. Kerin NZ, Jacob S. The Efficacy of Sotalol in Preventing Postoperative Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(9):875.e1–875.e9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.025
84. Somberg J, Molnar J. Sotalol versus Amiodarone in Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;8(5):1359. DOI: 10.4022/jafib.1359
85. Gorenk B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19(2):190–225. DOI: 10.1093/eurpace/eww242
86. Balik M, Sander M, Trimmel H, Heinz G. Landiolol for managing post-operative atrial fibrillation. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(Suppl A):A10–4. DOI: 10.1093/eurheartj/sux036
87. Fellahi J-L, Heringlake M, Knotzer J, Fornier W, Cazenave L, Guarracino F. Landiolol for managing atrial fibrillation in post-cardiac surgery. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(Suppl A):A4–9. DOI: 10.1093/eurheartj/sux038
88. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(3):e153–93. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.036
89. Muehlschlegel JD, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang C-C, Xu X et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;128(1):33–42. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003865
90. Mehaffey JH, Hawkins RB, Byler M, Smith J, Kern JA, Kron I et al. Amiodarone Protocol Provides Cost-Effective Reduction in Postoperative Atrial Fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(6):1697–702. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2017.12.029
91. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias That Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(24):3093. DOI: 10.1001/jama.294.24.3093
92. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikar S. Timing and Route of Amiodarone for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Network Regression Meta-analysis. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013;36(8):1017–23. DOI: 10.1111/pace.12140
93. Onk OA, Erkut B. Is the Preoperative Administration of Amiodarone or Metoprolol More Effective in Reducing Atrial Fibrillation: After Coronary Bypass Surgery? *Medicine*. 2015;94(41):e1576. DOI: 10.1097/MD.0000000000001576
94. Alqahtani Awad AR. Atrial fibrillation post cardiac surgery trends toward management. *Heart Views*. 2010;11(2):57–63. DOI: 10.4103/1995-705X.73212
95. Zheng H, Xue S, Hu Z-L, Shan J-G, Yang W-G. The Use of Statins to Prevent Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-analysis of 12 Studies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64(3):285–92. DOI: 10.1097/FJC.000000000000102
96. Rezaei Y, Gholami-Fesharaki M, Dehghani MR, Arya A, Haghjoo M, Arjmand N. Statin Antiarrhythmic Effect on Atrial Fibrillation in Statin-Naive Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2016;21(2):167–76. DOI: 10.1177/1074248415602557
97. Bokeriya O.L., Akhobekov A.A., Shvarts V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Grafting. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):273–8. [Russian: Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2015;70(3):273-8]. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322
98. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB et al. Effect of Perioperative Statins on Death, Myocardial Infarction, Atrial Fibrillation, and Length of Stay: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Surgery*. 2012;147(2):181–9. DOI: 10.1001/archsurg.2011.897
99. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation*. 2006;114(14):1455–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763
100. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;7:CD009971. DOI: 10.1002/14651858.CD009971.pub2
101. Putzu A, Capelli B, Belletti A, Cassina T, Ferrari E, Gallo M et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2016;20(1):395. DOI: 10.1186/s13054-016-1560-6

102. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano RJ. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(6):1357–65. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.051
103. Baker WL, White CM, Kluger J, Denowitz A, Konecny CP, Coleman CI. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. *Heart Rhythm*. 2007;4(4):461–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.11.026
104. Dieleman JM. Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;308(17):1761–7. DOI: 10.1001/jama.2012.14144
105. Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(4):657–67. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.025
106. Boeva O.I., Kolesnikov V.N., Ivanenko A.S., Krasnov A.Yu., Bulgakova N.E., Shcheglova E.V. New opportunities for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;5:134. [Russian: Боева О.И., Колесников В.Н., Иваненко А.С., Краснов А.Ю., Булгакова Н.Е., Щеглова Е.В. Новые возможности профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:134]. DOI: 10.17513/spno.128-21966
107. Panov A.V., Tatarskiy B.A., Gordeev M.L., Nilk R.Ya. Omega-3 polyunsaturated fatty acids In atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(3):26–32. [Russian: Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;4(3):26-32]
108. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiology*. 2014;63(1):53–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.06.014
109. Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;51(2):105–15. DOI: 10.1007/s10840-018-0315-5
110. 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
111. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1665–72. DOI: 10.2337/dc15-0303
112. Borodashkina S.Yu., Podkamenny V.A., Protasov K.V. Cardiovascular complications and the state of carbohydrate metabolism during coronary artery bypass grafting on a “working heart” depending on the regimen of hypoglycemic therapy in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(2):19–24. [Russian: Бородашкина С.Ю., Подкаменный В.А., Протасов К.В. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на «работающем сердце» в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(2):19-24]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-19-24

Чумакова О. С.^{1,2}, Мирзоев Э. Э.², Пимонов С. П.²,
Ушакова К. В.², Волошина Н. М.², Архипкина Т. С.², Бакланова Т. Н.²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17 ДЗМ» г. Москвы, Россия

ЛЕВОЕ ЧЕТЫРЕХПРЕДСЕРДНОЕ СЕРДЦЕ. ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Левое трехпредсердное сердце (ЛТС) – редкая врожденная аномалия, при которой левое предсердие (ЛП) разделено дополнительной мембраной на две камеры. В статье впервые описывается клинический случай врожденного порока сердца с четырьмя предсердными камерами. Мужчина, 41 год, был госпитализирован в связи с впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий. На трансторакальной эхокардиограмме (ЭхоКГ) ЛП значительно увеличено и разделено мембраной на две равные сообщающиеся части. Дообследование с помощью контрастной ЭхоКГ и компьютерной томографии выявило две мембраны, разделяющие ЛП на три камеры. Прогноз больного благоприятный, так как у него отсутствуют другие аномалии развития сердца и трансмембранный градиент давления (ГД) в ЛП небольшой. Приводятся данные литературы о частоте порока и прогнозе больных с ЛТС.

Ключевые слова	Четырехпредсердное сердце; трехпредсердное сердце; cor triatriatum sinister; врожденный порок сердца; фибрилляция предсердий
Для цитирования	Chumakova O.S., Mirzoev E.E., Pimonov S.P., Ushakova K.V., Voloshina N.M., Arkhipkina T.S. et al. Left fouratrial heart. First clinical case. Kardiologiia. 2020;60(9):149–152. [Russian: Чумакова О. С., Мирзоев Э. Э., Пимонов С. П., Ушакова К. В., Волошина Н. М., Архипкина Т. С. и др. Левое четырехпредсердное сердце. Первый клинический случай. Кардиология. 2020;60 (9):149–152].
Автор для переписки	Чумакова Ольга Сергеевна. E-mail: chumakovaolga@bk.ru

Введение

Левое трехпредсердное сердце (ЛТС) (или cor triatriatum sinister) – редкая врожденная аномалия (0,4% всех случаев врожденных пороков сердца [1]), при которой левое предсердие (ЛП) разделено дополнительной мембраной на две камеры: верхне-заднюю, или проксимальную, в которую впадают легочные вены (ЛВ), и нижне-переднюю, или дистальную, которая сообщается с левым ушком и митральным клапаном. ЛТС встречается в виде изолированного порока или в сочетании с другими дефектами, чаще с аномальным дренажем ЛВ и дефектом межпредсердной перегородки (МПП). Гемодинамические изменения и клинические признаки ЛТС подобны тем, которые развиваются при митральном стенозе. Внутривенный трансмембранный градиент давления (ГД) зависит от величины и количества отверстий в дополнительной мембране. Чем больше отверстие и, соответственно, ниже внутривенный ГД, тем более благоприятный прогноз. Гистологически мембрана представляет собой тонкий слой миокарда, покрытый с обеих сторон утолщенным эндокардом [2]. Какие именно «помехи» в эмбриогенезе приводят к развитию данного порока, остается неясным. Существуют теории об аномальном встраивании ЛВ в ЛП и альтернативном избыточном росте первичной МПП [3].

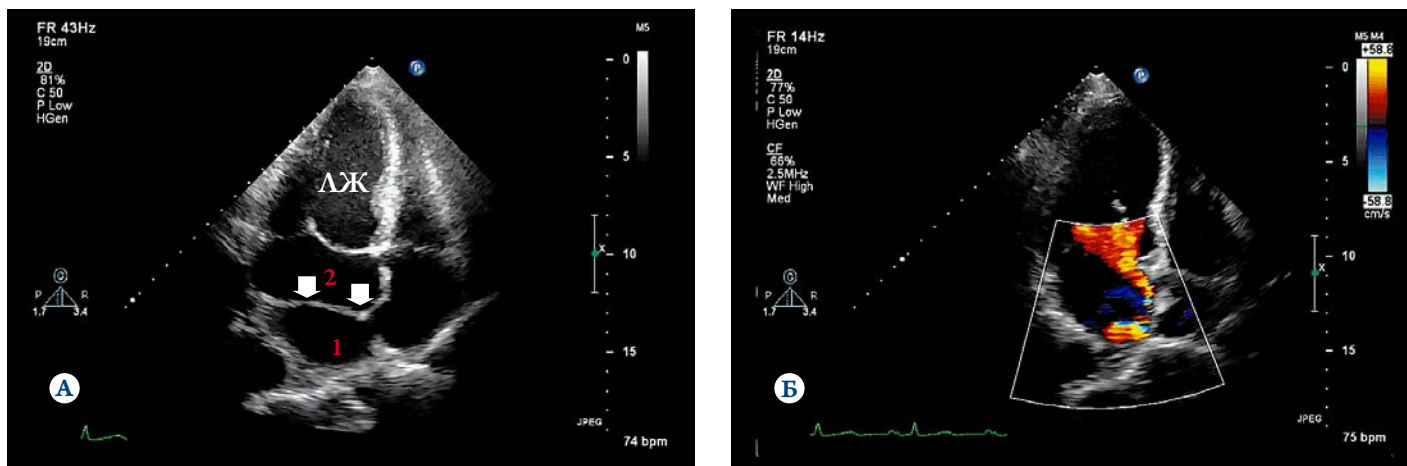
Клинический случай

Мужчина в возрасте 41 года был госпитализирован в связи с впервые возникшим пароксизмом фибрилляции

предсердий (ФП). Ранее жалоб и кардиального анамнеза не имел. В течение трех недель до госпитализации злоупотреблял алкоголем. При поступлении частота сердечных сокращений (ЧСС) была 136 в минуту, артериальное давление (АД) – 150/100 мм рт.ст. После урежения ЧСС определялся мягкий мезодиастолический шум на верхушке. На рентгенограмме органов грудной клетки патологии не обнаружено. На трансторакальной эхокардиограмме (ЭхоКГ) выявлено значительное увеличение ЛП (108 мл) и разделение его поперечной мембраной на две камеры. При цветовом доплеровском картировании визуализирован турбулентный поток через дополнительную мембрану (рис. 1).

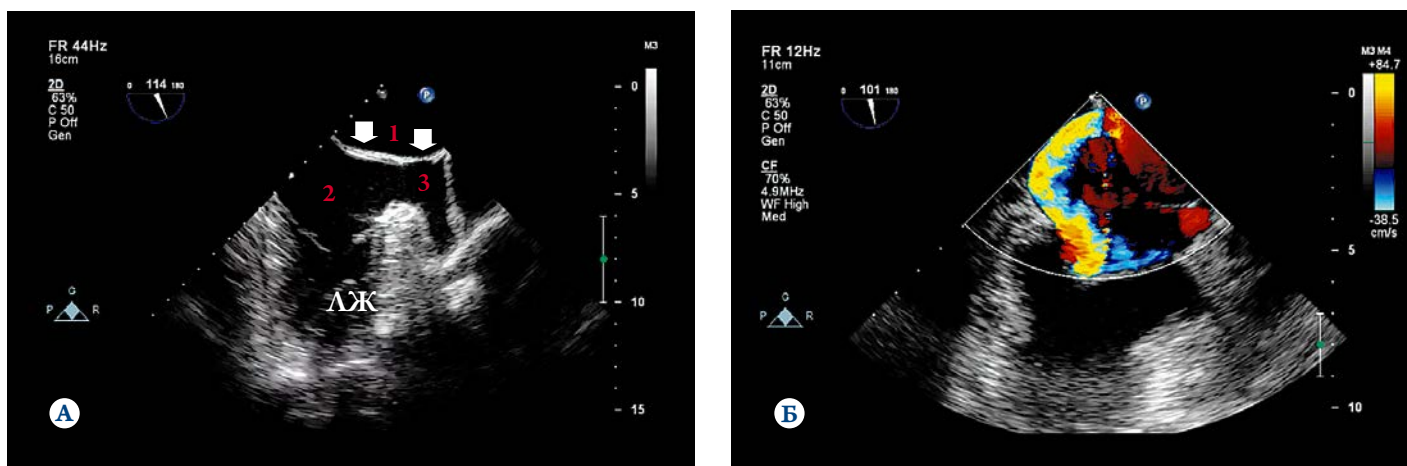
В дальнейшем АД находилось в пределах нормальных значений без гипотензивной терапии. При лабораторном обследовании признаков системного воспаления, электролитных нарушений, дисфункции щитовидной железы не выявлено. Синусовый ритм восстановлен при помощи внутривенной инфузии амиодарона. На электрокардиограмме покоя выявлен недостаточный прирост зубца R в правых грудных отведениях ($RV_1 = RV_2 = RV_3 = 1$ мм), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки правого предсердия (ПП). При доплеровском исследовании на повторной трансторакальной ЭхоКГ поток через дополнительную мембрану имел невысокие пиковый и средний ГД – 13 и 5 мм рт.ст. соответственно, митральная недостаточность была умеренной степени, систолическое давление в легочной артерии составляло 25 мм рт.ст.

Рисунок 1. Трансторакальная ЭхоКГ, верхушечная четырехкамерная позиция



А. Значительное расширение ЛП, разделение его дополнительной мембраной (стрелки) на две камеры – проксимальную (1) и дистальную (2); Б. Цветовой доплер демонстрирует поток через отверстие в мембране.

Рисунок 2. Трансэзофагальная ЭхоКГ



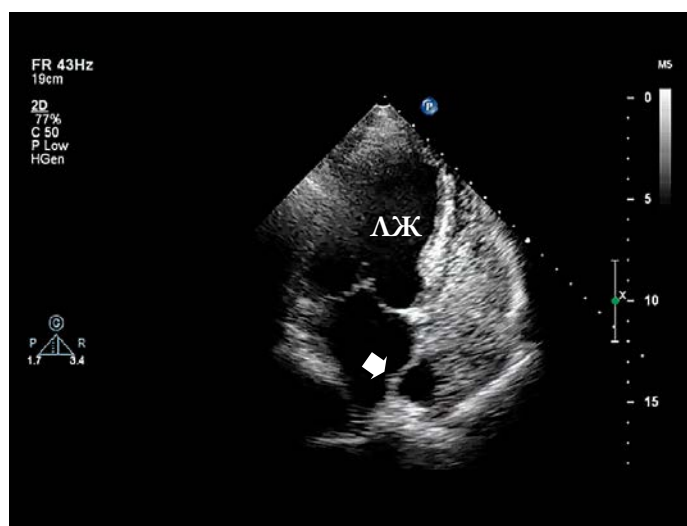
А. Визуализированы дистальная (2) и проксимальная (1) камеры ЛП, разделенные дополнительной мембраной (стрелки). Ушко ЛП (3) сообщается с дистальной камерой ЛП; Б. Турбулентный поток через отверстие в дополнительной мембране.

При трансэзофагальной ЭхоКГ визуализировано сообщение ушка ЛП с дистальной камерой ЛП (рис. 2). Оценка ЛВ была затруднена.

После контрастирования перекисью водорода правых камер сердца в проекции верхней части ППП в зоне, прилежащей к МПП, отчетливо визуализировалась дополнительная неконтрастируемая полость, что позволило заподозрить наличие третьей камеры в ЛП (рис. 3).

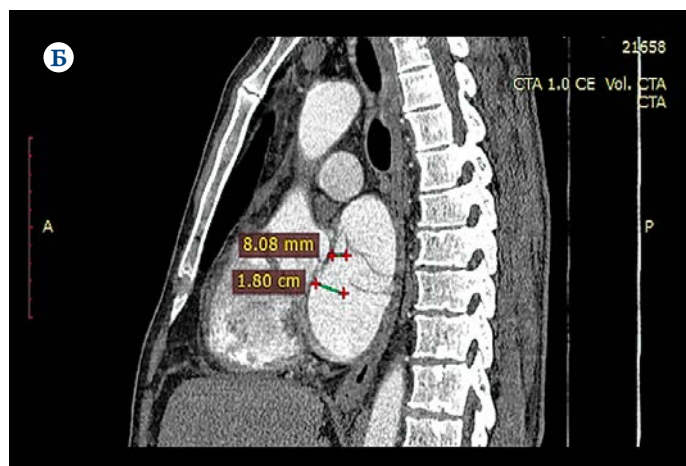
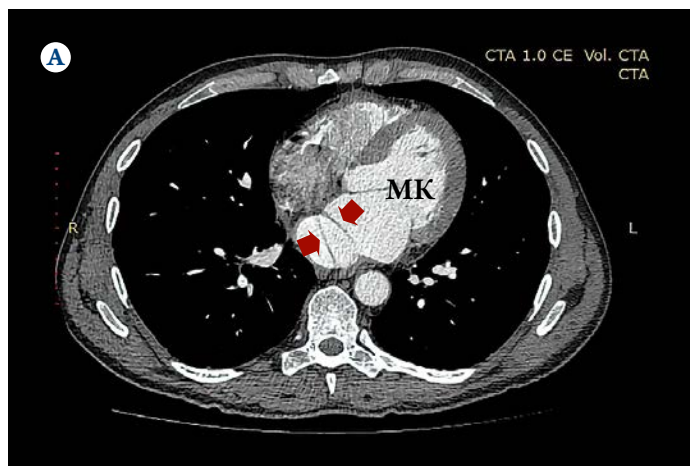
На компьютерной томографии с контрастным усилением в ЛП выявлены не одна, а две дополнительные мембраны, разделяющие предсердие на три камеры. Обе мембраны исходят из области ostium secundum первичной МПП. В обеих мембранах визуализированы отверстия диаметром 0,8 и 1,8 см, располагающиеся одно над другим ближе к МПП. Все ЛВ впадали в проксимальную камеру. Патологических сбросов через МПП и других аномалий не выявлено (рис. 4).

Рисунок 3. Контрастная ЭхоКГ



В верхушечной четырехкамерной позиции небольшая неконтрастируемая полость в проекции верхней части ППП.

Рисунок 4. Компьютерная томография сердца



А. Визуализируются две мембраны (стрелки) над митральным клапаном (МК), разделяющие ЛП на три камеры;
Б. Отверстия в верхней и нижней мембранах.

Таким образом, выявлен редкий врожденный порок с тремя камерами в ЛП, что охарактеризовано как четырехпредсердное сердце (рис. 5). Ранее такой порок в международной литературе не описывался.

Обсуждение

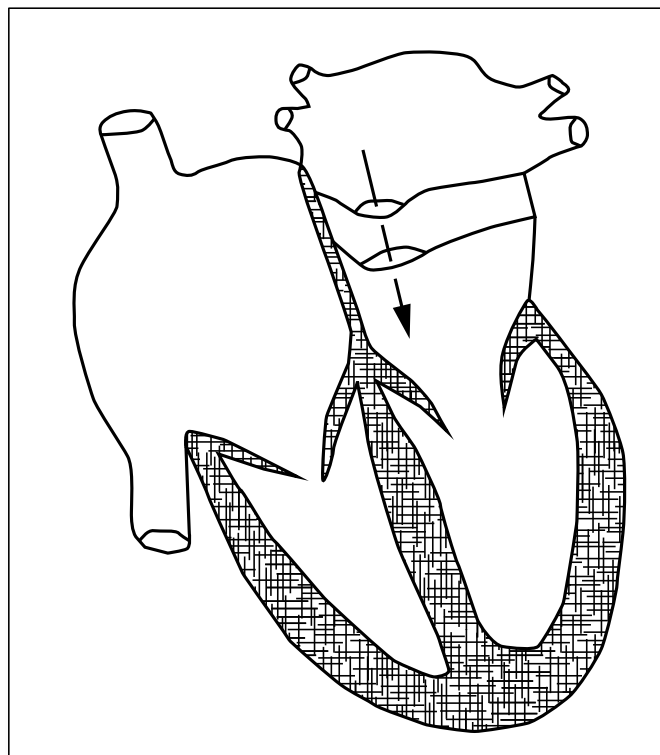
Известно, что частота ЛТС несколько выше среди мужчин (56% против 44%) [1]. В большинстве случаев ЛТС диагностируется у новорожденных или в раннем детском возрасте и сочетается с другими аномалиями развития сердца [4]. Длительное бессимптомное существование порока у взрослых встречается редко и чаще представляет собой изолированную форму ЛТС с небольшим внутрисердечным ГД, как в случае с нашим больным.

Диагноз ЛТС устанавливается при проведении ЭхоКГ. Для уточнения количества и размера отверстий в дополнительной мембране, а также наличия других дефектов часто требуется применение других методов визуализации. В нашем случае проведение контрастной ЭхоКГ, а затем компьютерной томографии позволило выявить вторую дополнительную мембрану и, таким образом, диагностировать четырехпредсердное сердце.

Возраст постановки диагноза изолированного ЛТС зависит от размера отверстия (-ий) в дополнительной мембране и, соответственно, внутрисердечного трансмембранного ГД. У нашего больного отверстия в обеих мембранах оказались достаточно большими, средний ГД в ЛП не превышал 5 мм рт. ст., что сопоставимо с параметрами митрального стеноза легкой степени.

В среднем у каждого третьего больного с ЛТС развивается ФП, причем чаще это случается у тех, у кого ЛТС диагностируется в более старшем возрасте. Так, ретроспективный анализ достаточно большого числа

Рисунок 5. Схема четырехпредсердного сердца с тремя камерами в ЛП



больных с ЛТС (n=57), диагностированного в возрасте от 6 до 62 лет, показал, что медиана возраста больных с и без ФП составила 58 и 26 лет соответственно. Кроме того, в данном исследовании среди больных с ЛТС и ФП только у одного пациента средний трансмембранный ГД был выше 5 мм рт. ст. и только шесть имели другие пороки развития. Был сделан вывод, что в большинстве случаев ФП при ЛТС развивается вследствие приобретаемых возраст-ассоциированных заболеваний [1]. У нашего больного длительное употребление алкоголя можно рассма-

тривать в качестве альтернативной пороку причины возникновения ФП.

Лечение при ЛТС хирургическое. Однако при небольшом трансмембранном ГД и отсутствии других аномалий развития пациенты наблюдаются консервативно долгие годы [1]. Мы рекомендовали больному прием пероральной антикоагулянтной терапии, наблюдение у кардиолога и проведение ЭхоКГ через 6 месяцев.

Заключение

Нами впервые описан случай четырехпредсердного сердца, диагностированного у молодого мужчины в возрасте 41 года, госпитализированного с впервые возник-

шим пароксизмом ФП. Несмотря на наличие двух мембран в полости ЛП, трансмембранный внутрипредсердный ГД у больного оказался низким, отсутствовали другие аномалии развития сердца, а нарушения ритма вполне вероятно могли быть спровоцированы приемом алкоголя. Таким образом, на основании имеющихся в литературе данных, прогноз у больного благоприятный, хирургической коррекции в настоящее время не требуется.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.05.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fuchs MM, Connolly HM, Said SM, Egbe AC. Outcomes in patients with cor triatriatum sinister. *Congenital Heart Disease*. 2018;13(4):628–32. DOI: 10.1111/chd.12624
2. Niwayama G. Cor triatriatum. *American Heart Journal*. 1960;59:291–317. DOI: 10.1016/0002-8703(60)90287-8
3. Nassar PN, Hamdan RH. Cor Triatriatum Sinistrum: Classification and Imaging Modalities. *The European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2011;1(3):84–7. DOI: 10.5083/ejcm.20424884.21
4. Rozema TK, Arruda J, Snyder CS. Cor Triatriatum: A Tale of Two Membranes. *CASE*. 2019;3(1):25–7. DOI: 10.1016/j.case.2018.08.003



*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), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), flm-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 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗНС). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, 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 печеночных 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 ИТЭ 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 сыровоточного 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