

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

11'2020

Том 60

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО
ПРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО
СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО
ЛЕЧЕНИЮ COVID-19:
БРОМГЕКСИН И СПИРОНОЛАКТОН
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ, ТРЕБУЮЩЕЙ
ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (БИСКВИТ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕГИСТР
«АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2
(АКТИВ SARS-COV-2)»

КАК ОЦЕНИВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С COVID-19? ШКАЛА ОЦЕНКИ
КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ (ШОКС-КОВИД)

ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15
У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОЙ СТАДИИ ИМ

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ ПОТОКОВ
И ГРАДИЕНТОВ ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГКМП

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ
РЕЗИДУАЛЬНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА
В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ
НЕЙРЕГУЛИН-1 И ХСНсФВ



**ТЕРАПИЯ ЮПЕРИО®:
+10%* В ГОД –
ВОЗМОЖНОСТИ РОСТА
ФРАКЦИИ ВЫБРОСА**

**ЮПЕРИО® – ОСНОВА ЖИЗНЕСПАСЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С ХСН С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ^{3,4}**

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532

[illegible]

*увеличение ФВ с 27% до 37,5% ($p<0,0001$) за год терапии Клего®

Ссылки: 1. Pandey A et al. Canadian Journal of Cardiology, doi:10.1016/j.cjcc.2017.07.315; Одноцентровое исследование у пациентов с СНФВ; продолжительность наблюдения 52 недели, $n=794$. 2. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МР ПО <http://rosminizdrav.ru/nif/recomend/134>. 4. McMurray J.J.V et al. NEJM, 2014; 371:993-1004; PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНФВ; медиана наблюдения 27 месяцев; $n=8442$

Сокращения: ФВ – ударная сила; сердечная недостаточность: ФВ – фракция выброса

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

11'2020

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)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галивич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	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)
		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 18.11.2020. Тираж 17 500 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

- Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиронолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)
Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Середенина Е.М., Потапенко А.В., Агапов М.А., Асратян Д.А., Дячук Л.И., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Синицин В.Е., Пахомов П.В., Буланова М.М., Фукс А.А., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.А., Камалов А.А. 4
- Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19
Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.А., Марапов Д.И., Ключников И.В., Антонова Д.Е., Дибин Д.А. 16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»
Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. 30
- Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД)
Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.А., Мареев Ю.В. 35
- Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда
Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балева Л.В., Галева З.М. 42
- Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии
Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Гадаев И.Ю. 49
- Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца
Минасян А.А., Соболева Г.Н., Гаман С.А., Шария М.А., Терновой С.К., Карпов Ю.А. 57
- Эхокардиография в оценке внутривентрикулярных потоков и градиентов давления при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии
Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Ван Е.Ю., Гаврилов А.В. 66
- Факторы, связанные с увеличением пространственного и фронтального углов QRS-T у больных инфарктом миокарда нижней локализации
Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Меркулова И.Н., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Сухинина Т.С., Барышева Н.А., Староверов И.И. 76

Ранние предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда Олейников В. Э., Душина Е. В., Голубева А. В., Барменкова Ю. А.	84
---	----

Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий Чашкина М. И., Андреев Д. А., Козловская Н. Л., Салпагарова З. К., Суворов А. Ю., Сучкова С. А., Быкова А. А., Сыркин А. Л.	94
--	----

ОБЗОРЫ

Эффективность и безопасность сочетанного применения ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильным течением стенокардии: результаты систематического обзора Гиляревский С. Р., Ланцова Е. В., Акимов А. В.	101
---	-----

Новые возможности снижения резидуального риска у больных ишемической болезнью сердца Берштейн Л. Л.	110
---	-----

Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Бланкова З. Н., Борисов А. А., Агеев Ф. Т.	117
--	-----

Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса Щендрыгина А. А., Жбанов К. А., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Бытдаева А. Х., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Суворов А. Ю., Зекцер В. Ю., Мнацаканян М. Г., Ляпидевская О. В., Старостина Е. С., Найманн Ю. И., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.	128
---	-----

Клиническая картина стрессорной кардиомиопатии (синдром такотсубо) и проблема дифференциальной диагностики с острым инфарктом миокарда Прокудина Е. С., Курбатов Б. К., Маслов Л. Н.	137
--	-----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Хирургическое лечение разрыва передней стенки левого желудочка в области верхушки с формированием ложной аневризмы в острую стадию инфаркта миокарда Федоров С. А., Кордатов П. Н., Анцыгина Л. Н., Петренко В. Г., Есин С. Г., Целоусова Л. М., Крылов А. В., Усачев Д. В.	148
---	-----

Мареев В.Ю.^{1,2}, Орлова Я.А.^{1,2}, Плисюк А.Г.^{1,2}, Павликова Е.П.^{1,2}, Мацкеплишвили С.Т.¹, Акопян Ж.А.^{1,2}, Середенина Е.М.^{1,2}, Потапенко А.В.^{1,2}, Агапов М.А.^{1,2}, Асратян Д.А.¹, Дячук Л.И.^{1,2}, Самоходская Л.М.^{1,2}, Мершина Е.А.^{1,2}, Синицин В.Е.^{1,2}, Пахомов П.В.², Буланова М.М.², Фукс А.А.², Мареев Ю.В.^{3,4}, Беграмбекова Ю.Л.^{1,2}, 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): БРОМГЕКСИН И СПИРОНОЛАКТОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ТРЕБУЮЩЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (БИСКВИТ)

Цель	Оценка эффективности и безопасности комбинации бромгексина в дозе 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактона 50 мг в сутки при начальных стадиях COVID-19.
Материал и методы	В открытом проспективном сравнительном исследовании приняли участие 103 пациента (33 в группе лечения бромгексином и спиронолактоном и 70 в группе контроля). Все пациенты имели подтвержденную новую коронавирусную инфекцию 2019 года (COVID-19) на основании положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или типичной картины вирусной пневмонии при мультиспиральной компьютерной томографии. Тяжесть поражения легких ограничивалась I–II стадиями, уровень С-реактивного белка (СРБ) не должен был превышать 60 мг/дл и SO ₂ на воздухе в пределах 92–98%. Длительность лечения – 10 суток.
Результаты	Снижение баллов по шкале ШОКС–КОВИД, включающей, кроме оценки клинического статуса, динамику уровня СРБ (маркер воспаления), Д-димера (маркер тромбообразования) и степени поражения легких на КТ было статистически значимым в обеих группах, различий между ними выявлено не было. Анализ по группе в целом выявил статистически значимое сокращение сроков госпитализации с 10,4 до 9 дней (на 1,5 дня, $p=0,033$) и времени лихорадки с 6,5 до 3,9 дней (на 2,5 дней, $p<0,001$). С учетом неполной сбалансированности групп, основной анализ включил 66 пациентов, уравнированных по методу propensity match score. При сравнении уравнированных групп пациентов нормализация температуры в группе бромгексин/спиронолактон происходила на 2 дня быстрее, чем в контрольной ($p=0,008$), элиминация вируса к 10-му дню зафиксирована у всех пациентов, в группе контроля у 23,3% продолжалась вирусемия ($p=0,077$). Число пациентов, имевших положительную ПЦР на вирус SARS-CoV-2 на 10-й день госпитализации или более длительную (≥ 10 дней) госпитализацию, в группе контроля составило 20/21 (95,2%), а в группе бромгексин/спиронолактон 14/24 (58,3%), $p=0,012$. Отношение шансов иметь положительную ПЦР или госпитализацию длительностью ≥ 10 дней составило 0,07 (95% ДИ: 0,008–0,61; $p=0,016$) при лечении бромгексином и спиронолактоном по сравнению с контролем. Побочные эффекты в исследуемой группе не зарегистрированы.
Заключение	Комбинация бромгексина со спиронолактоном представляет собой эффективный и безопасный путь лечения новой коронавирусной инфекции, позволяющий достигать более быстрой нормализации клинического состояния, в полтора раза быстрее снижать температуру и снижать комбинированный показатель вирусной нагрузки или длительность госпитализации (≥ 10 дней).
Ключевые слова	COVID 19; спиронолактон; бромгексин; ШОКС–КОВИД
Для цитирования	Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Z.A. et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT). Kardiologiya. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиронолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4–15]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Вторая волна пандемии новой коронавирусной инфекции осенью 2020 года требует поиска наиболее эффективных способов лечения COVID-19 на разных этапах. В период начала развития болезни и проявления вирусной пневмонии главная цель видится в недопущении ее прогрессирования. Учитывая имеющуюся на ранней стадии вирусемии, логичны надежды на появление эффективных и безопасных средств для снижения вирусной нагрузки. Но сегодня специфических лекарств, блокирующих репликацию именно бета-коронавируса SARS-CoV-2, не существует. Были сделаны попытки применения лекарств, снижающих репликацию ретровируса иммунодефицита человека (лопинавир/ритонавир), вируса гоморрагической лихорадки Эбола (ремдесивир) и вируса гриппа (фавипиравир), для замедления прогрессирования COVID-19.

На сегодня очевидно, что применение лопинавира/ритонавира неэффективно [1, 2]. Ремдесивир в контролируемых исследованиях показал разные результаты – от ускорения купирования симптомов болезни на 4 дня [3] до нейтрального [4]. Кроме того, при применении этого лекарства увеличивается риск осложнений со стороны почек [5, 6]. Полные результаты исследований с фавипиравиром до сих пор не опубликованы. В начале июля в Японии сообщили о неэффективности этого вида лечения. Однако затем пресс-релиз по итогам испытаний в Японии сообщил о сокращении времени до отрицательной конверсии определяемой вирусной РНК SARS-CoV-2 в анализах ПЦР и облегчении симптомов на 2,8 дня в сравнении с контролем [7]. Опубликованных результатов клинических испытаний в РФ пока нет, кроме данных из заявления Российского фонда прямых инвестиций о двукратном снижении выявляемости вируса через 5 дней лечения [8]. Однако фавипиравир уже включен в последнюю (9-ю) версию временных методических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2020 г. В них он рекомендуется и для лечения пациентов на амбулаторном этапе [9]. С позиции доказательной медицины такой подход выглядит избыточно оптимистичным. Ведь практически любой противовирусный препарат имеет побочные реакции и его применение требует тщательного контроля. Но в любом случае противовирусные препараты могут быть максимально полезны только с самых первых дней болезни и потому их амбулаторное назначение логично.

В этом контексте большой интерес представляет применение безопасных, доступных и недорогих препаратов, способных замедлять проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки, особенно эпителия альвеол. Во многих исследованиях показано, что вирусный S-белок (который как раз и напоминает корону) связывается с ангио-

тензинпревращающим ферментом-2 (АПФ-2) пневмоцитов, а затем при участии мембраносвязанной сериновой протеазы подвергается расщеплению на S1 и S2 субъединицы. Это приводит к появлению гибридного пептида (то есть пептида, обладающего генетическими характеристиками как вируса, так и хозяина), который позволяет вирусу попасть в клетку путем эндоцитоза. Субъединица S1 опосредует прикрепление вириона к рецепторам на поверхности клетки хозяина и располагается над другой субъединицей, С-концом S2, Субъединица S2 опосредует последующее слияние между вирусными и клеточными мембранами хозяина, облегчая проникновение в хозяйскую клетку [10]. Исходя из этого механизма, блокада трансмембранной двойной сериновой протеазы (TMPRSS2) и АПФ-2 может замедлить нарастание вирусемии и ослабить прогрессирование болезни. Одним из эффективных блокаторов TMPRSS2 оказался хорошо известный противокашлевый и муколитический препарат бромгексин [11]. Кроме основных свойств, которые определяют показания к его использованию в лечении инфекций дыхательных путей и пневмоний, при COVID-19 можно надеяться на противовирусные эффекты бромгексина, который накапливается именно в бронхах и альвеолах [12].

Известно, что активность TMPRSS2 регулируется андрогенами, и, таким образом, альтернативной стратегией, отличной от селективного ингибирования TMPRSS2, будет модулирование экспрессии TMPRSS2 с использованием терапии, нацеленной на рецепторы андрогенов. Поэтому вторая идея связана с использованием другого хорошо известного препарата – спиронолактона. За счет блокады альдостерона этот препарат обладает антифибротическими свойствами и в эксперименте восстанавливает дыхательную функцию за счет уменьшения поражения альвеол [13]. Но при коронавирусной инфекции важны и его дополнительные антиандрогенные эффекты, которые всегда считались недостатками спиронолактона. Последнее особенно важно именно при COVID-19, так как активация и рецептора АПФ-2, и трансмембранной сериновой протеазы напрямую связана с мужскими половыми гормонами и избыточной активацией андрогеновых рецепторов [14]. Это объясняет более быстрое развитие и прогрессирование болезни у мужчин, особенно при выраженном гипергонадизме [15, 16].

Объединив эти две идеи, мы запланировали проведение открытого проспективного контролируемого исследования по применению сочетания бромгексина и спиронолактона у пациентов с умеренной тяжестью COVID-19 в сравнении со стандартной рекомендованной терапией: Бромгексин И Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) [17].

Организация и общие характеристики исследования

При переводе Университетской клиники МГУ на работу в качестве инфекционного госпиталя по лечению новой коронавирусной инфекции мы использовали стандартные временные протоколы лечения, рекомендованные Министерством здравоохранения РФ и Департаментом здравоохранения г. Москвы. Но не будучи полностью удовлетворенными достигнутыми результатами, мы запланировали проведение программы БИСКВИТ. Подробное обсуждение идеи и протокола этого исследования мы опубликовали ранее [17]. Оба препарата, которые мы использовали, имеют разрешения для применения на территории РФ и показания к использованию при инфекции дыхательных путей (бромгексин) и в качестве антифибротического средства (спиронолактон). Протокол одобрен 12 мая 2020 г. на заседании ЛЭК МНОЦ МГУ. Даже если бы наши предположения о замедлении течения вирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, оказались ложными, в любом случае назначение этих препаратов не могло ухудшить течение болезни. Это отличается использованную нами схему лечения от применения, к примеру, гидроксихлорохина, азитромицина, лопинавира/ритонавира, которые обладают целым спектром серьезных нежелательных эффектов (в том числе и кардиологических).

Исходно мы планировали проведение открытого проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования по применению сочетания бромгексина (8 мг x 4 раза в день) и спиронолактона (25–50 мг/сутки) в течение 10 дней у пациентов с умеренной выраженностью COVID-19 в сравнении со стандартной рекомендованной терапией [18]. Но особенности работы в период пандемии, желание максимально улучшить состояние потенциально «опасных» больных и быстро появившаяся убежденность клиницистов в эффективности применяемой схемы, привели к тому, что в режиме рандомизации было включено лишь 23 пациента. Кроме того, некоторым пациентам бромгексин был назначен открыто, еще до поступления в клинику. В дальнейшем пациенты включались без рандомизации. К моменту перевода госпиталя МНОЦ МГУ с COVID-19 на обычный режим работы было включено 33 пациента на комбинации бромгексин и спиронолактон. В группу контроля к этому моменту мы смогли включить 70 пациентов. Таким образом, всего в рамках программы было пролечено 103 пациента.

Критерием включения в исследование была подтвержденная новая коронавирусная инфекция (положительная ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2: 23 из 66 (34,8%) в группе контроля и 13 из 32 в группе активного лечения, а у оставшихся – типичная картина вирусной пневмонии

на МСКТ). Тяжесть поражения легких ограничивалась по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) I–II степени тяжести (КТ1 и КТ2, согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ 6–9-х версий), уровень СРБ не должен был превышать 60 мг/дл и сатурация кислорода на воздухе – в пределах 92–98%.

В качестве первичной конечной точки в исходном исследовании планировалось оценить динамику баллов по оригинальной шкале ШОКС–КОВИД, впервые использованной в исследовании ПУТНИК [10]. Эта шкала, включающая клиническую оценку тяжести, критерий степени воспаления (СРБ), риска тромбозов (Д-димер) и тяжесть поражения легких по данным КТ, отлично подтвердила эффективность пульстерапии гормонами, и мы использовали ее и в этом исследовании.

В итоговом анализе, кроме баллов по ШОКС–КОВИД, был также запланирован анализ количества дней до нормализации температуры (<37°C), количества дней госпитализации и трех компонентов этой шкалы ШОКС–КОВИД: динамика уровня СРБ, Д-димера, процента поражения легких по результатам КТ. В качестве дополнительной поисковой конечной точки оценивали элиминацию вируса к концу курса лечения (отрицательная ПЦР к РНК вируса SARS-CoV-2).

Материал и методы

Характеристика всех 103 пациентов, включенных в исследование (33 из группы лечения и 70 из группы контроля), представлена в таблице 1а (дополнительные материалы к статье на сайте журнала). Учитывая, что исходные группы не были сбалансированы по ряду показателей, мы провели дополнительный анализ для исключения различий в сравниваемых группах (propensity match score). Результаты сравнения групп после такого анализа показаны в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы были сбалансированы. Средний возраст составлял 53 года (от 25 до 89 лет) при равном представительстве мужчин и женщин. У большинства больных отмечались лихорадка, снижение сатурации кислорода, одному больному в каждой группе требовалась кислородная поддержка, у пациентов была очевидная одышка. Уровень СРБ был в три раза выше нормы при исходно нормальных показателях свертываемости (Д-димер). Процент поражения легких по данным КТ в среднем соответствовал первой (легкой) степени тяжести поражения легких при КОВИД-пневмониях (КТ1). По суммарному риску клинических проявлений болезни (шкала NEWS-2) и суммарному риску (шкала ШОКС–КОВИД) пациенты соответствовали умеренной степени тяжести.

Анализ терапии показал, что около 1/3 пациентов в группе контроля был открыто назначен бромгексин,

Таблица 1. Исходные характеристики больных (Propensity match scores)

Характеристики	Контроль, n=33	Бромгексин- Спинолактон, n=33	P
<i>Общие характеристики</i>			
Возраст, лет, среднее (СО)	53,0 (13,4)	52,4 (17,0)	0,873
ИМТ, кг/м ² , медиана [25%; 75%]	26,9 [25,6; 30,6]	27,5 [25,0; 32,0]	0,840
Мужчины, n (%)	15 (45,5%)	16 (48,5%)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (39,4%)	9 (27,3%)	0,433
ИБС, n (%)	1 (3,03%)	2 (6,06%)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	4 (12,5%)	1 (3,03%)	0,200
ХСН, n (%)	0 (0,00%)	2 (6,06%)	0,470
ХОБЛ, астма, n (%)	2 (6,06%)	1 (3,03%)	1,000
<i>Клинические характеристики</i>			
Температура, медиана [25%; 75%]	37,7 [36,8; 37,9]	37,7 [36,6; 38,0]	0,852
ЧДД, медиана [25%; 75%]	20,0 [17,0; 21,0]	20,0 [18,0; 20,0]	0,964
ЧСС, уд/мин, среднее (СО)	89,9 (16,1)	91,9 (12,1)	0,569
САД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	120 [120; 132]	124 [119; 132]	0,902
SO ₂ , %, медиана [25%; 75%]	97,0 [95,0; 99,0]	96,0 [95,0; 99,0]	0,655
<i>Биохимические характеристики</i>			
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	15,2 [7,20; 23,5]	15,3 [6,07; 31,2]	0,974
Д-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,35 [0,28; 0,68]	0,31 [0,18; 0,50]	0,273
Фибриноген г/л, медиана [25%; 75%]	4,87 (1,15)	4,51 (1,10)	0,212
Лимфоциты 10Е ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	1,53 (0,41)	1,38 (0,52)	0,180
Нейтрофилы 10Е ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	3,39 [2,72; 4,31]	4,07 [2,31; 4,56]	0,509
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,10 [1,64; 3,04]	2,52 [1,78; 4,32]	0,102
Тромбоциты 10Е ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	208 [172; 250]	209 [169; 250]	0,748
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	110 [56,6; 232]	93,9 [44,1; 184]	0,705
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	5,68 [5,10; 6,14]	5,80 [5,30; 6,93]	0,210
Креатинин, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	84,8 (15,2)	87,0 (19,0)	0,612
Калий, медиана [25%; 75%]	4,10 [3,90; 4,40]	4,00 [3,90; 4,40]	0,890
СКФ мл/мин/1,73 м ² (CKDEpi), медиана [25%; 75%]	79,1 (12,9)	78,8 (15,8)	0,932
<i>Поражение легких</i>			
Поражение по КТ (%), медиана [25%; 75%]	5,80 [2,50; 11,5]	7,60 [3,60; 13,4]	0,320
Стадия по КТ, медиана [25%; 75%]	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,000
<i>Общая оценка тяжести</i>			
Шкала NEWS-2, медиана [25%; 75%]	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	0,222
Шкала NEWS-2, баллы, среднее (СО)	2,84 (1,82)	2,75 (1,83)	0,838
ШОКС-КОВИД, баллы, медиана [25%; 75%]	4,00 [2,00; 5,00]	4,00 [3,00; 4,00]	0,922
ШОКС-КОВИД, баллы, среднее (СО)	4,00 (1,59)	3,69 (1,64)	0,441
<i>Терапия</i>			
Бромгексин, n (%)	12 (36,4%)	33 (100%)	<0,001
Спинолактон, n (%)	2 (6,06%)	33 (100%)	<0,001
Антибиотики, n (%)	33 (100%)	29 (93,5%)	0,233
Колхицин или гормоны, n (%)	6 (18,2%)	3 (9,09%)	0,489
Гидроксихлорохин, n (%)	7 (21,2%)	2 (6,06%)	0,155
Антикоагулянты, n (%)	33 (100%)	33 (100%)	1,000

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок.

Для шкал NEWS2 и ШОКС-КОВИД указаны как средние значения, так и медианы.

как симптоматическая терапия, что могло несколько минимизировать различия между группами. Каждый пятый пациент в контрольной группе получал гидроксихлорохин. Значимых различий в назначении антибактериальной терапии, антикоагулянтов и противовоспалительных пре-

паратов (колхицин, глюкокортикоиды) между группами не было.

Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевина, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе.

ре AU480 Beckman Coulter (Германия); общий анализ крови (5 diff) на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation (Япония); исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, Д-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS (Франция).

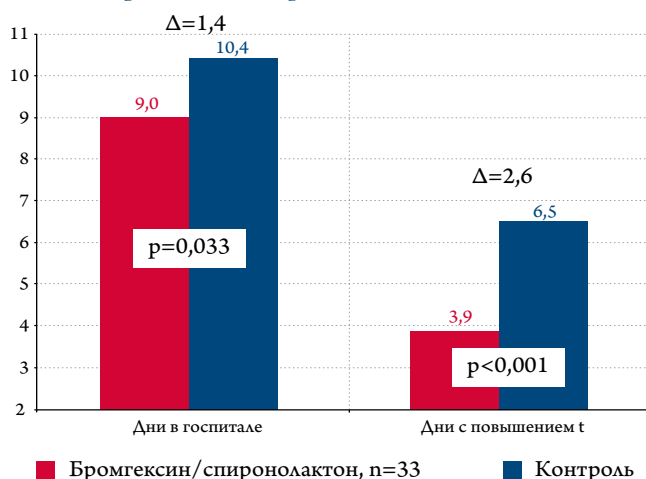
Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (ФРГ). Исследования выполнялись с толщиной среза 1 мм. При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока на трубке в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол низкодозной КТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока на трубке в диапазоне 40–120 мА. При стандартном протоколе средняя лучевая нагрузка составляла $3,9 \pm 0,4$ мЗв, при низкодозном – $0,9 \pm 0,2$ мЗв. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке пациента, в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости, но не реже, чем один раз в 5 дней. Все полученные изображения в формате DICOM хранились в радиологической информационной сети (PACS/RIS) МНОЦ МГУ. Для обработки и анализа КТ использовались рабочие станции Syngo.via («Siemens»). При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ 6–9-й версий (КТ1–КТ4), а также программы количественного анализа инфильтративных изменений легких при COVID-пневмониях «Мультивокс» (разработчик – компания «Гаммамед», Москва) и «Botkin.AI» (разработчик – компания «Интелоджик», Москва).

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы. Во-первых, шкалу тяжести дистресс- синдрома NEWS-2 [19], модернизированную для пациентов с COVID-19 [20]. И кроме того, нашу оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС–COVID), опубликованную ранее и приведенную выше [10].

Статистическая обработка результатов

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Сравнение коли-

Рисунок 1. Количество дней госпитализации и дней с повышенной температурой при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные для всех пациентов



чественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении.

Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия χ^2 , а также двустороннего точного теста Фишера.

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении.

Для проведения propensity match использовался метод подбора nearest. Подбор проводился по следующим исходным параметрам: уровень СРБ и Д-димера, стадия по КТ, температура, баллы по ШОКС–COVID.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен в программе R-студия с использованием языка программирования R.

Результаты

Анализ по группе в целом выявил статистически значимое сокращение сроков госпитализации с 10,4 до 9,0 дней (на 1,5 дня, $p=0,033$) и сроков сохранения повышенной температуры с 6,5 до 3,9 дней (на 2,6 дней, $p<0,001$), что показано на рисунке 1.

Кроме более быстрой нормализации температуры, субъективно пациенты основной группы к третьему дню отмечали существенное уменьшение кашля, одышки и болевых ощущений в грудной клетке.

Основной анализ эффективности и безопасности терапии проводился в группах пациентов после уравнивания

Таблица 2. Динамика основных клинических, биохимических и инструментальных показателей в процессе лечения бромгексином и спиронолактоном в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score

Показатель	Контроль, n=33		Р	Бромгексин/Спиронолактон, n=33		Р
	Исход	Лечение		Исход	Лечение	
ШОКС–КОВИД, среднее (СО)	4,56 (1,98)	2,39 (1,59)	0,007	3,67 (1,61)	2,12 (1,39)	<0,001
ШОКС–КОВИД, медиана [25%–75%]	4,00 [2,00; 5,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,013	4,00 [3,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	<0,001
ЧДД в 1 мин, медиана [25%–75%]	20,0 [17,0; 21,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,001	20,0 [18,0; 20,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,001
SaO ₂ (%), медиана [25%; 75%]	97,0 [95,0; 99,0]	99,0 [98,0; 99,0]	0,001	96,0 [95,0; 99,0]	98,0 [97,0; 99,0]	0,077
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	15,2 [7,20; 23,5]	4,32 [2,42; 9,91]	<0,001	15,3 [6,07; 31,2]	4,09 [2,36; 8,19]	<0,001
Д-димер, мкг/мл медиана [25%; 75%]	0,35 [0,28; 0,68]	0,36 [0,22; 0,72]	0,900	0,31 [0,18; 0,50]	0,28 [0,19; 0,58]	0,850
Легкие по КТ (%), медиана [25%; 75%]	5,80 [2,50; 11,5]	6,60 [2,60; 13,7]	0,577	7,60 [3,60; 13,4]	7,35 [3,15; 14,2]	0,951
Лимфоциты 10Е ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	1,45 [1,22; 1,67]	1,84 [1,47; 2,41]	<0,001	1,34 [0,98; 1,67]	2,04 [1,43; 2,33]	<0,001
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,10 [1,64; 3,04]	1,31 [0,96; 1,55]	<0,001	2,52 [1,78; 4,32]	1,43 [1,13; 1,84]	<0,001
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	110 [56,6; 232]	362 [192; 954]	<0,001	93,9 [44,1; 184]	461 [205; 1189]	<0,001
Шкала News-2, среднее (СО)	2,33 (1,85)	1,00 (1,37)	<0,001	2,85 (1,89)	1,48 (1,70)	<0,001
Шкала News-2, медиана [25%; 75%]	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [0,00; 2,00]	<0,001	3,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,00; 3,00]	0,001

СО – стандартное отклонение; ЧДД – частота дыхательных движений; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок.

Таблица 3. Динамика основных клинических, биохимических и инструментальных показателей в процессе лечения бромгексином и спиронолактоном при начале лечения с первого дня или с задержкой

Показатель	Терапия с первого дня, n=23		Терапия не с первого дня, n=10		р между группами до и после лечения
	Исход	Лечение	Исход	Лечение	
ШОКС–КОВИД, медиана [25%; 75%]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 2,75]	4,50 [4,00; 5,75]	2,00 [1,00; 2,50]	0,006/0,898
ШОКС–КОВИД, среднее (СО)	3,13 (1,25)	2,06 (1,26)	4,90 (1,73)	2,29 (1,80)	0,002/0,729
Δ исходно–лечение	–1,07 (1,45) [0,008]		–2,61 (1,50) [0,009]		0,012
ЧДД в 1 мин, среднее (СО)	18,7 (1,91)	17,5 (1,27)	20,4 (2,12)	18,0 (2,40)	0,047/0,558
Δ исходно–лечение	–1,26 (2,22) [0,019]		–2,40 (3,31) [0,037]		0,332
SaO ₂ %, среднее (СО)	97,1 (1,81)	97,6 (1,20)	95,6 (1,96)	96,9 (3,93)	0,032/0,601
Δ исходно–лечение	0,52 (2,27)		1,30 (3,86)		0,564
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	9,75 [4,89; 17,5]	3,71 [1,52; 5,38]	39,8 [20,6; 65,2]	6,87 [3,92; 9,22]	0,001/0,117
Δ исходно–лечение	–6,04 [–11,75; –0,54]		–32,90 [–56,31; –12,50]		0,003
Д-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,25 [0,14; 0,43]	0,24 [0,18; 0,38]	0,44 [0,32; 0,52]	0,37 [0,24; 0,76]	0,048/0,160
Δ исходно–лечение	0,01 [–0,01; 0,10]		–0,07 [–0,27; –0,04]		0,058
Легкие по КТ (%), медиана [25%; 75%]	5,90 [2,80; 12,2]	7,35 [3,15; 13,7]	10,8 [6,85; 15,1]	9,75 [5,47; 21,2]	0,170/0,573
Δ исходно–лечение	1,45 (9,42)		–1,05 (12,4)		0,967
Лимфоциты, 10Е ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	1,47 (0,53)	1,97 (0,56)	1,16 (0,47)	1,78 (0,58)	0,111/0,397
Δ исходно–лечение	0,50 (0,56)		0,62 (0,49)		0,545
Нейтрофилы/лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,29 [1,55; 4,11]	1,43 [1,03; 1,71]	3,51 [2,53; 6,38]	1,43 [1,31; 2,71]	0,078/0,196
Δ исходно – лечение	–0,86 (1,98)		–2,08 (2,59)		0,211
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	148 [77,3; 360]	551 [379; 1309]	35,8 [14,3; 55,9]	230 [184; 460]	0,001/0,002
Δ исходно–лечение	397 [54,6; 594]		205 [148; 366]		0,457
Калий, ммоль/л, среднее (СО)	4,21 (0,34)	4,70 (0,37)	3,50 (1,17)	4,61 (0,50)	0,069/0,635
Δ исходно–лечение	0,49 (0,43) [0,000036]		1,11 (1,33) [0,018]		0,181

СО – стандартное отклонение; ЧДД – частота дыхательных движений; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок.

(propensity match score). На рисунке 2 представлена динамика баллов по шкале ШОКС–КОВИД в обеих группах к 10-му дню лечения (первичная конечная точка исследования). Статистически значимое улучшение этого показателя отмечалось в обеих группах пациентов, при отсутствии различий между группами.

Динамика основных показателей, характеризующих тяжесть пациентов с COVID-19, в том числе входящих в шкалу ШОКС, представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в обеих группах к 10-му дню имело место статистически значимое улучшение клинического состояния (ЧДД, сатурации крови кислородом

и баллов по шкале NEWS-2), нормализовался уровень СРБ, возросло количество лимфоцитов. На фоне антикоагулянтной терапии не отмечено увеличения уровня Д-димера, что можно связать с применением антикоагулянтной терапии у всех пациентов. Полностью блокировалась возможность прогрессирования болезни и расширения зоны поражения легких по КТ. Два основных показателя аутоиммунного воспаления (индекс нейтрофилов/лимфоциты и соотношение лимфоцитов и СРБ) существенно улучшались в обеих группах. Причем количественно прирост последнего показателя в группе лечения бромгексином и спиронолактоном увеличивался более существенно, чем в контроле (+367 против +252), но различия не достигали статистической значимости.

На рисунке 3 представлена динамика основной вторичной точки исследования: дней до нормализации температуры и дней пребывания в госпитале. Как показано на рисунке, нормализация температуры в процессе лечения бромгексином и спиронолактоном происходила к четвертым суткам, что на 2 дня или в полтора раза быстрее, чем в контроле, и различия статистически значимы. Полученные результаты поставили вопрос о правильности выбора единственной временной конечной точки – 10 дней лечения, так как существенные различия между группами отмечались раньше и могли нивелироваться к 10-му дню. Это известно по данным и других исследований [21, 14].

Поэтому мы провели дополнительные анализы, включая выявление вируса методом ПЦР (исходно данные имелись у 62 из 66 пациентов, а к концу у 30 больных, так как часть из них была выписана до 10-го дня).

Как следует из рисунка 4, элиминация вируса к 10-му дню в группе лечения бромгексином и спиронолактоном

Рисунок 2. Динамика баллов по шкале ШОКС–КОВИД (первичная конечная точка) при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score

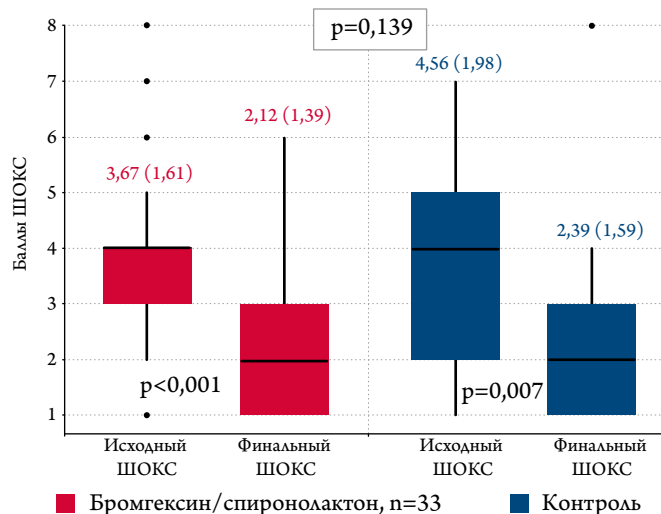


Рисунок 3. Количество дней с повышенной температурой и дней госпитализации при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score

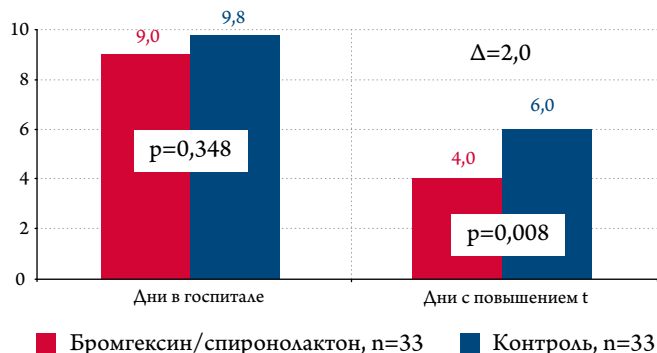
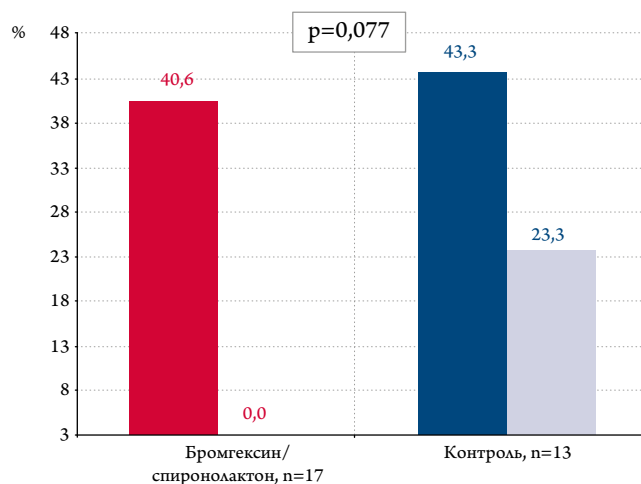
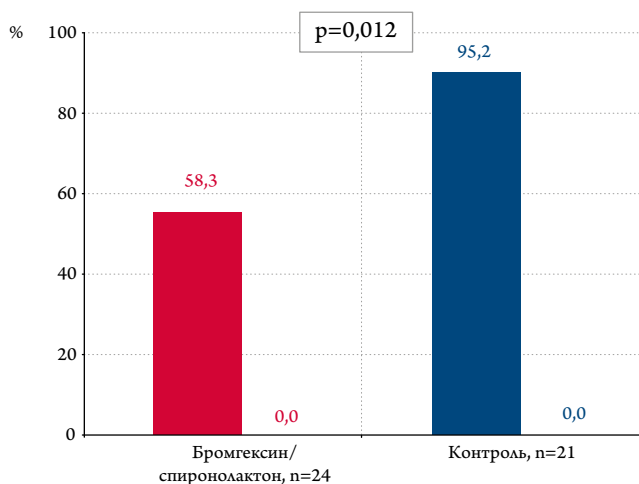


Рисунок 4. Динамика выявления вируса (по тесту ПЦР) и комбинация положительная ПЦР на 10-й день или более длительная (≥ 10 суток) госпитализация при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score



(+) ПЦР реакция на РНК вируса SARS-Cov-2



(+) ПЦР реакция и госпитализация ≥ 10 дней

зафиксирована у всех пациентов, в то время как в группе контроля у 23,3% пациентов продолжало определяться состояние вирусемии ($n=30$). Различия не достигали статистической значимости, но имелась явная тенденция в пользу применения комбинации бромгексина и спиронолактона ($p=0,077$). Число пациентов, имевших положительную ПЦР на вирус SARS-CoV-2 на 10-й день госпитализации или более длительную (≥ 10 дней) госпитализацию, в группе контроля составило 20/21 (95,2%), а в группе лечения бромгексином и спиронолактоном лишь 14/24 (58,3%). Различия оказались статистически значимыми ($p=0,012$).

При анализе ПЦР тестов перед выпиской 3 (15,8%) пациентов в группе контроля и 0 (0%) в группе комбинации имели положительную ПЦР реакцию на вирус SARS-CoV-2 перед выпиской ($n=41$, $p=0,097$).

Интерес представил и анализ времени начала лечения комбинацией бромгексина и спиронолактона. Из обследованной группы 23 пациента начали лечение в 1-й день поступления в клинику, а оставшиеся 10 больных в среднем на 3,5 [2,0; 5,0] или на 2,5 дня позже.

Средний балл по ШОКС–КОВИД при начале лечения с первых суток госпитализации составил 3,13 балла против 4,90 ($p=0,012$) при более позднем начале терапии, сатурация кислорода – 98% и 95% ($p=0,032$), одышка – 18,7 и 20,4 дыхательных движений в 1 мин ($p=0,047$) соответственно. Величина СРБ была увеличена в 4 раза у пациентов с задержкой начала терапии с 9,75 до 39,8 мг/дл ($p<0,001$), а соотношение лимфоциты/СРБ снижено со 148 до 35,8 ($p<0,001$), что свидетельствует о серьезном усугублении системного воспаления. Показатель Д-димера при задержке начала терапии бромгексином и спиронолактоном, хотя и оставался в пределах нормы, также был значимо выше, чем в группе сравнения ($p=0,048$). Средняя величина поражения легких по КТ тоже была выше при более позднем начале применения бромгексина и спиронолактона – 10,7% против 5,9%, но различия оказались статистически незначимыми. И кроме этого, заметные, хотя и не достигавшие статистической значимости различия были отмечены по уровню калия плазмы: 4,20 ммоль/л при начале лечения с первого дня и 3,51 ммоль/л ($p=0,069$) при начале лечения с задержкой (не с первого дня).

Лечение было успешным в обеих группах, причем при более позднем начале терапии отмечалось статистически значимо большее снижение баллов по ШОКС–КОВИД ($p=0,012$) и к 10-му дню различия в тяжести состояния пациентов по этой шкале исчезали. То же самое касается клинических проявлений: различия по ЧДД и сатурации кислорода к 10-му дню между группами отсутствовали.

Время до нормализации температуры составило 4 [3; 4] дня при раннем и 3,5 [2,25; 4,75] дня при более

позднем начале лечения ($p=0,786$). Но в группе более позднего начала лечения нестероидные противовоспалительные препараты использовались в 77,8% случаев против 22,7% в группе начала лечения с первого дня ($p=0,007$). Заметные отличия касались и количества дней пребывания в стационаре. В группе, начавшей лечение в первый день, выписка состоялась через 8,26 дней, а при задержке терапии – через 10,6 дней ($p=0,088$).

Наиболее отчетливая разница касалась исходного уровня СРБ, но в процессе лечения эти драматические различия практически исчезали, так как снижение этого показателя было гораздо более заметным в группе позднего начала лечения ($p=0,003$). Это подтверждает реальную эффективность комбинации бромгексин/спиронолактон. Снижение уровня СРБ при более позднем начале лечения достигло 83% (!) и этот показатель практически нормализовался. Кроме этого, другой показатель воспаления – соотношение лимфоциты/СРБ статистически значимо увеличился в обеих группах, но различия между группами остались статистически незначимыми.

По остальным показателям различия к концу наблюдения (на 10-е сутки) между группами отсутствовали. Особо необходимо отметить статистически значимое увеличение и нормализацию уровня калия плазмы в обеих подгруппах: с 4,21 до 4,79 ммоль/л при начале лечения с первого дня и с 3,50 до 4,61 ммоль/л в группе отсроченного начала терапии бромгексином и спиронолактоном.

За время лечения в группе бромгексина и спиронолактона не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления, в то время как в группе контроля они зафиксированы в 4,3% случаев.

Обсуждение

К настоящему времени единственным средством лечения больных с COVID-19 при развившейся двусторонней пневмонии, способным положительно влиять на течение болезни и прогноз пациентов, является противовоспалительная терапия с помощью глюкокортикостероидов [10, 13, 15, 22]. Однако не прекращаются попытки предупреждения прогрессирования новой коронавирусной инфекции на относительно ранних этапах.

К сожалению, надежды на применение гидроксихлорохина и неспецифического противовирусного препарата лопинавир/ритонавир, по результатам проспективного рандомизированного исследования (РКИ) RECOVERY, не оправдались [2, 16, 23]. Мало того, что они не сокращали сроков течения болезни и не предупреждали смертность, но и вызывали серьезные нежелательные побочные реакции. Еще один многообещающий противовирусный препарат ремдесивир, несмотря на все надежды, также не имеет убедительных доказательств положительного действия при COVID-19. Только что опубликованы

результаты самого большого (405 госпиталей в 30 странах, 11266 пациентов, 1253 смертей), проводившегося под эгидой ВОЗ РКП SOLIDARITY, сообщил о неэффективности и ремдесивира: относительный риск смерти равен 0,95 (0,81–1,11, $p=0,50$; 301/2743 в группе ремдесивира против 303/2708 в контроле); также как гидроксихлорохина: относительный риск смерти равен 1,19 (0,89–1,59, $p=0,23$; 104/947 в группе гидроксихлорохина против 84/906 в контроле); лопинавира/ритонавира: относительный риск смерти равен 1,00 (0,79–1,25, $p=0,97$; 148/1399 в группе лопинавира/ритонавира против 146/1372 в контроле) и интерферон- β 1a: относительный риск смерти равен 1,16 (0,96–1,39, $p=0,11$; 243/2050 в группе интерферона против 216/2050 в контроле) [24, 17]. Убедительных положительных результатов контролируемых исследований с применением фавипиравира в лечении новой коронавирусной инфекции до настоящего времени нет. В первом исследовании в Китае фавипиравир более значительно улучшал клиническое состояние к 7-му дню лечения в сравнении с арбидолом ($p=0,02$). Сокращение сроков гипертермии составило всего 1,7 дня и кашля 1,75 дня без статистически значимых различий по числу пациентов, требовавших кислородной поддержки и перевода в ОРИТ и на ИВЛ [25, 18]. Кроме того, у 13,8% пациентов на фавипиравире имели место серьезные побочные реакции, в частности, повышение уровня мочевой кислоты. Во втором исследовании (на 35 пациентах) отмечена более быстрая элиминация вируса в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, в среднем с 11 до 4 дней при 11,4% побочных реакций [26, 19].

Однако пресс-релиз контролируемого исследования в Японии на 156 больных предполагает возможность сокращения сроков острой стадии заболевания на 2,8 дня [7, 32] (www.pharmaceutical-technology.com/news/fujifilm-avigan-covid-data/#:~:text=Japan's%20Fujifilm%20Toyama%20Chemical%20plans,in%20Japan%20to%20treat%20influenza).

В любом случае, как и любые противовирусные препараты, они тем более эффективны, чем раньше будут применены [27, 20]. В отличие от сезонного гриппа, в случае с COVID-19 вирусемия как правило предшествует появлению симптомов, поэтому начало терапии будет запаздывать.

Поэтому настоящее исследование было посвящено применению препаратов, способных блокировать (или замедлять) вход вируса SARS-CoV-2 в клетки и уменьшать степень и скорость его репликации. Сразу необходимо оговориться, что практически все пациенты обеих групп находились на лечении низкомолекулярными гепаринами. Основным принципом был поиск препаратов, доступных, безопасных и прямо рекомендованных для лечения инфекции дыхательной системы, пневмонии и ле-

гочного фиброза. Целесообразность симптоматического применение бромгексина – известного противокашлевого и муколитического средства при пневмониях не вызывает сомнений. Его дополнительные свойства, связанные с блокадой TMRPSS-2, ответственной за вход вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки альвеол, были выявлены несколько лет назад [28, 21]. А свежие экспериментальные исследования подтвердили способность бромгексина блокировать активность и основного клеточного рецептора АПФ-2 [29, 22]. Более того, только что завершившееся контролируемое исследование с бромгексином на 78 пациентах продемонстрировало статистически значимое снижение перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (2/39 против 11/39, $p=0,006$), необходимость ИВЛ (1/39 против 9/39, $p=0,007$) и снижение смертности (0 против 5, $p=0,027$) [30, 23].

Точно также и спиронолактон – известный доступный антифибротический препарат с минимумом побочных эффектов при использовании в малых дозах доказал возможность уменьшать процесс поражения легочной ткани при экспериментальном и медикаментозном альвеолите [13, 31, 9, 39] (<http://ijrr.com/article-1-2461-en.html>). 37% пациентов с COVID-19 имеют гипокалиемию (3–3,5 ммоль/л) и еще 18% выраженную гипокалиемию (<3,0 ммоль/л), которую связывают с выраженностью воспалительного процесса и тяжестью прогноза [32, 24]. Предполагается, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как реакция контррегуляции в ответ на блокаду вирусом рецепторов АПФ-2 реализуется гипокалиемией, связанной с факторами воспаления. Спинолактон обладает выраженным антиальдостероновым и калийсберегающим действием, в ряде случаев даже избыточным эффектом [33, 25].

Активация АПФ-2 рецепторов и TMRPSS2 более выражена у мужчин, что объясняет у них более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [16, 11]. Высокое содержание рецепторов ADAM-17, отвечающих за клиренс рецепторов АПФ-2, отмечается в яичках и простате и снижается с возрастом, что связано с уменьшением синтеза тестостерона [34, 40] (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151694-ADAM17/tissue>). Кроме стимулирующего влияния на экспрессию АПФ-2, мужские половые гормоны тестостерон и дигидротестостерон активируют андрогеновые рецепторы, которые ответственны за увеличение экспрессии TMRPSS2, необходимой для эндцитоза вируса SARS-CoV-2 и входа его в клетки [35, 26]. Результаты исследований, проведенных в Испании, позволили предположить более быстрое и агрессивное течение новой коронавирусной инфекции у мужчин с высоким уровнем тестостерона (облысение, избыточное оволосение на лице и теле, угревая сыпь) и негативный

прогноз у этой категории больных [15, 10]. Хорошо известен факт нахождения андрогеновых рецепторов в легочной ткани, что частично объясняет большую частоту рака легких у мужчин [36, 27]. Не удивительно, что наличие рака у мужчин достоверно повышало риск положительной ПЦР на вирус SARS-CoV-2 в 1,79 раза ($p < 0,0001$) и смертность от COVID-19 при раке простаты увеличивалась более, чем в 2 раза [37, 28]. Но среди больных, получающих андрогенно-депривационную терапию, подавляющую синтез половых гормонов, шанс заболеть COVID-19, в том числе тяжелой формой болезни, снижался в 4,05 раза ($p < 0,0001$).

Спиринолактон, кроме блокады минералокортикоидных рецепторов, обладает влиянием на андрогеновые рецепторы [38, 29]. За счет дополнительного антиандрогенного действия снижения уровня тестостерона этот препарат вызывает развитие гинекомастии, что считается его побочным эффектом при лечении кардиологических больных [39, 30]. Но при COVID-19 спиринолактон, ослабляя воздействие тестостерона и дигидротестостерона, может одновременно блокировать два ключевых компонента для входа вируса SARS-CoV-2 в клетки: и рецептор АПФ-2, и вспомогательную протеазу TMPRSS2 [40, 41, 31, 41] (Cadegiani F et al., www.researchgate.net/publication/341103985).

Полученные в исследовании БИСКВИТ результаты полностью подтвердили нашу гипотезу. Лечение комбинацией бромгексина и спиринолактона позволило статистически значимо уменьшить время до нормализации температуры на 2,6 дня среди всех обследованных и на 2 дня или в полтора раза у больных после выравнивания групп ($p < 0,001$). Это сопровождалось быстрым (к 4-му дню) улучшением клинического состояния в виде уменьшения кашля, тяжести и заложенности в груди при полном отсутствии нежелательных реакций.

Сложности ведения пациентов с COVID-19 с непредсказуемым и быстро прогрессирующим течением заболевания, крайне обременяющим медицинский персонал, требуют поиска простых протоколов исследований. Поэтому в протоколе БИСКВИТ мы запланировали только 2 точки: стартовую и завершающую 10-дневное лечение. Задним числом очевидно, что дополнительное промежуточное исследование (на 4–5-й день) могло выявить раннее и большее преимущество терапии бромгексином и спиринолактоном перед стандартным ведением пациентов с COVID-19. С подобным сталкивались и другие исследователи [21, 14]. Но и в условиях нашего протокола мы не выявили ни одного побочного эффекта лечения в группе бромгексина и спиринолактона по сравнению с 4,33% в группе контроля. Кроме этого, такая терапия разгружала персонал, кратно сокращая количество электрокардиографических исследований с расчетом интервалов QT, что имеет место при применении гидроксичлорохина, азитромицина и лопинавира/ритонавира. Пациенты, получавшие бромгексин и спиринолактон, достоверно

быстрее (на 1,5 дня, $p = 0,033$) выписывались из стационара при анализе всех 103 пациентов, включенных в исследование. У 100% пациентов группы активного ведения была зафиксирована элиминация вируса при том, что в группе контроля он выявлялся у 22,3% пациентов ($p = 0,077$) и статистически значимо меньше пациентов имели положительную ПЦР или выписывались после 10-го дня ($p = 0,012$). Обращает на себя внимание, что в группе контроля почти все больные (95,2%) имели положительную ПЦР и/или провели в стационаре более 10 дней, а при лечении бромгексином и спиринолактоном число таких пациентов уменьшилось почти до половины (58,3%). Отношение шансов иметь положительную ПЦР или госпитализацию длительностью ≥ 10 дней составило 0,07 (95% ДИ: 0,008–0,61: $p = 0,016$) при лечении бромгексином и спиринолактоном по сравнению с контролем (анализ был проведен на 45 из 66 больных). Дополнительно нас обнадежил факт, что еще одно исследование с бромгексином закончилось с явно положительными результатами, о чем мы говорили ранее [30, 23].

Именно количество дней до нормализации температуры, скорость выхода больного из острой стадии болезни и степень элиминации вируса используются, как конечные точки в большинстве исследований при лечении новой коронавирусной инфекции, особенно на ранних этапах развития болезни. Мы попытались в качестве первичной конечной точки использовать комбинированный показатель – баллы по шкале ШОКС–КОВИД, предложенной нами в исследовании ПУТНИК по лечению тяжелых пациентов с COVID-19 глюкокортикостероидами [10, 13]. Эта шкала, включающая клиническую оценку тяжести, критерий степени воспаления (СРБ), риска тромбозов (Д-димер) и тяжесть поражения легких по КТ, отлично подтвердила эффективность пульстерапии гормонами. В настоящем исследовании баллы по ШОКС–КОВИД имели тесную достоверную связь как с количеством дней пребывания пациентов в клинике, так и с количеством дней с повышением температуры, что позволяет позитивно оценить значимость и адекватность этого инструмента.

В настоящем исследовании динамика баллов по ШОКС–КОВИД также отражала значимое улучшение состояния в обеих группах пациентов. Но для выявления различий в динамике состояния двух групп пациентов с начальными стадиями COVID-19, особенно только при двух заранее фиксированных точках исследования, этот показатель оказался недостаточно чувствительным. Однако даже при отсутствии статистически значимых различий по всем изучаемым показателям мы можем констатировать отсутствие риска нежелательных явлений и достаточно высокую эффективность терапии бромгексином и спиринолактоном у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Вторым «горизонтом» данного исследования был сравнительный анализ эффективности лечения этой комбина-

цией с первого дня госпитализации или с задержкой всего на 2,5 дня.

Однако, что очень важно, терапия бромгексином со спиронолактоном не только не теряла эффективности, но и оказалась более результативной у пациентов с более выраженными симптомами болезни, которых начали лечить позже. К концу наблюдения (10-й день) пациенты, начавшие лечение с первого и не с первого дня, сравнялись по большинству параметров. У них статистически более существенно уменьшились уровень СРБ, количество баллов по ШОКС–КОВИД и нормализовался уровень калия плазмы. Хотя наиболее чувствительный показатель соотношения лимфоциты/СРБ оставался более высоким в группе больных с отсроченным началом терапии. Это подчеркивает целесообразность раннего начала лечения, но не нивелирует положительных эффектов бромгексина/спиронолактона даже при отсроченном начале терапии, в отличие от противовирусных лекарств.

Заключение

Таким образом, комбинация бромгексина со спиронолактоном представляет собой эффективный и безопасный

путь лечения новой коронавирусной инфекции, позволяющий достигать более быстрой нормализации клинического состояния, в полтора раза быстрее нормализовать температуру и снижать комбинированный показатель вирусной нагрузки или длительности госпитализации (≥ 10 дней), что можно трактовать как замедление прогрессирования болезни.

Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования относится отсутствие полноценной рандомизации, неполные данные по ПЦР к 10-му дню лечения и открытое назначение бромгексина некоторым пациентам в группе контроля.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова и поддержана грантом РФФИ 20-04-60487.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
2. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020;396(10259):1345–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2007764. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
4. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
5. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY et al. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(7):1384–6. DOI: 10.1681/ASN.2020050589
6. Fan Q, Zhang B, Ma J, Zhang S. Safety profile of the antiviral drug remdesivir: An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110532. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110532
7. Pharmaceutical technology. Fujifilm to seek approval for Avigan in Covid-19 after positive data. 23 September 2020. [Internet] Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/fujifilm-avigan-covid-data/#:~:text=Japan's%20Fujifilm%20Toyama%20Chemical%20plans,in%20Japan%20to%20treat%20influenza>
8. Medvestnik. RDIF announced the first results of the Favipiravir study for COVID-19 in Russia. 14.05.2020. [Russian: Медвестник. РФПИ объявила первые результаты исследования «Фавипиравира» при COVID-19 в России. 14.05.2020] [Internet] Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Bolee-poloviny-prinimavshih-Favipiravir-uchastnikov-issledovaniy-izlechilis-ot-koronavirusa.html>
9. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
10. 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), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев 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
11. Sonawane K, Barale SS, Dhanavade MJ, Waghmare SR, Nadaf NH, Kamble SA et al. Homology Modeling and Docking Studies of TMPRSS2 with Experimentally Known Inhibitors Camostat Mesylate, Nafamostat and Bromhexine Hydrochloride to Control SARS-Coronavirus-2. 2020. [Av. at: https://chemrxiv.org/articles/Homology_Modeling_and_Docking_Studies_of_TMPRSS2_with_Experimentally_Known_Inhibitors_Camostat_Mesylate_Nafamostat_and_Bromhexine_Hydrochloride_to_Control_SARS-Coronavirus-2/12162360/1].
12. Zanas A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017;12(1):7. DOI: 10.1186/s40248-017-0088-1
13. Ji W-J, Ma Y-Q, Zhou X, Zhang Y-D, Lu R-Y, Guo Z-Z et al. Spironolactone Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Injury Partially via

- Modulating Mononuclear Phagocyte Phenotype Switching in Circulating and Alveolar Compartments. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81090. DOI: 10.1371/journal.pone.0081090
14. Wambier CG, Goren A, Ossimetha A, Nau G, Qureshi AA. Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. *ResearchGate*. 2020; DOI: 10.13140/RG.2.2.21254.11848
15. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain – A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(7):1545–7. DOI: 10.1111/jocd.13443
16. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047878>].
17. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plislyk 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 Спинонолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
18. Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. Open Label Randomized Clinical Trial Bromhexine And Spironolactone For CoronaVirUs Infection Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04424134*. 2020. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424134>].
19. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Av. at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>]. 2017.
20. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
21. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
22. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
23. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>].
24. WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.15.20209817>]. 2020.
25. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–36. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
26. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
27. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10238):1695–704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
28. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, Tanaka Y, Zhang W. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie*. 2017;142:1–10. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.07.016
29. Olaleye OA, Kaur M, Onyenaka CC. Ambroxol Hydrochloride Inhibits the Interaction between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein's Receptor Binding Domain and Recombinant Human ACE2. [Av. at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.13.295691>]. 2020.
30. Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, Taghizadeh A, Varshochi M, Teimouri S et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *BioImpacts*. 2020;10(4):209–15. DOI: 10.34172/bi.2020.27
31. Yavas G, Yavas C, Celik E, Sen E, Ata O, Afsar RE. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *International Journal of Radiation Research*. 2019;17(1):87–95. [Av. at: <http://ijrr.com/article-1-2461-en.html>]
32. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
33. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
34. The Human Protein Atlas. Tissue expression of ADAM17. [Internet] Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151694-ADAM17/tissue>
35. Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Research*. 1999;59(17):4180–4. PMID: 10485450
36. Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, Zhang F-P, Jänne OA. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;317(1–2):14–24. DOI: 10.1016/j.mce.2009.12.022
37. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N=4 532). *Annals of Oncology*. 2020;31(8):1040–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
38. Loriaux DL. Spironolactone and Endocrine Dysfunction. *Annals of Internal Medicine*. 1976;85(5):630. DOI: 10.7326/0003-4819-85-5-630
39. McMullen GR, Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1993;16(11):925–32. DOI: 10.1007/BF03348960
40. Liaudet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020;24(1):318. DOI: 10.1186/s13054-020-03055-6
41. Flávio C, Wambier C, Goren A. Spironolactone protection for SARS-CoV-2: Targeting androgens and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *ResearchGate*. 2020; [Av. at: <https://www.researchgate.net/publication/341103985>]

Голухова Е.З.¹, Сливнева И.В.¹, Рыбка М.М.¹, Мамалыга М.Л.¹,
Марапов Д.И.², Ключников И.В.¹, Антонова Д.Е.¹, Дибин Д.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

² Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Казань, Россия

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Цель	Анализ выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев оценки систолической функции правого желудочка (ПЖ).
Материал и методы	Ретроспективно оценивались данные пациентов на базе Центра медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. Из первично обследованных 142 пациентов с подтвержденным COVID-19 критериям включения/исключения соответствовали 110 пациентов (мужчин/женщин – 63/47, средний возраст составил $62,3 \pm 15,3$ лет). Проанализировано более 30 параметров ЭхоКГ, оценивались исходные данные (сопутствующие заболевания, сатурация, лабораторные данные, осложнения, исходы заболевания и др.). Для оценки диагностической значимости различных ЭхоКГ параметров с целью прогнозирования определенного исхода и вероятности его наступления применяли метод ROC-анализа. Проанализирована зависимость общей выживаемости пациентов от различных ЭхоКГ параметров с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. С целью оценки прогностической ценности различных ЭхоКГ параметров при стратификации пациентов по степени риска неблагоприятного исхода была разработана прогностическая модель методом CHAID.
Результаты	Госпитальная летальность среди пациентов, включенных в исследование, составила 15,5%, летальность за этот период наблюдения в стационаре составила 12%. На основании однофакторного анализа ЭхоКГ параметров была разработана многофакторная модель методом регрессии Кокса, включающая два предиктора неблагоприятного исхода: расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДЛА) и индексированный объем правого предсердия (ПП) максимальный (i) и превентивный фактор – глобальная продольная деформация правого желудочка (ПЖ) (LS RV – right ventricular longitudinal strain). Были определены базовые риски летального исхода с учетом срока наблюдения. В соответствии с полученными значениями увеличение РСДЛА на 1 мм рт. ст. сопровождалось увеличением рисков летального исхода на 8,6%, объема ПП (i) на 1 мл/м ² на 5,8%. LS RV отличался обратной связью: увеличение данного показателя на 1% сопровождалось снижением рисков неблагоприятного исхода на 13,4%. По данным ROC-анализа, для определения пороговых значений наиболее значимыми в оценке исхода оказались показатели экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion) (AUC $0,84 \pm 0,06$, cut-off 18 мм) и РСДЛА (AUC $0,86 \pm 0,05$, cut-off 42 мм рт. ст.). В результате оценки влияния различных ЭхоКГ предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца, было получено дерево классификаций. В модели были определены 6 окончательных решений, 2 из которых были отнесены к категории пониженного риска летального исхода и 4 – к категории с повышенным риском. Чувствительность полученной модели дерева классификации составила 94,1%, специфичность – 89,2%. Общая диагностическая значимость составляла $90,0 \pm 2,9\%$.
Заключение	Представленные модели статистической обработки ЭхоКГ параметров отражают необходимость комплексного анализа ЭхоКГ показателей, построенных на сочетании стандартных методов ЭхоКГ оценки и современных технологий неинвазивной визуализации. Согласно полученным результатам новый ЭхоКГ маркер LS RV позволяет идентифицировать признаки правожелудочковой дисфункции (особенно в сочетании с показателями легочной гемодинамики) и может иметь дополнительное значение в ранней стратификации риска у пациентов с COVID-19 и принятии клинических решений у пациентов с различными острыми кардиореспираторными заболеваниями.
Ключевые слова	COVID-19; эхокардиография; продольная деформация правого желудочка; LS RV STE; анализ выживаемости
Для цитирования	Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Marapov D.I., Klyuchnikov I.V. et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):16–29. [Russian: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.Л., Марапов Д.И., Ключников И.В. и др. Кардиология. 2020;60(11):16–29]
Автор для переписки	Сливнева Инесса Викторовна. E-mail: slivneva@mail.ru

Введение

Острое легочное повреждение, вызванное SARS-CoV-2, имеет широкий диапазон клинических проявлений и варьирует от легких случаев до тяжелой пневмонии, которая, в свою очередь, может осложняться повышенным системным воспалительным ответом, приводящим к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и смерти [1–4]. Стремительное развитие и непредсказуемость течения заболевания COVID-19 могут приводить к внезапной декомпенсации [5] с развитием правожелудочковой недостаточности.

По данным одних авторов [6, 7], действие вирусного агента сказывается не только на легочной ткани и легочной микроциркуляции, но и вызывает прямое поражение миокарда разной степени тяжести. По данным других авторов [8, 9], повреждение миокарда является осложнением заболевания COVID-19 в результате повышенного системного ответа организма [10]. Но даже

без непосредственного вирусного воздействия на миокард правый желудочек (ПЖ), по-видимому, подвергается непропорциональному сильному воздействию при атаке COVID-19 на человеческий гомеостаз [11]. Неинвазивная эхокардиографическая (ЭхоКГ) визуализация позволяет вовремя определить гипоперфузию правых отделов сердца, нередко возникающую при нарушении коронарного кровотока или венозного оттока [12], оценить различные морфологические и функциональные нарушения при развитии ПЖ дисфункции с нарушением легочного кровотока и проводить их мониторинг.

Однако использование стандартного протокола общепринятых ЭхоКГ параметров имеет ограниченную информативность. Это обусловлено сложной геометрической формой ПЖ и невозможностью быстрой адаптации формы к гемодинамическим изменениям, возникающим при прогрессировании COVID-19 [13], в связи с чем выявление и стратификация риска на основании

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Общая когорта (n=110)	Выжившие (n=93)	Умершие (n=17)	P
<i>Демографические различия</i>				
Возраст, полных лет (M±SD)	62,9±15,3	61,6±14,9	70,1±16,2	0,035
Мужской пол, абс. (%)	63 (57,3)	53 (57,0)	10 (58,8)	1,000
Женский пол, абс. (%)	47 (42,7)	40 (43,0)	7 (41,2)	
ППТ, м/м ² (Me [Q1–Q3])	2,01 [1,86–2,13]	1,99 [1,87–2,10]	2,03 [1,84–2,18]	0,738
Систолическое давление, мм рт. ст. (Me [Q1–Q3])	125,0 [117,0–130,0]	125,0 [116,0–130,0]	125,0 [119,0–133,0]	0,724
Диастолическое давление, мм рт. ст. (Me [Q1–Q3])	77,5 [70,0–80,0]	78,0 [70,0–82,0]	70,0 [65,0–80,0]	0,129
Частота сердечных сокращений, уд./мин (Me [Q1–Q3])	79 [68,5–88,0]	79,0 [68,0–86,0]	86,0 [70,0–90,0]	0,391
Синусовый ритм, абс. (%)	89 (80,9)	79 (84,9)	10 (58,8)	0,019
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	18 (16,4)	12 (12,9)	6 (35,3)	0,033
ЭКС, абс. (%)	3 (2,7)	2 (2,2)	1 (5,9)	0,399
NEWS (Me [Q1–Q3])	6,0 [5,0–7,0]	6,0 [5,0–7,0]	7,0 [6,0–8,0]	0,047
SpO ₂ поступление ЦМПКИ, % (Me [Q1–Q3])	92 [91–93]	93 [92–93]	90 [86–92]	0,002
Курильщик, абс. (%)	4 (3,6)	4 (4,3)	0	1,000
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
Сахарный диабет, абс. (%)	20 (18,2)	16 (17,2)	4 (23,5)	0,508
Бронхиальная астма, абс. (%)	9 (8,2)	6 (6,5)	3 (17,6)	0,143
ХОБЛ, абс. (%)	12 (10,9)	9 (9,7)	3 (17,6)	0,393
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	8 (7,3)	6 (6,5)	2 (11,8)	0,607
Артериальная гипертензия, абс. (%)	81 (73,6)	66 (71,0)	15 (88,2)	0,230
ОНМК, абс. (%)	14 (12,7)	8 (8,6)	6 (35,3)	0,008
Дисциркуляторная энцефалопатия, абс. (%)	15 (13,6)	10 (10,8)	5 (29,4)	0,055
Онкологическое заболевание, абс. (%)	18 (16,4)	16 (17,2)	2 (11,8)	0,734
Ревматоидный артрит, абс. (%)	3 (2,7)	1 (1,1)	2 (11,8)	0,062
<i>Лабораторные данные</i>				
Моноциты, ×10 ⁹ /л (Me [Q1–Q3])	0,48 [0,34–0,63]	0,49 [0,34–0,63]	0,45 [0,35–0,63]	0,908
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л (Me [Q1–Q3])	4,78 [3,16–6,68]	4,70 [3,16–6,63]	6,07 [3,42–8,47]	0,270
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л (Me [Q1–Q3])	1,11 [0,84–1,46]	1,15 [0,92–1,54]	0,89 [0,60–1,13]	0,011
D-димер, нг/л (Me [Q1–Q3])	581 [342–1062]	572 [342–859]	1614 [385–3187]	0,048
Гемоглобин, г/л (Me [Q1–Q3])	139,5 [129,7–147,3]	140,3 [131,0–148,1]	130,9 [116,1–142,1]	0,088
Эритроциты, ×10 ¹² /л (Me [Q1–Q3])	4,82 [4,47–5,09]	4,83 [4,48–5,09]	4,63 [4,36–5,06]	0,335

Таблица 1 (продолжение). Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Общая когорта (n=110)	Выжившие (n=93)	Умершие (n=17)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (Ме [Q1–Q3])	6,94 [4,7–9,5]	6,6 [4,9–9,2]	9,5 [4,0–11,8]	0,169
С-реактивный белок, мг/л (Ме [Q1–Q3])	6,75 [3,3–29,0]	5,5 [2,4–9,3]	76,8 [35,3–116,2]	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (Ме [Q1–Q3])	205,1 [156,6–255,7]	213,5 [164,2–260,4]	148,8 [119,1–198,1]	0,004
Лактатдегидрогеназа, Ед/л (Ме [Q1–Q3])	299,5 [235–422]	288 [227–387]	422 [298–665]	<0,001
<i>Тяжесть повреждения легочной ткани</i>				
Объем поражения легких (КТ-исследование), % (Ме [Q1–Q3])	40,0 [32,0–56,0]	36,0 [28,0–48,0]	80,0 [64,0–92,0]	<0,001
<i>Потребность в кислороде</i>				
Оксигенотерапия до 10–15 л/мин, абс. (%)	81 (73,6)	81 (87,1)	0	<0,001
Высокопоточная оксигенотерапия (AIRVO), абс. (%)	5 (4,5)	5 (5,4)	0	1,000
Неинвазивная ИВЛ, абс. (%)	5 (4,5)	5 (5,4)	0	1,000
Инвазивная ИВЛ, абс. (%)	19 (17,3)	2 (2,2)	17 (100)	<0,001
ЭКМО, абс. (%)	4 (3,6)	0	4 (23,5)	<0,001
<i>Методы эфферентной терапии</i>				
Плазмаферез, абс. (%)	5 (4,5)	2 (2,2)	3 (17,6)	0,026
Гемосорбция, абс. (%)	5 (4,5)	2 (2,2)	3 (17,6)	0,026
<i>Осложнения</i>				
Отек головного мозга, абс. (%)	3 (2,7)	0	3 (17,6)	0,003
Острое почечное повреждение, абс. (%)	5 (4,5)	1 (1,1)	4 (23,5)	0,002
Острая сердечная недостаточность, абс. (%)	13 (11,8)	2 (2,2)	11 (41,2)	<0,001
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	14 (12,7)	1 (1,1)	13 (76,5)	<0,001
Полиорганная недостаточность, абс. (%)	10 (9,1)	1 (1,1)	9 (52,9)	<0,001
Желудочно-кишечное кровотечение, абс. (%)	1 (0,9)	0	1 (5,9)	0,155
Геморрагический инсульт, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,1)	0	1,000
Венозный тромбоз, абс. (%)	11 (10,0)	9 (9,7)	2 (11,8)	0,678
ДВС-синдром, абс. (%)	4 (3,6)	0	4 (23,5)	<0,001
Синдром системного воспалительного ответа, абс. (%)	14 (12,7)	5 (5,4)	9 (52,9)	<0,001

ППТ – площадь поверхности тела, ЭКС – электрокардиостимулятор, ЦМПКИ – центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КТ – компьютерная томография, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

базовых параметров ЭхоКГ оценки могут быть ограничены [14], особенно на ранней стадии заболевания. 2D спекл-трекинг – это технология слежения движения миокарда в пространстве, которая позволяет более точно оценивать его функцию [15, 16] благодаря возможности детекции субклинических нарушений функции сердца. 2D STE широко применяется для исследования ПЖ в различных клинических условиях [17, 18]. Предполагается, что тонкие изменения в функции ПЖ могут быть важными маркерами и даже предикторами клинического течения заболевания COVID-19 [11]. Современные методы неинвазивной визуализации, одним из которых является деформационный анализ при помощи недоплеровского метода оценки, показали преимущества при мониторинге функциональных возможностей ПЖ [14]. Поэтому метод деформационного анализа может быть использован в клиническом алгоритме исследований, сфокусированных на предотвращении прогрессирующей дисфункции ПЖ у пациентов с COVID-19.

Цель исследования

Целью исследования является определение предикторов неблагоприятного исхода по данным ЭхоКГ с оценкой прогностической ценности различных параметров при стратификации пациентов по степени риска.

Материал и методы

Ретроспективное исследование выполнено на базе ЦМПКИ (Центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией). Исследовательский проект был одобрен локальным этическим комитетом, действующим в период функционирования ЦМПКИ. Всем пациентам исходно и в динамике выполняли компьютерное томографическое исследование, расширенное ЭхоКГ исследование, комплекс клиничко-лабораторных анализов. В первичный анализ вошло 142 пациента с подтвержденным COVID-19. Критериями исключения из исследования являлись: признаки систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ)

(фракция выброса <50% и/или наличие зон асинергии миокарда), перенесенный инфаркт миокарда, аортальные и митральные пороки сердца, перенесенная операция на сердце, объем поражения легочной ткани <25% (КТ-1), тромбоэмболия легочной артерии, отсутствие оптимальной визуализации, нестабильность гемодинамики на момент обследования. Таким образом, в окончательный анализ было включено 110 пациентов (мужчин/женщин – 63/47, средний возраст составил $62,3 \pm 15,3$ лет). Основные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Клинические данные

Среди сопутствующей патологии в общей когорте чаще встречались артериальная гипертензия (73,6%), сахарный диабет 2 типа (18,2%), онкологические заболевания (16,4%) (табл. 1). У подавляющего большинства при поступлении был синусовый ритм (80,9%) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) – 79 уд./мин (Q1–Q3: 68,5–88,0 уд./мин). В 16,4% случаев наблюдали постоянную форму фибрилляции предсердий. В 2,7% (n=3) случаев осуществлялась навязка ритма электрокардиостимулятора.

Госпитальная летальность пациентов, включенных в исследование, за 56 суток наблюдения составила 15,5% (n=17). Общая летальность в стационаре за этот период составила 12%. В таблице 1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа пациентов, где выявлены статистически значимые переменные, ассоциированные с развитием летального исхода во время госпитализации.

В группе с летальным исходом пациенты статистически значимо отличались по возрасту – $70,1 \pm 16,2$ лет, показателю шкалы NEWS – 7 баллов (Q1–Q3: 6–8 баллов), SpO_2 при поступлении – 90% (Q1–Q3: 86–92%). Наиболее распространенным анамнестическим фактором среди умерших пациентов было перенесенное нарушение мозгового кровообращения (35,3%).

Кроме того, по данным лабораторной диагностики имело место снижение количества лимфоцитов у умерших пациентов на 22,6%, тромбоцитов – на 30,5%, а увеличение концентрации D-димера в 2,8 раза,

C-реактивного белка в 13,9 раз и лактатдегидрогеназы в 1,5 раза по сравнению с выжившими.

Протокол лечения включал использование противовирусной, противовоспалительной, симптоматической, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии, профилактики бактериальной инфекции и респираторную поддержку.

Пациенты наблюдались до выписки из стационара, 10% пациентов были переведены в другие стационары. Медиана периода наблюдения составила 13 суток (Q1–Q3: 11–17 сут.). Медиана срока от начала заболевания до госпитализации составила 8 суток (Q1–Q3: 6–11 сут.). Медиана срока проведения ЭхоКГ исследования составила 7 суток (Q1–Q3: 4–11 сут.) (табл. 2).

Эхокардиографический анализ

Трансторакальное ЭхоКГ исследование выполняли с использованием ультразвуковой системы Vivid E9 (GE Healthcare). Количественные измерения проводили согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ASE и EACVI, 2015) [19]. Анализ кино-петель и изображений осуществлялся двумя операторами без владения клиническими данными.

Для визуализации и оценки правых отделов сердца использовали стандартные доступы: парастернальный, субкостальный и апикальный, с применением модифицированных позиций. Измерения сократительной функции и объемных характеристик ЛЖ проводили с помощью алгоритма Simpson. Размерные и объемные показатели левых и правых отделов сердца измеряли в апикальной четырехкамерной позиции с расчетом индексированных показателей.

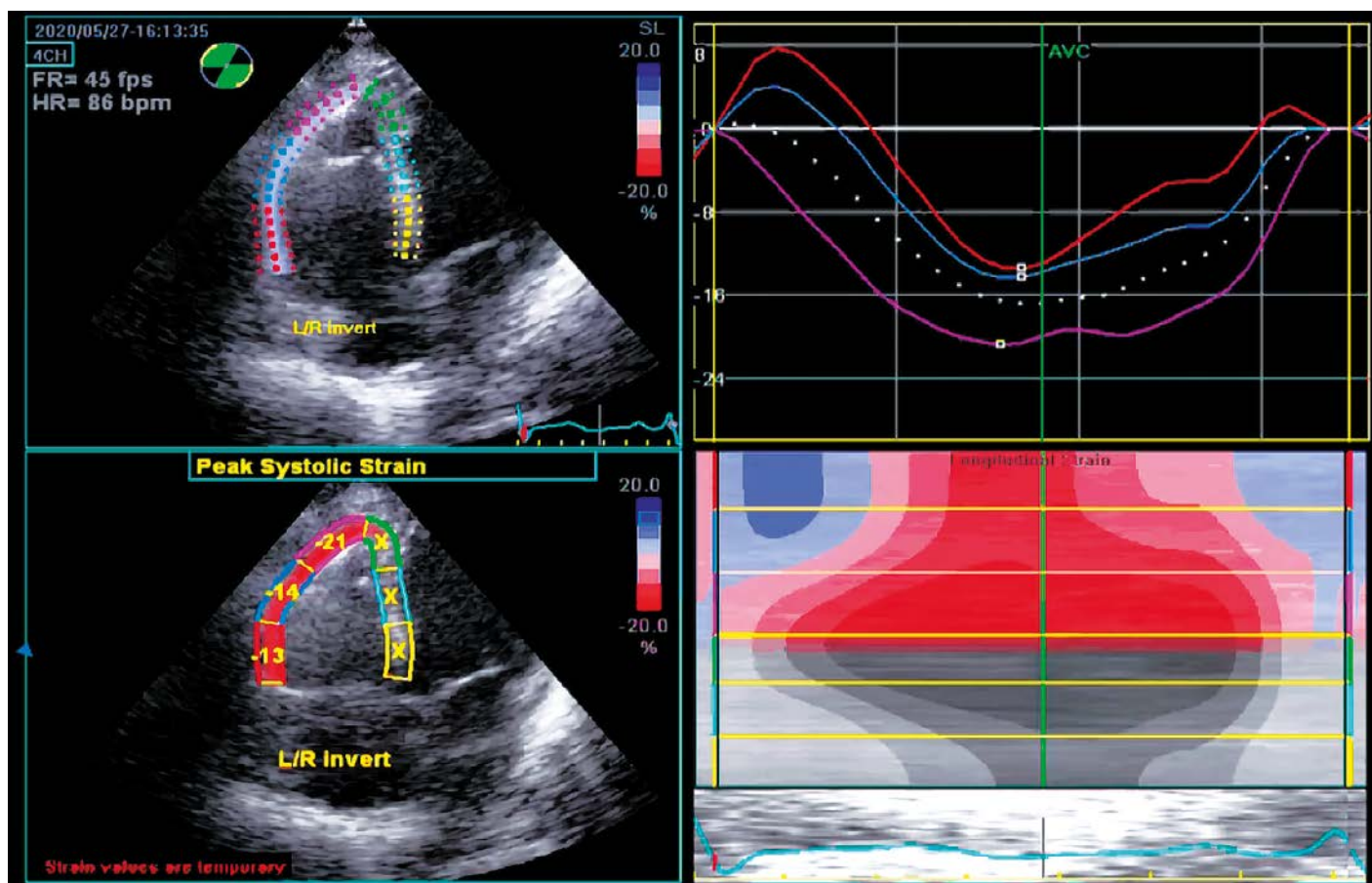
Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному потоку по данным импульсно-волновой (PW – pulsed wave) доплерографии (Е/А) и пиковой скорости Е. При отношении Е/А=0,8 наряду с пиковой скоростью Е >50 см/сек или отношением Е/А>0,8, но <2, необходимы дополнительные показатели, к которым относятся пиковая скорость трикуспидальной регургитации, отношение Е/е' и объем левого предсердия

Таблица 2. Характеристика пребывания в стационаре

Показатель	Общая когорта (n=110)	Выжившие (n=93)	Умершие (n=17)	p
Время от начала заболевания, сут. (Ме [Q1–Q3])	8 [6–11]	8 [6–11]	9 [6–10]	0,533
Поступление в ОРИТ, абс. (%)	11 (10,0)	5 (5,4)	6 (35,3)	0,002
Поступление в профильное отделение, абс. (%)	99 (90,0)	88 (94,6)	11 (64,7)	
Перевод в ОРИТ, абс. (%)	21 (19,1)	10 (10,8)	11 (64,7)	<0,001
Количество койко-дней, сут. (Ме [Q1–Q3])	13 [11–17]	13 [12–16]	12 [8–17]	0,320
Количество дней в ОРИТ, сут. (Ме [Q1–Q3])	0 [0–5]	1 [0–3]	9 [7–13]	<0,001

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Рисунок 1. Измерение LS RV в режиме 2D STE



Среднее значение продольной деформации 3 сегментов свободной стенки ПЖ (LS RV) составляет 16,0%.

(ЛП) максимальный (i) (2D) [20]. Для оценки скорости движения митрального кольца (e') использовали тканевую доплерографию. Кроме того, рассчитывали отношение E/e' – отношение трансмитральной скорости E к усредненной ранней диастолической скорости межжелудочковой перегородки и латеральной части митрального клапана (e').

Определение признаков правожелудочковой дисфункции (2D ЭхоКГ) осуществляли с помощью оценки изменения фракционной площади ПЖ (FAC RV) и TAPSE. Изменение фракционной площади ПЖ из апикальной четырехкамерной позиции, рассчитывали по формуле:

$$\text{FAC RV (\%)} = \frac{(\text{EDA RV} - \text{ESA RV})}{\text{EDA RV}}, \text{ умножая на } 100\%,$$

где EDA RV – конечно-диастолическая площадь ПЖ, ESA RV – конечно-систолическая площадь ПЖ. TAPSE – систолическая экскурсия трикуспидального кольца определялась в М-режиме.

Индекс Tei RV рассчитывали с помощью PW и тканевой доплерографии (TDI) при использовании следующих формул [21, 22]:

$$\text{Индекс Tei} = \frac{\text{TCOT} - \text{RVET}}{\text{RVET}} = \frac{\text{IVRT} + \text{IVCT}}{\text{RVET}},$$

где TCOT – время от закрытия до открытия трикуспидального клапана; IVRT – время изоволюметрического расслабления; IVCT – время изоволюметрического сокращения; RVET – время изгнания ПЖ.

Систолическую миокардиальную скорость (S') трикуспидального кольца оценивали в PW-режиме.

Для анализа продольной деформации свободной стенки ПЖ – LS RV 2D STE (спекл-трекинг эхокардиография) проводили запись ПЖ в режиме AFI (Automatic Functional Imaging) на базе функции 2D Strain из апикальной позиции с частотой кадров >60 кадров/с. Выбирали область интереса с последующей корректировкой толщины стенки ПЖ. Выделяли 6 сегментов (3 сегмента свободной стенки ПЖ: базальный, средний, апикальный и, по аналогии, 3 сегмента межжелудочковой перегородки) (рис. 1). Септальные сегменты были исключены из анализа как компоненты ЛЖ. Согласно рекомендациям ASE и EACVI (2015) [19, 23] использовали абсолютные величины деформации, то есть неотрицательные числа.

Таблица 3. Эхокардиографические характеристики пациентов с COVID-19 в зависимости от исходов заболевания

Показатель	Общая когорта (n=110)	Выжившие (n=93)	Умершие (n=17)	P
КДИ ЛЖ, мл/м ² (Ме [Q1–Q3])	49,6 [43,2–58,1]	49,3 [43,2–56,6]	51,4 [43,7–68,3]	0,370
КСИ ЛЖ, мл/м ² (Ме [Q1–Q3])	17,1 [14,3–22,3]	16,7 [14,2–22,1]	18,0 [15,2–28,7]	0,239
УИ ЛЖ, мл/м ² (M±SD)	33,0±8,0	32,8±7,5	34,0±11,0	0,681
ФВ ЛЖ (2D Simpson), % (Ме [Q1–Q3])	65,0 [60,0–68,0]	65,0 [60,0–69,0]	63,0 [58,0–65,0]	0,116
Минутный объем, л/мин (Ме [Q1–Q3])	4,65 [3,91–6,26]	4,62 [3,91–6,13]	5,69 [4,26–7,23]	0,307
Сердечный индекс, л/мин/м ² (Ме [Q1–Q3])	2,44 [2,01–3,20]	2,39 [2,00–3,09]	3,02 [2,19–3,71]	0,171
Е/А (Ме [Q1–Q3])	1,00 [0,80–1,28]	0,94 [0,79–1,20]	1,40 [1,02–1,87]	0,009
Е/е' (Ме [Q1–Q3])	7,72 [6,15–9,80]	7,56 [6,00–9,14]	9,87 [8,40–12,29]	0,001
Площадь ПЖ/ЛЖ (M±SD)	0,67±0,17	0,65±0,13	0,78±0,28	0,004
Диаметр ЛП малый, мм (M±SD)	39,7±5,0	39,5±4,7	41,3±6,6	0,171
Диаметр ЛП большой, мм (Ме [Q1–Q3])	52,0 [49,0–58,0]	52,0 [48,5–56,0]	60,0 [52,5–61,0]	0,014
Объем ЛП максимальный (i) (2D), мл/м ² (Ме [Q1–Q3])	22,3 [19,1–28,8]	21,6 [19,1–28,7]	25,6 [21,9–31,0]	0,088
Диаметр ПП малый, мм (M±SD)	42,6±6,6	42,0±6,6	46,2±5,3	0,015
Диаметр ПП большой, мм (Ме [Q1–Q3])	52,0 [47,0–56,0]	51,0 [47,0–55,0]	56,0 [51,0–61,0]	0,004
Объем ПП максимальный (i) (2D), мл/м ² (M±SD)	28,7±11,9	26,9±10,0	39,0±16,6	0,011
Базальный диаметр ПЖ, мм (M±SD)	41,0±5,5	40,4±5,3	44,6±5,5	0,005
Средний диаметр ПЖ, мм (Ме [Q1–Q3])	35,0 [30,0–39,0]	34,0 [30,0–39,0]	36,5 [33,0–41,5]	0,156
Длинник ПЖ, мм (Ме [Q1–Q3])	60,0 [57,0–66,0]	60,0 [57,0–66,0]	64,0 [61,0–69,0]	0,119
Приточный отдел ПЖ, мм (Ме [Q1–Q3])	33,0 [30,0–36,0]	33,0 [30,0–36,0]	35,0 [31,0–36,0]	0,476
Выводной тракт ПЖ, мм (Ме [Q1–Q3])	31,0 [28,0–33,0]	31,0 [28,0–33,0]	32,0 [28,5–35,0]	0,325
Диаметр ствола ЛА, мм (M±SD)	25,2±3,3	25,0±3,2	26,0±3,8	0,257
ТН ≥2 степени, абс. (%)	21 (19,6)	14 (15,4)	7 (43,7)	0,015
Толщина стенки ПЖ, мм (субкостально) (Ме [Q1–Q3])	5,0 [4,0–6,0]	5,0 [4,0–6,0]	6,0 [5,0–6,0]	0,009
Толщина МЖП, мм (Ме [Q1–Q3])	14,0 [12,0–16,0]	13,5 [12,0–16,0]	15,0 [13,0–16,5]	0,215
Толщина задней стенки ЛЖ, мм (Ме [Q1–Q3])	11,0 [10,0–12,0]	11,0 [10,0–12,0]	12,0 [11,0–13,0]	0,082
<i>Показатели систолической функции ПЖ</i>				
FAC RV (2D), % (M±SD)	51,6±10,4	52,7±10,2	45,4±9,2	0,007
TAPSE (2D), мм (Ме [Q1–Q3])	20,0 [18,0–22,0]	20,0 [19,0–22,0]	16,0 [16,0–19,0]	<0,001
Индекс Tei RV (PW) (Ме [Q1–Q3])	0,42 [0,32–0,58]	0,43 [0,32–0,58]	0,41 [0,34–0,74]	0,813
Индекс Tei RV (TDI) (Ме [Q1–Q3])	0,57 [0,45–0,73]	0,56 [0,43–0,71]	0,71 [0,50–1,09]	0,045
Скорость S' трикуспидального кольца, см/с (M±SD)	13,2±3,0	13,5±3,0	11,6±2,5	0,015
LS RV базальный, % (2D STE) (M±SD)	22,5±8,1	23,3±8,0	18,2±7,0	0,016
LS RV средний, % (2D STE) (M±SD)	21,1±7,4	21,9±7,4	17,0±6,3	0,013
LS RV апикальный, % (2D STE) (M±SD)	18,5±7,9	19,1±7,8	15,2±8,1	0,060
LS RV глобальный, % (2D STE) (M±SD)	20,7±6,5	21,4±6,4	16,8±5,9	0,006
<i>Оценка легочной гипертензии</i>				
РСДЛА, мм рт. ст. (M±SD)	36,0±10,6	33,7±9,2	48,0±9,3	<0,001
СрДЛА, мм рт. ст. (Ме [Q1–Q3])	15,8 [13,0–22,0]	15,0 [11,0–20,7]	23,1 [20,0–31,0]	<0,001
Диаметр НПВ, мм (Ме [Q1–Q3])	22,0 [19,0–24,0]	22,0 [19,0–24,0]	23,5 [20,0–24,5]	0,319
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с (M±SD)	2,32±0,45	2,24±0,43	2,58±0,51	0,014

КДИ – конечный диастолический индекс, КСИ – конечный систолический индекс, УИ – ударный индекс, ФВ – фракция выброса, ПЖ (RV) – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ЛА – легочная артерия, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТН – трикуспидальная недостаточность, FAC – фракционное изменение площади, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, LS – продольная деформация, РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии, НПВ – нижняя полая вена.

Поток трикуспидальной регургитации оценивали в режиме цветового доплеровского картирования, а также по плотности потока и замкнутости контура в постоянно-волновом режиме. Выраженность трикуспидальной регургитации ранжировали в зависимости от ее значимости: до 2-й степени и ≥ 2 -й степени.

Систолическое давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали, как производное от пиковой скорости трикуспидальной регургитации с использованием модифицированного уравнения Бернулли, с прибавлением давления в правом предсердии (ПП) [22]. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) определяли с помощью раннего диастолического пика легочной регургитации (ЛР) по методу, предложенному Т. Masuyama с соавт. [24], с прибавлением центрального венозного давления (ЦВД):

$$\text{СрДЛА} = 4 \times \text{пиковая скорость ЛР}^2 + \text{давление в ПП (ЦВД)}$$

Предполагаемое давление в ПП определяли путем измерения максимального диаметра и степени коллабирования нижней полой вены (НПВ). Ограничение визуализации не позволило определить СрДЛА у 39% пациентов. Основные показатели ЭхоКГ исследования перечислены в таблице 3.

Статистическая обработка

Систематизация исходной информации была введена в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, также анализировались

гистограммы распределения данных, показатели асимметрии и эксцесса. В случае нормального распределения количественных показателей полученные данные описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). При отличии совокупности количественных показателей от нормального распределения данные представлялись с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в случае нормального распределения совокупностей количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых переменных при отсутствии признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивали исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (CI) и уровня статистической значимости.

Для комплексной оценки прогностической ценности различных параметров ЭхоКГ при стратификации пациентов по степени риска летального исхода было построено дерево классификации. Для этого использовал

Таблица 4. Характеристики взаимосвязи риска летального исхода и отдельных анамнестических факторов у пациентов с COVID-19

Критерий	OR	p	95% CI	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Фибрилляция предсердий	3,36	0,033	1,06	10,65
Сахарный диабет	1,48	0,508	0,43	5,13
Бронхиальная астма	3,11	0,143	0,70	13,88
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,00	0,393	0,48	8,31
Хроническая болезнь почек	1,93	0,607	0,36	10,49
Артериальная гипертензия	3,07	0,230	0,66	14,34
Острое нарушение мозгового кровообращения	5,80	0,008	1,69	19,84
Дисциркуляторная энцефалопатия	3,46	0,039	1,01	11,86
Онкологическое заболевание	0,64	0,734	0,13	3,09
Ревматоидный артрит	12,27	0,041	1,05	143,83

OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал

ся метод построения прогностической модели CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Анализ зависимости общей выживаемости пациентов от различных факторов проводили по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых предикторов на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

Результаты

При вычислении отношения шансов летального исхода анамнестически значимыми факторами являлись фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгово-

го кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия и ревматоидный артрит (табл. 4).

Наиболее частым осложнением в группе умерших оказался респираторный дистресс-синдром (76,5%). Доли полиорганной недостаточности и синдрома системного воспалительного ответа оказались идентичны (52,9%). Острая сердечная недостаточность встречалась в 41,2% случаев, за ней следовали острое почечное повреждение, коагулопатии, отек головного мозга, венозный тромбоз, желудочно-кишечное кровотечение. В 4-х случаях применялся вено-венозный экстракорпоральный мембранный метод оксигенации крови (ЭКМО). Осложнения, наблюдаемые в течение госпитального этапа, перечислены в таблице 1.

Таблица 5. Характеристики взаимосвязи риска летального исхода при наличии и отсутствии фактора риска на госпитальном этапе

Критерий	OR	p	95% CI	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Инвазивная ИВЛ	9,50	<0,001	2,56	35,24
Плазмаферез	9,75	0,026	1,49	63,62
Гемосорбция	9,75	0,026	1,49	63,62
Острое почечное повреждение	28,31	0,002	2,93	273,17
Острая сердечная недостаточность	83,42	<0,001	14,96	465,03
Респираторный дистресс-синдром	299,00	<0,001	30,99	2885,34
Полиорганная недостаточность	103,50	<0,001	11,60	923,56
Венозный тромбоз	1,24	0,678	0,24	6,34
Синдром системного воспалительного ответа	19,80	<0,001	5,34	73,46
Поступление в профильное отделение	0,10	0,002	0,03	0,40
Поступление в ОРИТ	9,60	0,001	2,51	36,74
Перевод в ОРИТ	15,22	<0,001	4,62	50,10

OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал,

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 6. Результаты оценки влияния предикторов на выживаемость пациентов с COVID-19

Предиктор	B	HR	95% CI	p
Диаметр ПП малый (2D)	0,09	1,09	1,01–1,18	0,026
Диаметр ПП большой (2D)	0,14	1,15	1,06–1,24	<0,001
Объем ПП максимальный (i) (2D)	0,08	1,08	1,04–1,12	<0,001
КДР ПЖ базальный (2D)	0,09	1,09	1,01–1,17	0,019
КДР ПЖ средний (2D)	0,08	1,08	1,01–1,16	0,034
FAC RV (2D)	–0,05	0,96	0,91–1,0	0,054
TAPSE (2D)	–0,48	0,62	0,49–0,79	<0,001
Площадь ПЖ/ЛЖ (2D)	2,73	15,28	1,92–121,7	0,01
LS RV базальный (2D STE)	–0,07	0,93	0,87–1,0	0,045
LS RV средний (2D STE)	–0,10	0,91	0,84–0,99	0,022
LS RV дистальный (2D STE)	–0,08	0,93	0,86–1,0	0,051
LS RV глобальный (2D STE)	–0,12	0,89	0,81–0,97	0,01
РСДЛА	0,09	1,09	1,04–1,14	<0,001
СрДЛА	0,11	1,12	1,05–1,18	<0,001

HR (Hazard Ratio) – отношение риска события в определенный временной период t, B – значение коэффициента в уравнении,

95% CI – 95% доверительный интервал, ПП – правое предсердие, ПЖ (RV) – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек,

КДР – конечно-диастолический размер, FAC – фракционное изменение площади, TAPSE – систолическая экскурсия

фиброзного кольца трикуспидального клапана, LS – продольная деформация, РСДЛА – расчетное систолическое

давление в легочной артерии, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Таблица 7. Результаты оценки влияния предикторов, включенных в модель (1), на выживаемость пациентов с COVID-19

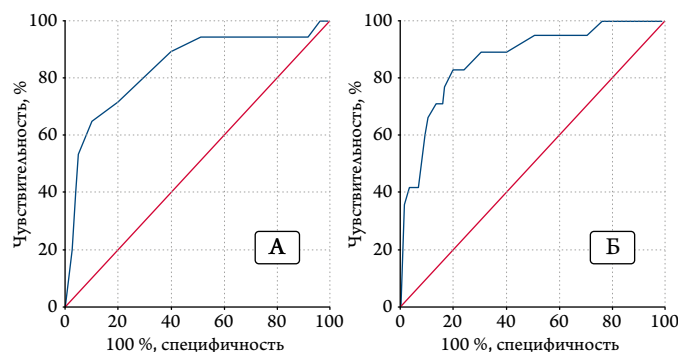
Предиктор	HR	95% CI	p
РСДЛА, мм рт.ст.	1,086	1,03–1,15	0,003
Объем ПП максимальный (i) (2D), мл/м ²	1,058	1,02–1,10	0,002
LS RV глобальный (2D STE),%	0,866	0,78–0,97	0,012

HR (Hazard Ratio) – отношение риска события в определенный временной период t, 95% CI – 95% доверительный интервал, РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, ПП – правое предсердие, LS – продольная деформация, RV – правый желудочек.

Таблица 8. Значения базового риска летального исхода у пациента с условными нулевыми значениями включенных в модель (1) предикторов

Срок наблюдения, сутки	Накопленный риск летального исхода, %
7	0,14
14	0,66
21	2,54
28	3,35
35	4,31

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода: от значений параметра TAPSE (А), от значений параметра РСДЛА (Б)



Вычисление отношения шансов летального исхода (табл. 5) в зависимости от наличия и отсутствия фактора риска на госпитальном этапе выявило статистически значимые критерии риска: инвазивная ИВЛ, гемосорбция и плазмаферез, острое почечное повреждение, острая сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа. Кроме того, были выявлены взаимосвязи вариантов маршрутизации пациентов с риском летального исхода: госпитализация в ОРИТ, перевод из профильного отделения в ОРИТ.

Оценка влияния различных предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца по данным ЭхоКГ исследования, на выживаемость пациентов с COVID-19 была выполнена с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты однофакторного анализа для предикторов, продемонстрировавших статистически значимое влияние на общую выживаемость, представлены в таблице 6.

Исходя из результатов, представленных в таблице 6, увеличение таких показателей, как FAC RV (2D), TAPSE (2D), LS RV глобальный (2D STE), сопровождалось снижением риска летального исхода. Остальные параметры, перечисленные в таблице, отличались прямой связью с риском летального исхода среди пациентов с COVID-19.

Далее нами была предпринята попытка объединить предикторы в многофакторной модели, позволяющей предсказывать риск летального исхода у пациента с COVID-19 исходя из параметров ЭхоКГ оценки правых отделов сердца при динамическом наблюдении. С помощью метода регрессии Кокса с отбором факторов методом исключения была получена следующая модель (1):

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,082 \times X_1 + 0,057 \times X_2 - 0,143 \times X_3), \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – риск летального исхода для i-го пациента за определенный временной период t, $h_0(t)$ – базовый риск летального исхода (при условном нулевом значении всех включенных в модель предикторов) за определенный временной период t, X_1 – РСДЛА (мм рт.ст.), X_2 – объем ПП максимальный (i) (2D) (мл/м²), X_3 – LS RV глобальный (2D STE) (%).

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Характеристики влияния каждого предиктора, вошедшего в модель (1), на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 представлены в таблице 7.

Значения базового риска летального исхода у пациента с COVID-19, с условными нулевыми значениями включенных в модель (1) предикторов, представлены в таблице 8.

В соответствии с полученными значениями HR (англ. Hazard Ratio – отношение рисков), увеличение РСДЛА на 1 мм рт.ст. сопровождалось увеличением рисков летального исхода в 1,086 раза, или на 8,6%, а увеличение индексированного объема ПП на 1 мл/м² сопровождалось увеличением рисков смерти в 1,058 раза, или на 5,8%. Предиктор LS RV глобальный (2D STE) отличался обратной взаимосвязью с летальностью: увеличение значения данного показателя на 1% сопровождалось

Таблица 9. Результаты анализа ROC-кривых, характеризующих статистически значимую зависимость вероятности развития летального исхода у пациентов с COVID-19 от параметров правых отделов сердца по данным ЭхоКГ

Показатель	AUC	95% CI	cut-off	Se, %	Sp, %
Диаметр ПП малый (2D)	0,71±0,06	0,59–0,83	44 мм	76,5	63,4
Диаметр ПП большой (2D)	0,72±0,07	0,59–0,85	54 мм	70,6	62,4
Объем ПП максимальный (i) (2D)	0,74±0,06	0,62–0,86	29,4 мл/м ²	75,0	64,4
КДР ПЖ базальный (2D)	0,72±0,07	0,60–0,85	42 мм	81,3	63,4
FAC RV (2D)	0,71±0,06	0,58–0,83	50,3%	64,7	61,3
TAPSE (2D)	0,84±0,06	0,72–0,95	18 мм	70,6	81,2
LS RV глобальный (STE)	0,71±0,07	0,58–0,85	19,6%	76,5	63,0
РСДЛА	0,86±0,05	0,76–0,96	42 мм рт. ст.	82,4	79,8
СрДЛА	0,77±0,06	0,66–0,89	19,8 мм рт. ст.	76,5	69,3

AUC (area under the curve) – площадь под ROC-кривой, 95% CI – 95% доверительный интервал, Se (sensitivity) – чувствительность (%), Sp (specificity) – специфичность (%), cut-off – optimal cut off point – оптимальный порог, ПП – правое предсердие, ПЖ (RV) – правый желудочек, КДР – конечно-диастолический размер, FAC – фракционное изменение площади, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, LS – продольная деформация, РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Таблица 10. Характеристики терминальных узлов (групп), полученных в результате классификации исследуемых

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Летальность, (%)
7	LS RV глобальный (2D STE) ≤ 20,7%, РСДЛА ≤ 41 мм рт. ст., объем ПП максимальный (i) (2D) ≤ 42,4 мл/м ²	33 (30,0)	0,0
10	LS RV глобальный (2D STE) > 20,7%, площадь ПЖ/ЛЖ (2D) ≤ 0,88, TAPSE (2D) > 16 мм	51 (46,4)	2,0
9	LS RV глобальный (2D STE) > 20,7%, площадь ПЖ/ЛЖ (2D) ≤ 0,88, TAPSE (2D) ≤ 16 мм	2 (1,8)	50,0
4	LS RV глобальный (2D STE) ≤ 20,7%, РСДЛА > 41 мм рт. ст.	17 (15,5)	58,8
6	LS RV глобальный (2D STE) > 20,7%, площадь ПЖ/ЛЖ (2D) > 0,88	3 (2,7)	66,7
8	LS RV глобальный (2D STE) ≤ 20,7%, РСДЛА ≤ 41 мм рт. ст., объем ПП максимальный (i) (2D) > 42,4 мл/м ²	4 (3,6)	75,0

LS – продольная деформация, РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии, ПП – правое предсердие, ПЖ (RV) – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

лось снижением рисков летального исхода в 1,155 раза, или на 13,4%.

Также был выполнен ROC-анализ для определения пороговых значений параметров оценки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ исследования при прогнозировании летального исхода без учета срока наблюдения. Полученные результаты отражены в таблице 9.

Среди всех проанализированных предикторов, показавших статистически значимое влияние на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 в ROC-анализе, наивысшими значениями AUC отличались два параметра – TAPSE и РСДЛА.

ROC-кривая, характеризующая прогностическую ценность показателя TAPSE, представлена на рисунке 2А, а для параметра РСДЛА – на рисунке 2Б.

В результате оценки влияния различных предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца по данным ЭхоКГ исследования, на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection), было получено следующее дерево классификации (рис. 3).

В результате проведенного анализа были выделены 6 терминальных узлов, характеристики которых представлены в таблице 10.

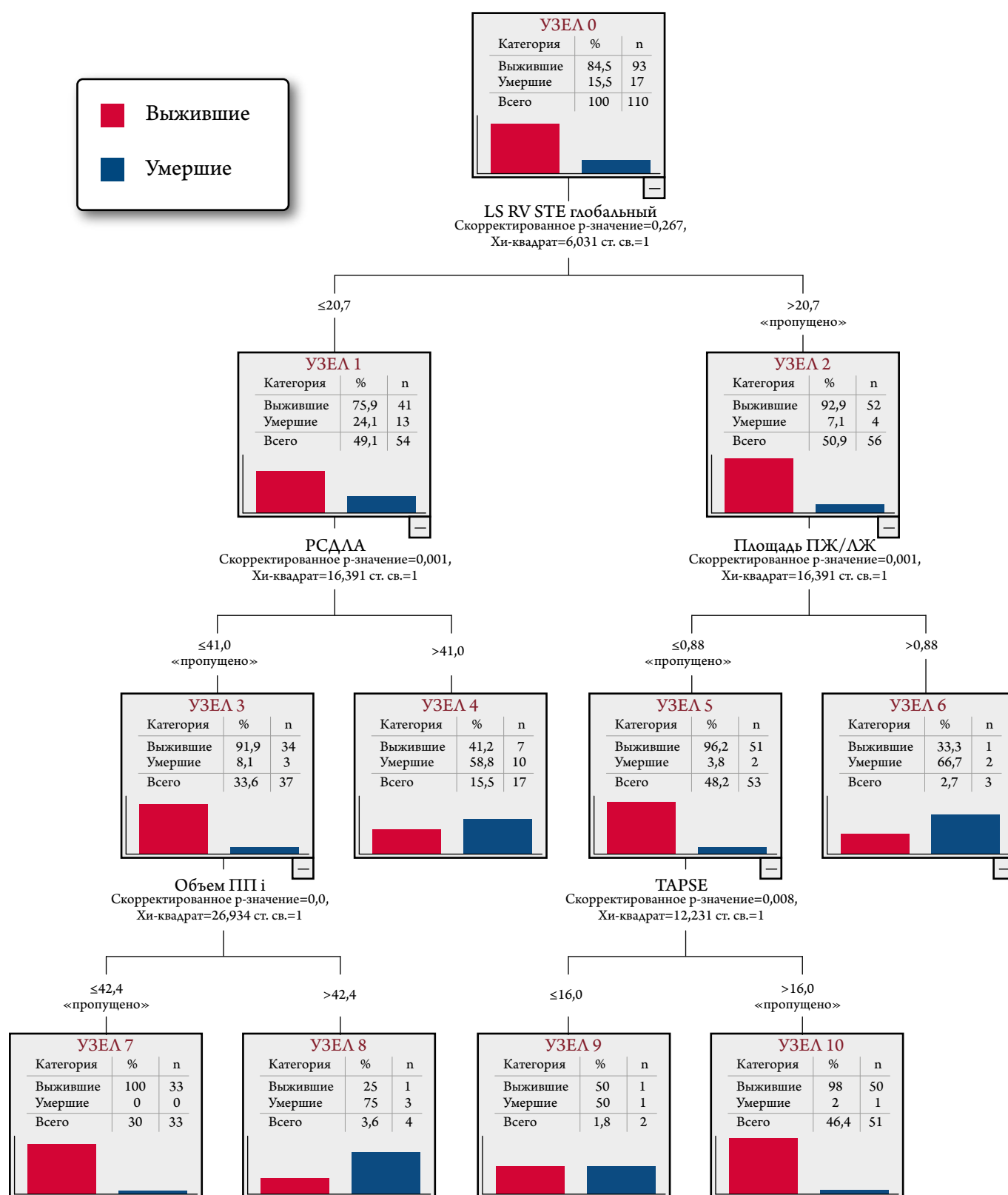
При общей частоте летальных исходов среди исследуемых – 15,5% узлы 7 и 10 относятся к категориям пациентов с пониженным риском летального исхода. Узлы 9, 4, 6, 8 отнесены к категориям с повышенным риском летального исхода. Из них узел 4 имел наибольший процент в структуре исследуемой совокупности.

Чувствительность полученной модели составила 94,1%, специфичность – 89,2%. Общая диагностическая значимость составляла 90,0 ± 2,9%.

Обсуждение

Несмотря на обилие информации, посвященной определению факторов риска у пациентов с COVID-19, идентификация ЭхоКГ факторов систолической дисфункции ПЖ в качестве предиктора неблагоприятного исхода была представлена лишь в одной публикации [14]. Поэтому в нашем исследовании проведен комплексный анализ диагностической и прогностической

Рисунок 3. Дерево классификации исследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца по данным ЭхоКГ



ценности различных ЭхоКГ показателей оценки правых отделов сердца и разработана модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, пролеченных в ЦМПКИ.

С помощью моделирования функции риска (регрессия Кокса) был выполнен однофакторный анализ (табл. 6). Примечательно, что FAC RV (2D) не показал статистической значимости. Это может быть об-

условлено тем, что в основу измерения FAC RV (2D) интегрированы замеры конечно-диастолических и конечно-систолических площадей ПЖ, что само по себе представляет одноплоскостную оценку ПЖ и, по всей видимости, не обладает необходимой информацией относительно функциональных возможностей ПЖ на фоне острого повреждения легких.

По данным ROC-анализа определены пороговые значения различных ЭхоКГ параметров оценки правых отделов без учета срока наблюдения (табл. 9). Наивысшими значениями площади под кривой обладали TAPSE и РСДЛА. Причем РСДЛА продемонстрировало высокую чувствительность (82,4%) и специфичность (79,8%) в точке cut-off – 42 мм рт. ст. Соответственно выбранная точка может быть рекомендована в качестве порогового значения для прогнозирования риска смерти и использоваться при принятии клинического решения у пациентов с COVID-19.

Идентификация ЭхоКГ факторов риска дисфункции ПЖ способствовала разработке многофакторной прогностической модели (1), позволяющей предсказывать риск летального исхода у пациента с COVID-19 при динамическом наблюдении. В нее вошли 2 фактора риска летального исхода: РСДЛА, объем ПП максимальный (i) и 1 превентивный фактор – LS RV глобальный (2D STE) (табл. 7). Полученная модель позволяет прогнозировать риск смерти с учетом срока наблюдения (табл. 8). Причем LS RV глобальный (2D STE) в унивариантном анализе показал хорошее качество модели с точкой cut-off 19,6%, однако чувствительность (76,5%) и специфичность (63,0%) оказались невысокими. Прогностическая ценность LS RV глобальный (2D STE) оказалась лучше в комбинации с двумя факторами риска (РСДЛА, объем ПП максимальный (i)) в многофакторном регрессионном анализе Кокса.

Результатом применения метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) – является деление выборки на несколько подгрупп, каждая из которых имеет определенное отношение к зависимой переменной, то есть метод позволяет осуществлять многомерные расщепления узлов. Дерево решений (decision tree) – это способ представления данных в иерархической, последовательной структуре, где каждому объекту соответствует единственный узел, дающий решение. Под правилом понимается логическая конструкция, представленная в виде «если ..., то ...». Корневой узел представляет всю выборку, в разработанной нами модели это показатель LS RV глобальный (2D STE). Терминальные узлы представляют собой наилучшие окончательные решения. В представленной модели (рис. 3) к категориям повышенного риска летального исхода были отнесены терминальные узлы 9, 4, 6, 8. Наибольший

процент в структуре исследуемой совокупности показал 4 узел, представляющий комбинацию связи LS RV глобальный (2D STE) $\leq 20,7\%$ и РСДЛА > 41 мм рт. ст., выявленную у 15,5% (n=17) в общей когорте с летальностью 58,8%.

Чувствительность разработанной модели составила 94,1%, специфичность – 89,2%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной составил $90,0 \pm 2,9\%$. Таким образом, представленная модель отражает несовершенство однофакторной оценки и необходимость комплексного анализа ЭхоКГ показателей, построенных на альянсе общепринятых ЭхоКГ методов оценки и современных технологий неинвазивной визуализации.

Продольная деформация миокарда ПЖ (LS RV 2D STE) является параметром пространственной ЭхоКГ, позволяет выявлять изменения ПЖ на ранней стадии заболевания, так как технология слежения паттернов обладает большей чувствительностью по сравнению с визуальной оценкой и общепринятыми параметрами ЭхоКГ диагностики [16]. Кроме того, продольная деформация ПЖ (LS RV 2D STE), как было доказано в ряде исследований, обладает прогностической ценностью [14, 25–28], превосходящей предсказательную ценность традиционной ЭхоКГ, даже при наличии значимой трикуспидальной регургитации [28]. Согласно полученным нами результатам новый ЭхоКГ биомаркер – LS RV позволяет идентифицировать признаки систолической дисфункции, особенно в сочетании с показателями легочной гемодинамики, и может иметь дополнительное значение в ранней стратификации риска пациентов с COVID-19 и принятии клинических решений [11].

Упрощение сложных функций и повсеместное оснащение современных ультразвуковых систем технологией STE, включая портативные аппараты для мобильной диагностики [29], по всей видимости, в недалекой перспективе позволят извлекать релевантные данные для классификации пациентов по категориям риска и получать необходимую информацию для принятия клинического решения относительно незамедлительной терапии и последующих мероприятий в критические сроки у пациентов с различными острыми кардиореспираторными заболеваниями [11].

Ограничение исследования

В данном исследовании в прогностическую модель оценки риска летального исхода у пациентов с COVID-19 включены только показатели ЭхоКГ исследования сердца. В исследовании не анализировали влияние степени поражения легких по данным компьютерной томографии, демографических, клинических и ла-

бораторных параметров на прогноз неблагоприятного исхода. Результаты ограничены анализом предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца по данным ЭхоКГ.

Выводы

Идентификация ЭхоКГ факторов риска дисфункции ПЖ способствовала разработке прогностической модели летального исхода заболевания у пациентов с COVID-19 в зависимости от срока наблюдения. В нее вошли 2 фактора риска летального исхода: РСДЛА, объем ПП максимальный (i) и 1 превентивный фактор – LS RV глобальный (2D STE).

Согласно данным ROC-анализа, наивысшими значениями площади под кривой обладают TAPSE и РСДЛА.

Пороговое значение РСДЛА – 42 мм рт.ст. продемонстрировало высокие чувствительность (82,4%) и специфичность (79,8%), оно может быть рекомендовано для прогнозирования риска смертности, а также использоваться при принятии клинического решения у пациентов с COVID-19.

Новый ЭхоКГ биомаркер – LS RV, особенно в сочетании с показателями легочной гемодинамики, позволяет идентифицировать признаки систолической дисфункции ПЖ, что имеет принципиальное значение при ранней стратификации риска у пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020. [Internet] 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):389. DOI: 10.1186/s13054-020-03022-1
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):819–24. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- 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
- 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
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Singh R, Kashyap R, Hutton A, Sharma M, Surani S. A Review of Cardiac Complications in Coronavirus Disease 2019. *Cureus*. 2020;12(5):e8034. DOI: 10.7759/cureus.8034
- Minardi J, Marsh C, Sengupta P. Risk-Stratifying COVID-19 Patients the Right Way. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2300–2303. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.012
- Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure: Critical Care Medicine. 2008;36(1 Suppl):S57–65. DOI: 10.1097/01.CCM.0000296265.52518.70
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576
- Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287–2299. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Durrumieux G et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(3):167–205. DOI: 10.1093/ejecho-card/12.3.167
- Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(10):937–946.e6. DOI: 10.1016/j.echo.2017.06.016
- Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Zhang L, Ren P. Impaired Right and Left Ventricular Function in Asymptomatic Children with Repaired Tetralogy of Fallot by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Echocardiography*. 2015;32(1):135–43. DOI: 10.1111/echo.12581
- Xie M, Li Y, Cheng TO, Wang X, Dong N, Nie X et al. The effect of right ventricular myocardial remodeling on ventricular function as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with tetralogy of Fallot: A single center experience from China. *International Journal of Cardiology*. 2015; 178:300–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.027
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalil 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*. 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.echo.2016.01.011

21. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1996;9(6):838–47. DOI: 10.1016/S0894-7317(96)90476-9
22. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
23. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184
24. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74(3):484–92. DOI: 10.1161/01.CIR.74.3.484
25. Hulshof HG, Eijssvogels TMH, Kleinnibbelink G, van Dijk AP, George KP, Oxborough DL et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(4):475–84. DOI: 10.1093/ehjci/jez120
26. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain Provides Prognostic Value Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(7):726–32. DOI: 10.1016/j.echo.2014.02.007
27. Da Costa Junior AA, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, Uellendahl M, Mancuso FJN, Gil MA et al. Diagnostic and prognostic value of right ventricular strain in patients with pulmonary arterial hypertension and relatively preserved functional capacity studied with echocardiography and magnetic resonance. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33(1):39–46. DOI: 10.1007/s10554-016-0966-1
28. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients with Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3): e008666. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008666
29. Jafari MH, Girgis H, Van Woudenberg N, Moulson N, Luong C, Fung A et al. Cardiac point-of-care to cart-based ultrasound translation using constrained CycleGAN. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2020;15(5):877–86. DOI: 10.1007/s11548-020-02141-y

Арутюнов Г. П.^{35,2}, Тарловская Е. И.^{40,2}, Арутюнов А. Г.^{35,2}, Беленков Ю. Н.²⁹, Конради А. О.⁴⁷, Лопатин Ю. М.³⁷, Терещенко С. Н.⁴⁶, Ребров А. П.³⁶, Чесникова А. И.⁴¹, Фомин И. В.⁴⁰, Григорьева Н. Ю.⁴⁹, Болдина М. В.⁴⁰, Вайсберг А. Р.⁴⁰, Благонравова А. С.⁴⁰, Макарова Е. В.⁴⁰, Шапошник И. И.⁴⁴, Кузнецова Т. Ю.³⁹, Мальчикова С. В.³⁸, Проценко Д. Н.⁵, Евзерихина А. В.⁹, Петрова М. М.³⁰, Демко И. В.²², Сафонов Д. В.²⁴, Айрапетян Г. Г.²⁵, Галявич А. С.^{32,4}, Ким З. Ф.³, Сутралиев А. Б.²⁰, Недогада С. В.³⁷, Цома В. В.³⁷, Сайганов С. А.⁴³, Гомонова В. В.⁴³, Губарева И. В.⁴², Сарыбаев А. Ш.²⁶, Рузанов Д. Ю.³³, Майсеенко В. И.³³, Бабин А. П.¹⁹, Камилова У. К.³¹, Королева Е. В.¹³, Вилкова О. Е.⁴⁰, Фомина И. Ю.⁴⁰, Пудова И. А.⁴⁰, Соловьева Д. В.⁴⁰, Дошанников Д. А.⁴⁰, Киселева Н. В.⁴⁰, Зеляева Н. В.¹¹, Куранова И. М.¹⁰, Погребейская В. А.¹², Мурадова Ф. Н.⁴⁰, Омарова Ю. В.⁴⁰, Бадина О. Ю.³⁴, Ковалишена О. В.⁴⁰, Галова Е. А.⁴⁰, Пластинина С. С.⁴⁰, Григорович М. С.³⁸, Любавина Н. А.⁴⁰, Везикова Н. Н.³⁹, Леванкова В. И.⁶, Иванова С. Ю.⁸, Ермилова А. Н.³⁵, Мурадян Р. Г.^{35,7}, Гостищев Р. В.⁵, Тихонова Е. П.³⁰, Кузьмина Т. Ю.³⁰, Соловьева И. А.²², Крапошина А. Ю.²², Колядич М. И.⁴⁴, Колчинская Т. П.²³, Генкель В. В.⁴⁴, Кузнецова А. С.⁴⁴, Казаковцева М. В.³⁸, Одегова А. А.³⁸, Чудиновских Т. И.³⁸, Барамзина С. В.³⁸, Розанова Н. А.⁹, Керимова А. Ш.⁵, Кривошеина Н. А.²⁴, Чухлова С. Ю.²⁴, Левченко А. А.²⁴, Авоян О. Г.²⁵, Азарян К. К.²⁵, Мусаелян Ш. Н.²⁵, Аветисян С. А.²⁵, Левин М. Е.¹⁴, Карпов О. В.¹⁴, Сохова Ф. М.¹⁴, Бурьгина Л. А.¹⁴, Шешина Т. В.¹³, Тюрин А. А.⁴⁰, Долгих О. Ю.¹⁶, Казымова Е. В.⁴⁸, Константинов Д. Ю.⁴², Чумакова О. А.¹⁷, Кондракова О. В.⁴², Шишков К. Ю.⁴², Филь Т. С.⁴³, Прокофьева Н. А.⁴³, Коновал М. П.⁴³, Симонов А. А.⁴³, Битиева А. М.⁴³, Тростянецкая Н. А.⁴³, Чолпонбаева М. Б.²⁶, Керимбекова Ж. Б.²⁶, Дуйшобаев М. Ы.²⁶, Акунов А. Ч.²⁶, Кушубакова Н. А.²⁶, Мельников Е. С.^{43,2}, Ким Е. С.³, Щербаков С. Ю.²¹, Трофимов Д. А.³, Евдокимов Д. С.⁴³, Айыпова Д. А.²⁶, Дуванов И. А.^{35,2}, Абдрахманова А. К.²⁰, Аймаханова Г. Т.²⁰, Оспанова Ш. О.²⁰, Дабдылова Г. М.²⁰, Турсунова А. Т.²⁰, Каскаева Д. С.³⁰, Туличев А. А.⁴⁰, Ашина Е. Ю.⁴⁰, Кордюкова В. А.⁴⁰, Барышева О. Ю.³⁹, Егорова К. Е.¹⁵, Варламова Д. Д.³⁹, Куприна Т. В.³⁹, Пахомова Е. В.³⁹, Курчугина Н. Ю.⁴², Фролова И. А.³⁴, Мазалов К. В.³⁴, Субботин А. К.⁴⁰, Камардина Н. А.³⁴, Заречнова Н. В.³⁴, Мамутова Э. М.⁴⁵, Смирнова Л. А.³⁵, Климова А. В.^{35,7}, Шахгильдян Л. Д.³⁵, Токмин Д. С.¹, Тупицин Д. И.²⁷, Крюкова Т. В.², Поляков Д. С.⁴⁰, Кароли Н. А.³⁶, Григорьева Е. В.³⁶, Магдеева Н. А.³⁶, Апаркина А. В.³⁶, Никитина Н. М.³⁶, Петров Л. Д.²⁸, Буду А. М.¹⁸, Расулова З. Д.³¹, Тагаева Д. Р.³¹, Фатенков О. В.⁴², Губарева Е. Ю.⁴², Демченко А. И.⁴², Клименко Д. А.⁴², Серикболкызы С.²⁰, Желдыбаева А. Е.²⁰

¹ АО «Лаборатории Будущего», Москва, Россия

² Евразийская Ассоциация Терапевтов, Москва, Россия

³ ГАУЗ ГKB №7, Казань, Россия

⁴ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Городская поликлиника №1», Петрозаводск, Россия

⁷ ГБУЗ ГП №134 ДЗМ, Москва, Россия

⁸ ГБУЗ МЗ РК «Госпиталь для ветеранов войн», Петрозаводск, Россия

⁹ ГБУЗ МО КГБ №1, Москва, Россия

¹⁰ ГБУЗ НО «Городецкая ЦРБ», Нижний Новгород, Россия

¹¹ ГБУЗ НО «Городская больница №28», Нижний Новгород, Россия

¹² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38» Нижний Новгород, Россия

¹³ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» Нижний Новгород, Россия

¹⁴ ГБУЗ «ПКБ №4 имени П.Б. Ганнушкина», ДЗМ, Москва, Россия

¹⁵ ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия

¹⁶ ГБУЗ СО «ЧЦГБ», Самара, Россия

¹⁷ ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», Самара, Россия

¹⁸ ГKB №1, Кишинев, Молдова

¹⁹ «ГУМФ имени Н. Тестемицану», Кишинев, Молдова

²⁰ «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алма-Аты, Казахстан

²¹ «КГМА», Казань, Россия

²² Краевое ГБУЗ «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ «ККБ»), Красноярск, Россия

²³ МАУЗ ОТКЗ ГKB № 1, Челябинск, Россия

²⁴ МБУЗ «ГБСМП», Таганрог, Россия

²⁵ «Медицинский центр Эребуни», Ереван, Армения

²⁶ «Национальный центр кардиологии и терапии имени М.М. Миррахимова», Бишкек, Киргизия

²⁷ ООО МЦ «Петровские Ворота», Москва, Россия

²⁸ ПБМСУ «Центр здоровья Бричень», Кишинев, Молдова

²⁹ Первый МГМУ им И.М. Сеченова, Москва, Россия

³⁰ ПО ФГБОУ ВО «КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

³¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

- ³² Республиканский центр сердечно-сосудистых заболеваний ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия
- ³³ УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
- ³⁴ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия
- ³⁵ ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия
- ³⁶ ФГБОУ ВО «СГМУ имени В.И. Разумовского», Саратов, Россия
- ³⁷ ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ, Волгоград, Россия
- ³⁸ ФГБОУ ВО «КГМУ», Киров, Россия
- ³⁹ ФГБОУ ВО «ПетрГУ», Петрозаводск, Россия
- ⁴⁰ ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия
- ⁴¹ ФГБОУ ВО «РостГМУ», Ростов-на-Дону, Россия
- ⁴² ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, Самара, Россия
- ⁴³ ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени Мечникова», Санкт-Петербург, Россия
- ⁴⁴ ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ, Челябинск, Россия
- ⁴⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, Россия
- ⁴⁶ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия
- ⁴⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- ⁴⁸ ЧУЗ Клиническая больница на ст. Самара «РЖД Медицина», Самара, Россия
- ⁴⁹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Россия

Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»

Коморбидные пациенты являются одной из самых уязвимых групп пациентов в ситуации пандемии COVID-19. В настоящее время в России не существует клинических регистров, предназначенных для сбора и анализа информации об отдаленных последствиях течения сопутствующих коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19. «Евразийская Ассоциация Терапевтов» выступила организатором по созданию регистра для осуществления такой важной научно-практической задачи, как оценка влияния новой коронавирусной инфекции на динамику хронических неинфекционных заболеваний в долгосрочной перспективе. Регистр организован на базе центров Российской Федерации, Республики Армения, Республики Казахстан, Республики Кыргызстан, Республики Узбекистан, Республики Беларусь и Республики Молдова. Главной задачей регистра является оценка динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, и 12 месяцев после выздоровления.

Ключевые слова	COVID-19; респираторная вирусная инфекция; коморбидные состояния; сердечно-сосудистые заболевания; хронические неинфекционные заболевания; полиморбидность; регистр
Для цитирования	Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):30–34. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):30–34]
Автор для переписки	Арутюнов Григорий Павлович. E-mail: arut@ossn.ru

Организатором регистра АКТИВ SARS-CoV-2 является Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ). Эксперты ЕАТ полагают, что влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), на течение коморбидных состояний в отдаленном периоде становится актуальной проблемой для здравоохранения.

Основанием для такого предположения послужили данные, полученные в ходе анализа отдаленных последствий для пациентов, инфицированных SARS-CoV (рост уровня липидов крови и других факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний [1]), который, как известно, на 80% имеет идентичную структуру с SARS-CoV-2. Отсутствие популяционного иммунитета, быстрое распространение вируса, относительно высокая частота тяжелых форм болезни (около 10–20%

случаев, особенно у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания), полиорганность поражения, выраженность системной воспалительной реакции, наличие локального сосудистого поражения, с преимущественным повреждением сосудов микроциркуляторного русла, позволяют считать, что инфицирование SARS-CoV-2 может увеличить вероятность прогрессирования имеющейся сопутствующей патологии, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

В настоящее время в России не существует клинических регистров, предназначенных для сбора и анализа информации об отдаленных последствиях в отношении течения сопутствующих коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19. Создание регистра для оценки влияния новой коронавирусной инфекции на динамику

хронических неинфекционных заболеваний в отдаленном периоде является важной научно-практической работой.

Главной задачей регистра является оценка динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, 12 месяцев после выздоровления (выпуска из стационара или выпуска после амбулаторного лечения). В регистр будут включены как госпитализированные пациенты, так и получавшие амбулаторное лечение. В ходе заполнения регистра будет получена следующая важная информация:

- заболеваемость неинфекционными заболеваниями (срок: 12 месяцев с момента обращения за медицинской помощью), процент пациентов с неинфекционными заболеваниями от общего числа пациентов, зарегистрированных в исследовании;
- степень тяжести COVID-19 в зависимости от ранее существовавших заболеваний (срок: 12 месяцев с момента обращения за медицинской помощью), корреляция между числом пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и количеством уже существующих состояний и их тяжестью среди этих групп;
- оформление инвалидности/изменение статуса инвалидности (срок: 12 месяцев с момента обращения за медицинской помощью), регистрация инвалидности или изменение статуса инвалидности;
- частота летальных исходов (срок: 12 месяцев с момента обращения за медицинской помощью), уровень летальности среди зарегистрированных участников;
- частота летальных исходов в зависимости от ранее существовавшего заболевания (срок: 12 месяцев с момента обращения за медицинской помощью), корреляция между количеством смертей и ранее существовавшими заболеваниями.

В рамках регистра будет осуществлен пилотный проект: в исследовании совместно с ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России будут изучены различия в геноме вируса в разных регионах РФ. На основании полученных данных будут сформированы рекомендации по коррекции оптимальной медикаментозной тактики ведения больных, перенесших COVID-19.

Популяция пациентов

В регистр будут включены мужчины и женщины с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому.

Территория выполнения регистра

Территория выполнения регистра – 25 центров в 5 федеральных округах РФ, центры в Республике Ар-

мения, в Республике Казахстан, в Республике Кыргызстан, в Республике Беларусь, в Республике Молдова, в Республике Узбекистан. Расчетная мощность регистра 5 400 пациентов.

Определения

Хронические неинфекционные заболевания определялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Мультиморбидным считали пациента, имеющего 2 и более заболеваний.

Дизайн исследования

Дизайн исследования: закрытый, многоцентровой регистр с двумя непересекающимися ветвями (амбулаторная ветвь и госпитальная ветвь). В госпитальной ветви выделяется субисследование CARDIO-ACTIV, которое будет выполняться в 4 центрах. Предусмотрено 6 визитов (табл. 1). Продолжительность наблюдения 12 месяцев. Планируется проанализировать ретроспективно историю болезни или амбулаторную карту, исход болезни и проспективно отслеживать состояние (с помощью телефонных опросов по стандартной анкете или с помощью очных визитов в CARDIO-ACTIV) через 3, 6, 12 месяцев после выздоровления от COVID-19.

Организация регистра

Начало набора пациентов 29 июня 2020 года, завершение набора 29 ноября 2020 года. Завершение регистра 29 ноября 2021 года. В структуре регистра работают 3 комитета: организационный, наблюдательный и комитет по анализу конечных точек и контролю заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК). ИРК и документооборот только электронные. Регистр формируют 140 врачей в 25 центрах. Каждая ИРК проходит контроль мониторов.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза осуществлена Этическим комитетом РНИМУ им Н.И. Пирогова для центров в РФ и локальными этическими комитетами в других странах, участвующих в работе регистра. Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384. Сайт регистра. Информация о Регистре располагается на сайте Евразийской ассоциации терапевтов или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>, доступной со стационарных и мобильных устройств.

Сбор данных

Сбор данных по регистру строится открытым способом. В случае соответствия пациента критериям включения/невключения, он включается в одну из ветвей регистра и на него заполняется деперсонифицированная ИРК,

Таблица 1. Дизайн регистра АКТИВ SARS-CoV-2

№	Визиты	Амбулаторная ветвь Регистра	Госпитальная ветвь Регистра	
			Исследование	Подисследование CARDIO-ACTIV
1	Включение	Ретроспективные данные из амбулаторной карты	Ретроспективные данные из истории болезни	Ретроспективные данные из истории болезни
2	7–12-е сутки	Ретроспективные данные из амбулаторной карты	Ретроспективные данные из истории болезни	Ретроспективные данные из истории болезни
3	Исход (выписка из стационара или после амбулаторного лечения \смерть)	Ретроспективные данные из амбулаторной карты	Ретроспективные данные из истории болезни	Ретроспективные данные из истории болезни
4	Через 3 мес. после выписки из стационара или после амбулаторного лечения	Телефонный звонок	Телефонный звонок	Очный визит пациента
5	Через 6 мес. после выписки из стационара или после амбулаторного лечения	Телефонный звонок	Телефонный звонок	Очный визит пациента
6	Через 12 мес. после выписки из стационара или после амбулаторного лечения	Телефонный звонок	Телефонный звонок	Очный визит пациента

построенная по принципу необходимого объема информации, с обязательным периодом наблюдения на визите или с помощью телефонного звонка с отслеживанием первичных и вторичных конечных точек. Вся информация, получаемая о пациенте, согласно правилам качественной клинической практики носит конфиденциальный характер, в ИРК вносится только присвоенный автоматически уникальный номер (идентификатор) пациента.

Статистический аппарат регистра

Статистическая обработка будет включать следующие шаги: расчет необходимой выборки исследования с учетом предполагаемых гипотез, ожидаемых межгрупповых различий для категориальных переменных и дисперсий – для количественных, целевых уровней точности и значимости; по окончании сбора данных: разведочный анализ (выявление наиболее значимых переменных, аномалий, корреляций, анализ распределений и проверка нормальности); очистка и трансформация данных: замена пропущенных значений, удаление выбросов, нормализация, при необходимости преобразования (создание новых переменных, группировка числовых переменных, перегруппировка категориальных); при необходимости – усечение выборки (исключение наблюдений) для обеспечения репрезентативности; при необходимости – повторный разведочный анализ; формализация гипотез применимо к целевым показателям; тестирование гипотез с применением параметрических и непараметрических критериев, выявление зависимостей (корреляционный анализ), построение прогнозных моделей (при анализе многофакторных взаимосвязей, также в целях отсекаания отдель-

ных переменных/групп наблюдений); проверка эффекта «пропущенных переменных»: ошибочной атрибуции эффекта одних переменных другим.

Обсуждение

В настоящее время в ряде стран уже создано большое количество регистров, позволяющих оценить различные аспекты и проявления болезни у инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Сообщается о наборе пациентов в регистры «COVID-19 DERMATOLOGY REGISTRY» [4], «ACS COVID-19 Registry» [5], «NHS COVID-19 vaccine research registry» [6], «COVID-19 CVD Registry – American Heart Association» [7], «ERA-EDTA COVID-19 Registry – dialysis and transplant patients» [8], «COVID-19 and Cancer Consortium Registry» [9], «COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries» [10], «Pregnancy CoRonavIrus Outcomes RegISTrY (PRIORITY)» [11]. Помимо международных регистров, созданы локальные, отражающие особенности пациентов в отдельных регионах. Такие регистры, насчитывающие 5 и более тысяч пациентов, находятся в Испании, Италии, КНР и США. В проспективном когортном наблюдении (ISARIC WHO CCP-UK) [12] за госпитализированными пациентами (n=20133) удалось установить, что среди всех заболевших преобладают пожилые мужчины. Каждый третий пациент имел ишемическую болезнь сердца, каждый пятый сахарный диабет, каждый шестой хроническую болезнь почек. 41% пациентов был выписан после выздоровления, 26% умерли, 17% потребовалась реанимационная помощь. Риск тяжелого течения болезни и летального исхода в период госпитализации определя-

ли следующие факторы риска: мужской пол, выраженная полиморбидность и ожирение. В исследовании не прослеживалась динамика состояния пациентов, выписанных из стационара. Близкие значения получены в регистре (5700 пациентов), сформированном на базе 12 госпиталей Нью-Йорка. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 4–5 дней [13]. В сформированный ретроспективно регистр по данным Lombardy ICU Network вошел 1591 пациент, госпитализированный в реанимационные отделения. 30-дневное наблюдение выявило те же прогностические закономерности. Однако и в этом исследовании не прослежено влияние инфицирования вирусом на отдаленный прогноз и динамику коморбидных заболеваний [14].

В настоящее время опубликованы результаты комплексного обследования 143 пациентов, перенесших COVID-19. Пациенты оценивались в среднем через 60,3 (стандартное отклонение 13,6) дней после появления первого симптома COVID-19; на момент оценки

только 18 (12,6%) были полностью свободны от каких-либо симптомов, связанных с COVID-19, в то время как 32% имели 1 или 2 симптома, а 55% – 3 или более. Ни у одного из пациентов не было ни лихорадки, ни каких-либо признаков или симптомов острого заболевания. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов. Большинство из участников обследования по-прежнему сообщали об усталости (53,1%), одышке (43,4%), боли в суставах (27,3%) и боли в груди (21,7%) [15].

Таким образом, для оптимизации лечебного процесса в реальной практике необходима принципиально новая информация, полученная в ходе длительного проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими инфицирование SARS-CoV2. Эта задача является главной в международном регистре АКТИВ SARS-CoV-2.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
2. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
3. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2020;220(8):480–94. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.07.003
4. American Academy of Dermatology Association. COVID-19 dermatology registry. [Internet] Available at: <https://www.aad.org/member/practice/coronavirus/registry>
5. American College of Surgeons. ACS COVID-19 Registry. [Internet] Available at: <https://www.facs.org/quality-programs/covid19-registry>
6. National Health Service. Coronavirus (COVID-19) vaccine research studies. [Internet] Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/research/coronavirus-vaccine-research/>
7. American Heart Association. COVID-19 CVD Registry. [Internet] Available at: <https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/covid-19-cvd-registry>
8. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association. Covid-19 registry. [Internet] Available at: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19/>
9. CCC19. The COVID-19 and Cancer Consortium website. [Internet] Available at: <https://ccc19.org/>
10. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. The Global Rheumatology Community's response to the worldwide COVID-19 Pandemic. [Internet] Available at: <https://rheum-covid.org/>
11. University of California San Francisco. PRIORITY: Pregnancy Coronavirus Outcomes Registry. [Internet] Available at: <https://priority.ucsf.edu/home>
12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
13. 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):2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
15. 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

Мареев В. Ю.^{1,2}, Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Мареев Ю. В.^{3,4}¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия² «МГУ имени М. В. Ломоносова», Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

КАК ОЦЕНИВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)?

Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД)

Цель	Создание собственной оригинальной шкалы оценки клинического состояния пациентов с коронавирусной инфекцией, учитывающей основные маркеры тяжести болезни – ШОКС–КОВИД.
Материал и методы	На основании выбранных клинических и лабораторных маркеров, определяющих прогноз пациентов с COVID-19, была разработана Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД), которая была использована в ряде клинических исследований у пациентов с разной степенью тяжести течения новой коронавирусной инфекции. Была проведена оценка корреляции количества баллов по ШОКС–КОВИД с различными клиническими и лабораторными показателями у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19.
Результаты	У пациентов с тяжелым течением COVID-19 (Исследование Путник, 34 пациента) баллы по ШОКС–КОВИД тесно коррелировали со степенью воспаления: С-реактивный белок (СРБ) ($r=0,64$; $p<0,0001$); соотношением лимфоциты/СРБ ($r=-0,64$; $p<0,0001$). Также имела место связь с величиной Д-димера ($r=0,35$; $p=0,042$), процентом поражения легких по мультиспиральной компьютерной томографии ($r=0,77$, $p<0,0001$) и длительностью пребывания в стационаре ($r=0,57$, $p=0,0009$). У пациентов со среднетяжелым течением (Исследование БИСКВИТ, 103 пациента) баллы по ШОКС–КОВИД имели статистически значимую корреляцию с числом дней с повышением температуры ($r=0,37$; $p=0,0002$). Баллы по шкале ШОКС–КОВИД наиболее тесно были связаны с количеством дней пребывания пациентов в клинике ($r=0,52$, $p<0,0001$), а также с соотношением лимфоциты/СРБ ($-0,78$, $p<0,0001$) и уровнем СРБ ($r=0,78$; $p<0,0001$). Была рассчитана медиана и интерквартильный размах баллов по шкале ШОКС–КОВИД, соответствующие различным вариантам течения заболевания. Так, легкое течение заболевания соответствует 2 [1,0–2,5] баллам. Умеренно тяжелое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое (нахождение на искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) соотносится с 4 баллами [3–5], 7,0 баллами [6–9], 12 баллами [10–14] и 15 баллами [14,5–15,5] соответственно.
Заключение	Баллы по ШОКС–КОВИД нарастают параллельно с ухудшением всех маркеров тяжести течения и прогноза больных с новой коронавирусной инфекцией, начиная с 0 баллов при бессимптомном течении, нормальном уровне биомаркеров и отсутствия поражения по КТ, до самых тяжелых форм болезни, требующих лечения в реанимации. На основании проведенного анализа нам удалось определить показатели шкалы ШОКС–КОВИД, соответствующие разной степени тяжести заболевания, а также уровни основных клинических и лабораторных показателей, отражающие тяжесть течения коронавирусной инфекции и ее прогноз.
Ключевые слова	COVID-19; ШОКС–КОВИД; Шкала оценки риска
Для цитирования	Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19. Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS–COVID). Kardiologiya. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). Кардиология. 2020;60(11):35–41]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Не стихающая пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2 затронула уже более 43 миллионов человек и повлекла за собой более 1,2 миллионов смертей, требует поиска эффективных методов лечения. Причем это касается как самых тяжелых форм болезни, сопровождающихся развитием вирусной пневмонии с тотальным поражением бронхиол и альвеол, васкули-

том и тромбозом мелких сосудов легких, и требующих искусственной вентиляции легких (ИВЛ), так и начальной стадии заболевания, когда главным представляется борьба с вирусной нагрузкой. Тысячи исследований, в большинстве наблюдательных и не рандомизированных, публикуются моментально (чаще всего еще до прохождения рецензии), чтобы «не пропустить крупинки золота в породе»

Таблица 1. Рекомендации ВОЗ по конечным точкам исследований при COVID-19

Не инфицирован	Нет клинического и вирусологического подтверждения болезни	0 баллов
Амбулаторный	Нет физических ограничений	1 балл
	Есть физические ограничения	2 балла
Госпитальный, средняя тяжесть	Без оксигенотерапии	3 балла
	Кислород маской или через нос	4 балла
Госпитальный, тяжелое течение	Неинвазивная ИВЛ	5 баллов
	Интубация, инвазивная ИВЛ	6 баллов
	ИВЛ + ЭКМО, диализ, инотропы и т.д.	7 баллов
Умерший	Смерть	8 баллов

ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

и дать возможным исследователям делиться своими сообщениями без задержки. Исходя из этого, представляется полезным иметь какой-то более или менее объективный инструмент оценки полученных в исследованиях данных, хотя бы для того, чтобы результаты разных протоколов можно было сравнить.

Для анализа наиболее тяжелой группы пациентов по аналогии, например, с другой потенциально смертельной патологией – ХСН, используется комбинированная конечная точка смерть и перевод пациентов в реанимацию и на ИВЛ. Даже в этом есть двусмысленность – перевод в реанимацию или необходимость в ИВЛ? И является ли перевод на ИВЛ абсолютно стандартизированным? И как учесть пациентов, которым готовы были проводить инвазивную вентиляцию легких, но не имели такой возможности? И как не забыть, что с февраля-марта до октября 2020 г. мнение большинства реаниматологов об обязательности ИВЛ существенно «смягчилось».

А что говорить о пациентах с более ранними стадиями заболевания, результаты лечения которых существенно улучшились. Весной средний уровень летальности составлял около 7%, повышаясь вдвое в некоторых странах и особенно у возрастных пациентов. Сегодня средняя летальность не выше 2,5% и для использования ее в качестве конечной точки требуется включение в исследование сотен и тысяч пациентов. Предложенная ВОЗ оригинальная 8-балльная шкала «клинического улучшения» ни в коем случае не вызывает возражений, но это только исходы болезни (табл.1) [1].

Вторичные конечные точки должны были включать оценку клинического самочувствия пациентов, тяжесть течения болезни (включая длительность и выраженность симптомов и лихорадки) и оценку вирусемии в биологических материалах. Это тоже не стандартизировано, из некоторых представленных результатов нельзя понять, что значит «стабилизация» или уменьшение кашля [2]. Кроме того, по мнению экспертов ВОЗ, необходимо оценивать потребность в переводе в реанимацию и на ИВЛ и необходимость в инотропных препаратах, диализе, экстракорпоральной мем-

бранной оксигенации (ЭКМО), что также, как мы только что обсудили, не всегда объективно. Клинический статус (летальность) планируется оценивать к 28-му дню, что также спорно, учитывая нахождение некоторых пациентов на ИВЛ более месяца. Когда срочно, по решению МЗ РФ, закрывались федеральные центры, лечащие больных с новой коронавирусной инфекцией, в том числе Университетская клиника МГУ, у нас было только 4 летальных исхода, но семеро пациентов переведены в другие учреждения на ИВЛ. Часть из них умерли, и как учитывать такую статистику?

При оценке эффективности противовирусной терапии и на более ранних стадиях болезни в качестве конечных точек используется количество дней до нормализации температуры и устранения клинической симптоматики к концу курса (5, 10, 14 дней) лечения препаратами, снижающими вирусную нагрузку, что тоже не стандартизировано. В некоторых случаях короткий курс лечения оказывался более успешным, чем продленный [3].

Учитывая, что клиническая симптоматика входит в любую систему оценки течения и эффективности терапии новой коронавирусной инфекции, а значит требует формализации, была предпринята попытка адаптировать для этой цели шкалу NEWS-2 (табл. 2), исходно использовавшуюся для оценки выраженности дистресс-синдрома [4].

Шкала NEWS-2, была создана для оценки тяжести больных с острыми респираторными синдромами и направлена в большей степени на оценку текущего состояния больного и в меньшей – на оценку прогноза болезни. За основу взяты классические клинические проявления – частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация кислорода, необходимость вентиляции, состояние сознания, температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС) и систолическое артериальное давление (САД), прежде всего для маршрутизации пациентов. Как известно в начале пандемии COVID-19 это было весьма актуальной задачей, и неверная оценка перспектив пациентов приводила к перегрузке отделений реанимации.

Для расчета баллов по этой шкале существует специальный калькулятор онлайн [5], хотя и по таблице посчитать

баллы несложно. 0–4 балла – риск низкий, лечение в отделении; 3 балла по любому показателю – риск средний, лечение в отделении, кислород через маску; 5–6 баллов – риск высокий, лечение в отделении, кислород через маску плюс консультация в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); 7–8 баллов – риск очень высокий, лечение в ОРИТ.

В начале эпидемии стало понятно, что эту шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 необходимо модернизировать для пациентов с COVID-19. Китайские исследователи дополнили эту шкалу параметром возраст, добавив максимальное количество баллов – 3 за возраст старше 65 лет [6]. Это отражало ранние представления о течении новой коронавирусной инфекции во время вспышки эпидемии в г. Ухань. Сегодня понятно, что далеко не только возраст, а сопутствующие заболевания утяжеляют прогноз пациентов, и максимальный риск проявляется в подгруппе лиц старше 80 лет, где он в 6 раз выше, чем в подгруппе 65 лет [7].

По модифицированной шкале NEWS-2 низкому риску соответствует 0 баллов, среднему – 1–4 балла (госпитализировать в обычное отделение), высокому – 5–6 баллов (лечение в отделении, неинвазивная вентиляция, консультация в ОРИТ) и очень высокому – 7 баллов и больше (госпитализация в ОРИТ).

Оценка состояния пациентов с коронавирусной инфекцией зависит от нескольких ключевых показателей, и не только от степени одышки, сатурации крови кислородом и необходимости вентиляции. Эти показатели в большей степени характеризуют тяжесть поражения легких и дыхательную недостаточность. Состояние сознания напрямую коррелирует с попаданием пациента в ОРИТ и особенно от нахождения на ИВЛ.

Мы попытались дополнить эту шкалу некоторыми клиническими и лабораторными показателями, имеющими прямое отношение к прогнозу больных с COVID-19.

Одним из ключевых показателей можно считать степень поражения легочной ткани на КТ в процентах, что далеко не всегда коррелирует с клиническими проявлениями нехватки воздуха, но может негативно влиять на прогноз.

В патогенезе COVID-19 существенную роль играет прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся лимфопенией и нейтрофилезом, а также степень воспалительного процесса, главными маркерами которого являются выраженность лихорадки и величина С-реактивного белка (СРБ). Неконтролируемая активация цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождение последними новой порции цитокинов и хемокинов получила название «цитокиновый шторм», который увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и может приводить к полиорганной недостаточности. Поэтому существенное повышение уровня СРБ – один из грозных предвестников плохого прогноза.

Наиболее опасным проявлением новой коронавирусной инфекции выглядит повышение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, которые характерны для COVID-19 и могут приводить к полиорганным поражениям и ухудшать прогноз пациентов [8]. В целом ряде исследований было показано, что коронавирусная инфекция может сопровождаться гиперкоагуляцией с торможением фибринолиза, что приводит к микротромбозам в сосудах легких, почек, сердца и повышенному риску венозных тромбозов (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), и артериальной, вплоть до развития инсульта. В целом ряде исследований независимым фактором, определяющим плохой прогноз больных с новой коронавирусной инфекцией, являлся повышенный уровень Д-димера – продукта распада фибрина, используемого как маркер повышенного риска тромбообразования, который мы тоже отобрали для создания новой интегральной шкалы тяжести [9]. Исходя из удачного опыта создания подобной интегральной Шкалы Оценки Клинического Состояния (ШОКС) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Беленков Ю.Н. и Мареев В.Ю., 2000), мы стремились разработать подобную шкалу для оценки клинического состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Целью нашей работы являлось создание собственной оригинальной шкалы оценки клинического состояния паци-

Таблица 2. Клиническая шкала ОРДС (NEWS-2)

Показатели	Баллы						
	3	2	1	0	1	2	3
ЧДД в 1 мин	<8	–	9–11	12–20	–	21–24	>25
SaO ₂ (%)	<91	92–93	94–95	>96	–	–	–
Кислород		Вентил O ₂ , FiO ₂ >21	–	Воздух, FiO ₂ =21	–	–	–
САД (мм рт. ст.)	<90	91–100	101–110	111–219	–	–	>220
ЧСС, уд/мин	<40	–	41–50	51–90	91–110	111–130	>131
Сознание	–	–	–	Ясное	–	–	Нарушено
Температура, °C	<35	–	35,1–36	36,1–38	38,1–39	>39	–

ЧДД – частота дыхательных движений; SaO₂ – сатурация кислорода;

САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота дыхательных движений.

ентов с коронавирусной инфекцией, учитывающей основные маркеры тяжести болезни – ШОКС–КОВИД.

Материалы и методы

В таблице 3 представлена оригинальная шкала, учитывающая основные маркеры тяжести болезни ШОКС–КОВИД.

Эмпирически мы предположили, что больные, имеющие от 0 до 3 баллов, относятся к низкому риску, 4–6 – к умеренному риску, 7–10 – к среднему риску, 11–14 баллов – к высокому риску и, наконец, пациенты с 15 баллами и выше имеют крайне высокий риск неблагоприятного течения болезни, быстрого прогрессирования поражения легких, полиорганной недостаточности и крайне трудно поддаются терапии.

Впервые мы применили эту шкалу в исследовании ПУТНИК (n=34), в котором изучалась возможность лечения пациентов с тяжелой двусторонней вирусной пневмонией, активацией воспалительного аутоиммунного звена патогенеза болезни и началом цитокинового шторма. В качестве первичной точки исследования использовалось изменение баллов по шкале ШОКС–КОВИД, которая прекрасно подтвердила эффективность лечения глюкокортикостероидами (ГКС) больных с коронавирусной инфекцией [10]. Для проверки и валидации нашей шкалы ШОКС–КОВИД мы использовали ее в исследовании БИСКВИТ (n=103) для оценки эффективности лечения пациентов с начальными и умеренными проявлениями новой коронавирусной инфекции [11, 12].

Результаты

На рисунке 1 показаны корреляции между баллами ШОКС–КОВИД и основными характеристиками тяжести пациентов с коронавирусной пневмонией и цитокиновым штормом по результатам исследования ПУТНИК.

Как видно из рисунка, у тяжелых пациентов с COVID-19 баллы по ШОКС–КОВИД тесно коррелировали со степенью воспаления: с уровнем СРБ ($r=0,64$; $p<0,0001$) и одним из наиболее информативных критериев срыва компенсации и наступления цитокинового шторма соотношения лимфоциты/СРБ ($r=-0,64$; $p<0,0001$). Одновременно имела место и связь с уровнем Д-димера ($r=0,35$; $p=0,042$), предсказывающего опасность развития тромботических и тромбоэмболических осложнений. И, наконец, тесная связь имела место между степенью поражения легких по МСКТ и баллами ШОКС–КОВИД и длительностью пребывания в стационаре ($r=0,57$, $p=0,0009$). Таким образом, эта шкала надежно проявила себя в оценке тяжести течения болезни у пациентов с тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции.

В исследовании Бисквит статистически значимая динамика баллов по ШОКС–КОВИД соответствовала улучшению течения заболевания в как в группе бромгексин/спиро-

Таблица 3. Шкала Оценки Клинического Состояния больных с КОВИД-19 (ШОКС–КОВИД). Модификация Мареева В. Ю., 2020

Параметр	Величина	Баллы
1. ЧДД в покое	<18	0
	18–22	1
	23–26	2
	>26 (или ИВА)	3
2. Температура тела, °C	35,5–37	0
	37,1–38,5	1
	>38,5	2
3. SaO ₂ , %	>93	0
	90–92,9	1
	<90	2
4. Вентиляция	Не требуется	0
	Низко поточная вентиляция в палате	1
	Неинвазивная ИВА в ОРИТ	2
	Инвазивная ИВА в ОРИТ	3
5. СРБ, мг/дл	<10	0
	10–60	1
	60–120	2
	>120	3
6. D- димер, мкг/мл	<0,5	0
	0,51–2,00	1
	2,01–5,00	2
	>5,00	3
7. МСКТ поражение легких, %	Нет пневмонии	0
	0–24	1
	25–49	2
	50–74	3
	75–100	4
ВСЕГО	МАКСИМУМ	20

ЧДД – частота дыхательных движений;

SaO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С – реактивный белок;

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

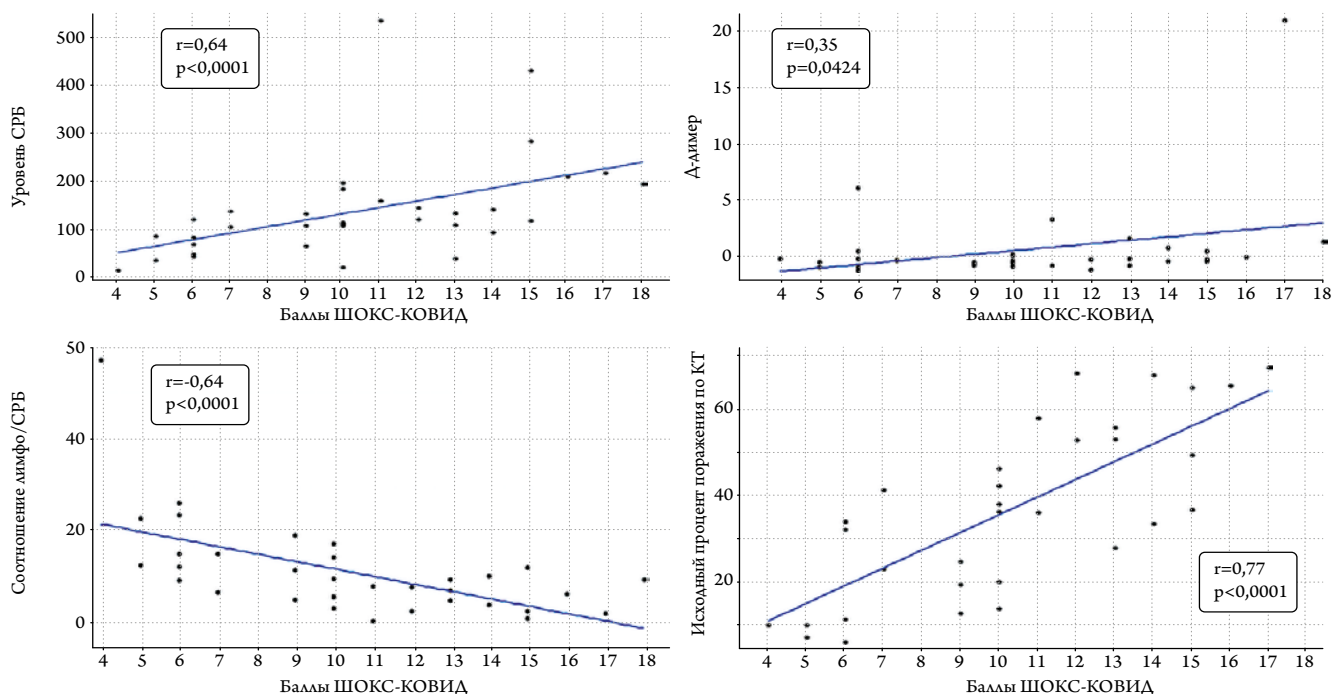
Таблица 4. Корреляционный анализ основных показателей с количеством дней до нормализации температуры. Исследование БИСКВИТ

Показатель	Дни до нормализации температуры, n	Достоверность (p)
СРБ, мг/дл	0,45	>0,0001
Индекс лимфоциты/СРБ	–0,43	0,0001
ШОКС–КОВИД, баллы	0,37	0,0002
Д-димер (мкг/мл)	0,35	0,0004
Возраст, годы	0,26	0,0101
% поражения легких по МСКТ	0,24	0,0199

СРБ – С-реактивный белок;

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Рисунок 1. Корреляция между количеством баллов ШОКС–КОВИД с маркерами воспаления (СРБ и лимфоциты /СРБ), тромбообразования (Д-димер) и процентом поражения легких по МСКТ. Исследование ПУТНИК



нолактон, так и в контрольной. При менее тяжелом течении болезни мы не смогли выявить различия между группами, что не снижает информативности предложенного нами интегрального метода оценки тяжести течения COVID-19. На фоне лечения комбинацией бромгексина и спиронолактона отмечены более быстрое достижение нормализации температуры и тенденция к более короткому пребыванию

пациентов в клинике. Поэтому мы провели корреляционный анализ, чтобы выяснить связи исследованных показателей и особенно баллов по шкале ШОКС–КОВИД с количеством дней до нормализации температуры и количеством дней лечения в клинике.

Как видно из таблицы 4, в настоящем исследовании баллы по ШОКС–КОВИД имели статистически значи-

Рисунок 2. Корреляция между количеством баллов по шкале ШОКС–КОВИД, количеством дней госпитализации, степенью поражения легких и маркером тромбообразования (индекс нейтрофилы/лимфоциты)

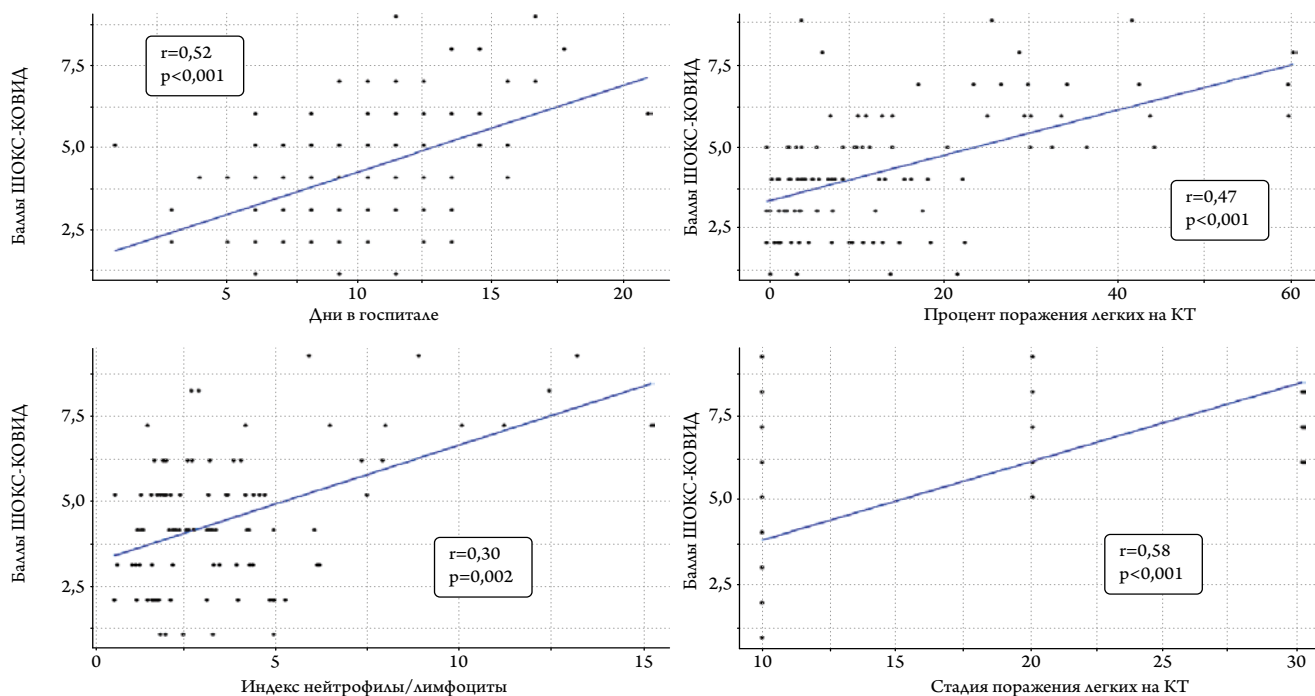


Рисунок 3. Корреляция между баллами по шкале ШОКС–КОВИД, количеством дней до нормализации температуры, лимфопенией и маркерами воспаления (СРБ и лимфоциты/СРБ)

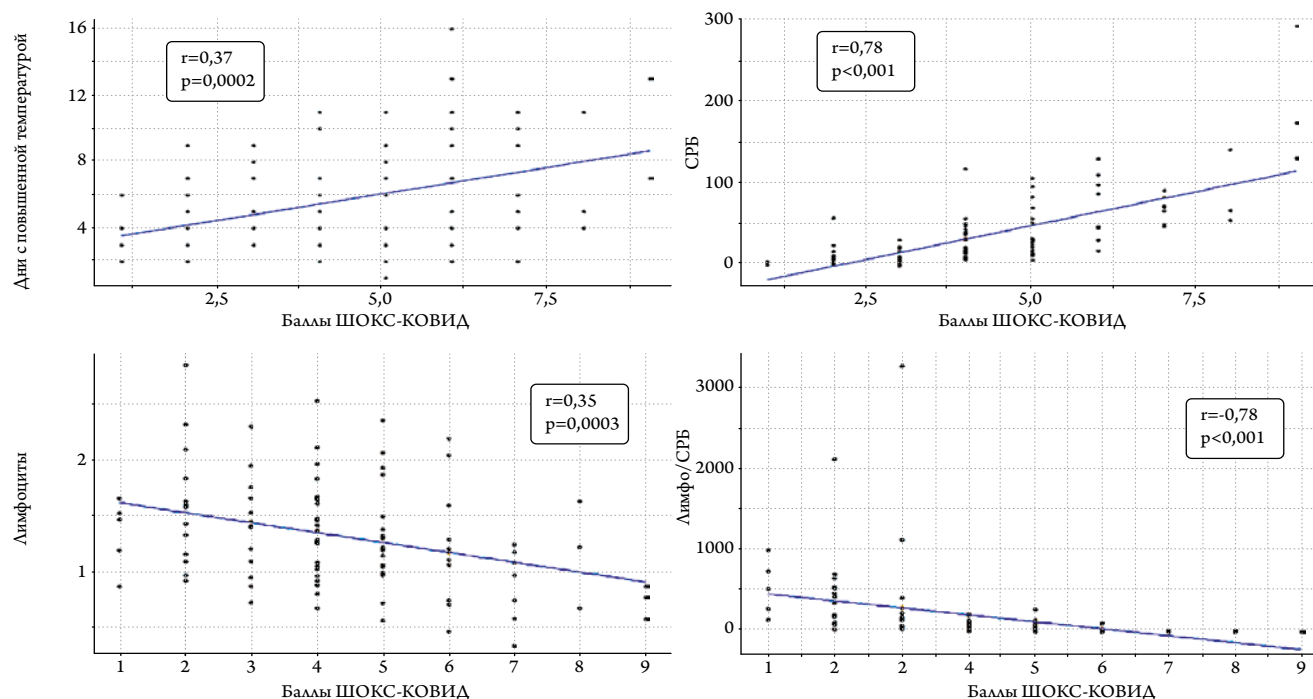


Таблица 5. Баллы ШОКС–КОВИД в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции в сравнении с другими общепринятыми характеристиками

Течение болезни	ШОКС–КОВИД	СРБ, мг/дл	Д-димер, мкг/мл	Лимф, 10 ⁹ /л	КТ (%)	Лимф/СРБ	ИН/л
Легкое течение	2,00 [1,0–2,5]	9,75 [4,89; 17,5]	0,25 [0,14; 0,43]	1,47 (0,53)	5,90 [2,80; 12,2]	148 [77,3; 360]	2,29 [1,55; 4,11]
Умеренно тяжелое	4,00 [3,0–5,0]	39,8 [20,6; 65,2]	0,44 [0,32; 0,52]	1,16 (0,47)	10,8 [6,85; 15,1]	35,8 [14,3; 55,9]	3,51 [2,53; 6,38]
Средняя тяжесть	7,00 [6,0–9,0]	95,1 [67,0; 134]	1,15 [1,00; 1,36]	1,05 (0,59)	25,6 [12,6; 34,7]	12,2 [9,32; 19,2]	4,06 [2,12; 5,45]
Тяжелое течение	12,0 [10,0–14,0]	134 [112; 194]	1,41 [1,20; 1,96]	0,66 (0,41)	53,2 [37,3; 65,1]	6,32 [3,94; 9,47]	6,05 [3,8; 11,2]
Крайне тяжелое течение	15,0 [14,5–15,5]	209 [119; 281]	1,41 [1,33; 1,53]	0,86 (0,51)	53,2 [49,7; 64,9]	6,32 [2,70; 7,05]	6,80 [3,80; 11,2]

Данные для всех показателей кроме уровня лимфоцитов указаны в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для уровня лимфоцитов указано среднее и стандартное отклонение.

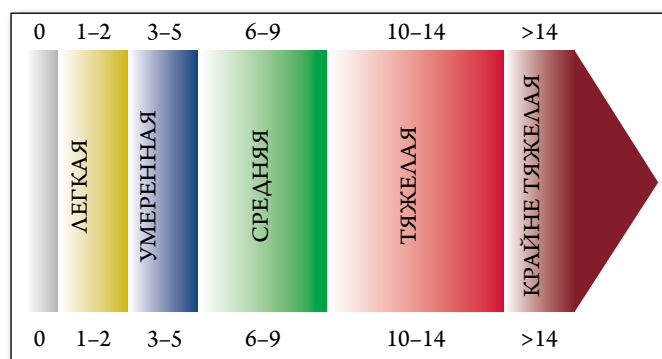
мую связь с количеством дней с повышением температуры ($r=0,37$; $p=0,0002$), уступившую по значимости только величине СРБ и уровню индекса лимфоциты/СРБ и превосходившую по силе связь Д-димер, возраст и процентом поражения легких на МСКТ. Баллы по шкале ШОКС–КОВИД были тесно связаны и с количеством дней пребывания пациентов в клинике ($r=0,51$, $p<0,0001$, самая тесная связь из всех исследуемых показателей). Далее следовали соотношение лимфоциты/СРБ ($r=-0,78$; $p<0,0001$) и уровень СРБ ($r=0,78$; $p<0,0001$). Это позволяет позитивно оценить значимость и адекватность этого метода – подсчета баллов по ШОКС–КОВИД для определения клинического состояния и прогноза пациентов с различной тяжестью болезни.

На рисунках 2 и 3 показаны корреляционные взаимосвязи между баллами ШОКС–КОВИД и основными характеристиками тяжести течения COVID-19 на ранних этапах развития болезни.

Как видно из рисунка 2, длительность пребывания пациента в стационаре была напрямую связана с количеством баллов по шкале ШОКС–КОВИД и степенью поражения легких по КТ (как по проценту поражения легких: $r=0,47$, $p<0,001$, так и по градациям поражения согласно рекомендациям МЗ РФ: $r=0,58$, $p<0,001$). Связь между баллами ШОКС–КОВИД и риском тромбообразования (индекс нейтрофилы/лимфоциты) оказалась значимой ($r=0,30$, $p=0,002$), но менее тесной, чем при более тяжелой стадии болезни. Однако полученные данные лишний раз подтверждают целесообразность тромбопрофилактики даже на начальных стадиях COVID-19.

На рисунке 3 показана статистически значимая прямая связь между баллами по шкале ШОКС–КОВИД и количеством дней до нормализации температуры ($r=0,37$, $p=0,0002$) и обратная с уровнем лимфоцитов ($r=-0,35$, $p=0,0003$), которые и подтверждают острую фазу болезни.

Рисунок 4. Определение степени тяжести COVID-19 по баллам ШОКС - КОВИД



Обсуждение

На наш взгляд, большой интерес представляет тесная взаимосвязь интегральной клинической шкалы с параметрами системного воспаления – прямой с СРБ ($r=0,78$, $p<0,001$) и обратная с соотношением лимфоцитов с СРБ ($r=-0,78$, $p<0,0001$) по данным исследования Бисквит.

Это лишний раз подтверждает риск прогрессирующего воспаления даже у пациентов с начальными формами болезни и минимальным поражением легких по КТ. Это под-

держивает идею о необходимости ранней упреждающей терапии для предотвращения прогрессирования новой коронавирусной инфекции. На основании проведенных исследований мы определили РЕАЛЬНЫЕ показатели шкалы ШОКС–КОВИД, соответствующие разной тяжести заболевания (табл. 5).

Как видно эти баллы нарастают, параллельно с ухудшением всех других маркеров тяжести течения и прогноза больных с новой коронавирусной инфекцией, начиная с бессимптомного течения (нормальный уровень биомаркеров и отсутствие поражения по КТ, 0 баллов) до самых тяжелых форм болезни, требующих лечения в реанимации с использованием ИВЛ.

В конце мы представляем шкалу ШОКС–КОВИД в удобной форме для практического использования (рис. 4).

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова, и поддержана грантом РФФИ 20-04-60487.

Статья поступила 04.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organisation. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. [Av. at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf]. 2020.
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020. [Av. at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>] DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020; NEJMoa2015301. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Av. at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>]. 2017.
- MediCalc. National Early Warning Score 2. [Internet] Available at: <http://www.scymed.com/en/smnxpw/pwfhc210.htm>
- Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Medicine. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
- 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.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu X, 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
- 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
- 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), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiya. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев 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
- 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 Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). Kardiologiya. 2020;60(11). [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440

Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М.

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

ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОЙ СТАДИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Цель	Выявить взаимосвязи фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) с лабораторными и клинико-инструментальными показателями у пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии.
Материал и методы	В исследование включено 118 пациентов в возрасте до 70 лет с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, у которых проведено определение GDF-15 методом иммуноферментного анализа в первые 48 часов от начала клинической картины ИМ, наряду с рутинным обследованием. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U критерию Манна–Уитни, качественных показателей – по критерию χ^2 Пирсона. В качестве показателя наличия связи между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
Результаты	Средний уровень GDF-15 у пациентов с ИМ составил $2,25 \pm 1,0$ нг/мл. Выявлены умеренные корреляционные связи GDF-15 с уровнями натрийуретического пептида ($r=0,36$, $p<0,01$), лейкоцитов ($r=0,32$, $p<0,01$), фракцией выброса по Симпсону ($r=-0,32$, $p<0,01$), слабые – с уровнями тропонина I ($r=0,21$, $p=0,02$), мочевины ($r=0,20$, $p=0,04$) и с толщиной межжелудочковой перегородки по данным эхокардиографии ($r=-0,26$, $p<0,01$). GDF-15 оказался выше у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ($2,36 \pm 1,02$ против $1,99 \pm 0,96$, $p<0,05$) и при наличии зон гипо- или акинеза ($2,35 \pm 1,05$ против $1,85 \pm 0,70$, $p<0,05$). Не было выявлено зависимости GDF-15 от наличия у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.
Заключение	GDF-15 коррелирует с основными маркерами повреждения миокарда, его уровень выше у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST вне зависимости от локализации инфаркта.
Ключевые слова	Фактор дифференцировки роста-15; GDF-15; острый инфаркт миокарда
Для цитирования	Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. Kardiologiia. 2020;60(11):42–48. [Russian: Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. Кардиология. 2020;60(11):42–48]
Автор для переписки	Сабирзянова Александра Андреевна. E-mail: s2101-sash@yandex.ru

Введение

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) относится к белкам суперсемейства трансформирующих факторов роста- β (TGF- β) и является маркером окислительного стресса и воспаления. В норме GDF-15 экспрессируется в плаценте, в предстательной железе и ряде других органов и тканей, но не в сердце [1].

Экспрессия GDF-15 бывает индуцирована в разных тканях под влиянием стрессоров, таких как гипоксия, воспаление или же острое повреждение. В экспериментальной модели сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) у мышей, было обнаружено повышение экспрессии GDF-15 в тканях сердца [2, 3].

Сегодня GDF-15 признается новым биомаркером для оценки риска сердечно-сосудистых событий в различных клинических ситуациях, однако данных по истинной клинической ценности этого маркера при остром инфаркте миокарда (ОИМ) недостаточно.

В нескольких исследованиях у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) было показано, что уровни

GDF-15 в плазме крови коррелируют с наличием в анамнезе сахарного диабета, гипертонической болезни, перенесенного ИМ [4, 5]. А снижение клиренса креатинина у данной категории пациентов и более высокие концентрации натрийуретического пептида и С-реактивного белка, а также тропонина Т были связаны с более высокими концентрациями GDF-15 [4–6]. Было определено, что уровни GDF-15 повышены и связаны со смертностью пациентов с ОКС [4–7].

Уровень GDF-15 изучался у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по результатам нескольких исследований было определено, что данный маркер коррелирует со структурными и функциональными показателями диастолической функции сердца [8], а добавление его как компонента в мультимаркерные шкалы увеличивает прогностическое значение этих шкал в плане риска развития и течения сердечной недостаточности [9].

GDF-15 зарекомендовал себя в качестве биомаркера, улучшающего стратификацию риска кровотечений

и смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся на антикоагулянтной терапии [10], на основании чего он был включен в шкалу оценки риска кровотечений ABC для данной категории пациентов [11].

Перед внедрением нового биомаркера в клиническую практику необходимо более детальное его изучение у разных категорий пациентов, в связи с чем целью нашего исследования стало выявление взаимосвязей GDF-15 с лабораторными и клинико-инструментальными показателями у пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования у пациентов с ОКС, где изучался GDF-15, проводились за рубежом, что обуславливает актуальность нашего исследования.

Материалы и методы

В исследование было включено 118 пациентов с ОИМ, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения стали: возраст старше 70 лет; любое острое воспалительное заболевание и/или обострение хронического воспалительного заболевания в течение 6 месяцев до госпитализации; заболевания соединительной ткани; хроническая обструктивная болезнь легких; сахарный диабет 1 типа или 2 типа; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; острая сердечная недостаточность II класса и выше по T. Killip; сердечная недостаточность с фракцией выброса по Симпсону <40% по результатам эхокардиографии; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозного лечения, в том числе фибрилляция предсердий; креатинин крови >160 мкмоль/л; повышение уровней трансаминаз в 3 и более раз от нормы; беременность и период лактации; алкоголизм или наркомания; онкологические заболевания в анамнезе.

У каждого включенного в исследование пациента был определен уровень GDF-15 методом иммуноферментного анализа. Забор венозной крови для анализа выполнялся в первые 48 часов от начала клинической симптоматики инфаркта миокарда, после чего образцы крови центрифугировались и замораживались при температуре -70°C . Иммуноферментный анализ проводился с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Диапазон определения составлял 0,156–10,0 нг/мл, чувствительность 0,065 нг/мл. Согласно имеющимся литературным данным [5, 6], для пациентов с ОИМ приняты следующие референсные значения GDF-15 для разделения пациентов на группы: <1,2 нг/мл, 1,2–1,8 нг/мл и >1,8 нг/мл.

Всем пациентам также было проведено следующее полное обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови: креатинин, мочевины, калий, натрий, липидный профиль, определение высокочувствительного тропонина, натрийуретического пептида, скорости клубочковой фильтрации по MDRD, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Локальный Этический комитет одобрил протокол данного исследования.

Статистическая обработка собранных данных проводилась с помощью расчетно-вычислительной программы STATISTICA v10.0. Описание количественных показателей, имевших нормальное распределение, представляется в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ), в виде $M \pm \sigma$. Количественные показатели, чье распределение отличается от нормального, описываются с использованием значения медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. По t -критерию Стьюдента оценивалась статистическая значимость различий количественных показателей для нормального распределения, а также использовался непараметрический U критерий Манна–Уитни. Для качественных показателей был использован критерий χ^2 Пирсона. В качестве показателя тесной связи между количественными показателями рассчитаны коэффициент корреляции r Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 118 пациентов с ОИМ с подъемом или без подъема сегмента ST. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 8,7$ лет, при этом 82,2% были мужчины. У 65,3% пациентов была гипертоническая болезнь, у 12,7% имелся постинфарктный кардиосклероз, а 2,5% пациентов перенесли аорто-коронарное шунтирование в анамнезе. Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Средний уровень GDF-15 составил $2,25 \pm 1,0$ нг/мл, минимальное значение GDF-15 оказалось 0,64 нг/мл, максимальное – 7,79 нг/мл. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1) пациенты, у которых уровни GDF-15 были значительно повышены ($>1,8$ нг/мл), – 79 (66,9%) человек; 2) пациенты с умеренно повышенным уровнем GDF-15 (1,2–1,8 нг/мл) – 27 (22,9%) человек; 3) пациенты, у которых уровни GDF-15 были повышены незначи-

Рисунок 1. Уровни GDF-15 у пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии

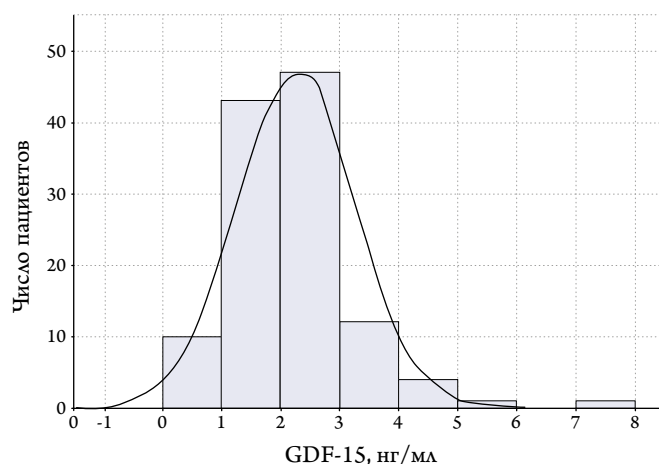


Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Характеристики	Пациенты (n=118), M±σ
Возраст, лет	57,3±8,7
Мужской пол, %	82,2
Систолическое артериальное давление при поступлении, мм рт. ст.	129,6±19,2
Диастолическое артериальное давление при поступлении, мм рт. ст.	78,2±11,2
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	65,3
Курение, %	35,6
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	12,7
Стентирование в анамнезе, %	5,9
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, %	2,5
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	6,8
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0±4,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,3±1,2
Креатинин, мкмоль/л	93,1±15,6
GDF-15, нг/мл	2,25±1,0
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	50,8±7,4

тельно (<1,2 нг/мл), – 12 (10,2%), человек. Уровни GDF-15 представлены на рисунке 1.

В результате проведенного анализа средний уровень GDF-15 у мужчин составил 2,26±1,02 нг/мл, у женщин 2,22±0,99 нг/мл (p=0,84). Также не было выявлено зависимости уровня GDF-15 от возраста пациентов.

Взаимосвязь различных количественных демографических, инструментальных и лабораторных показателей с GDF-15 представлена в таблице 2.

В результате исследования выявлена статистически значимая корреляционная связь GDF-15 умерен-

Таблица 2. Взаимосвязь основных количественных демографических, инструментальных и лабораторных показателей в исследовании с GDF-15

Показатель	GDF-15	
	r	p
Возраст	0,143	0,12
Индекс массы тела	–0,02	0,83
ФВ по Симпсону	–0,32	0,01
Толщина МЖП	–0,26	0,01
КДО	0,16	0,07
Масса миокарда ЛЖ	0,01	0,85
Многлобин	0,05	0,55
Тропонин	0,21	0,02
Натрийуретический пептид	0,36	<0,01
АСТ	0,17	0,05
АЛТ	0,03	0,89
Креатинин	0,16	0,07
Мочевина	0,2	0,04
Общий холестерин	–0,06	0,49
ЛПНП	0,01	0,88
ЛПВП	–0,08	0,36
Триглицериды	–0,17	0,05
Эритроциты	–0,2	0,02
Лейкоциты	0,32	<0,01
Тромбоциты	–0,05	0,55
АЧТВ	0,13	0,14
Прототромбиновое время	0,19	0,03

ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

ного и слабого порядка со следующими лабораторными и инструментальными показателями: с уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (r=0,36, p<0,01), тропонина I (r=0,21, p=0,02), лейкоцитов (r=0,32, p<0,01), мочевины (r=0,20, p=0,04), а также с полученными по данным ЭхоКГ ФВ по Симпсону (r=–0,32, p<0,01) и толщиной межжелудочковой перегородки (r=–0,26, p<0,01).

У 29,7% пациентов в исследовании был ОИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), у 28,8% переднебоковой стенки, передней – у 16,1%, переднеперегородочной –

у 4,2%, ниже-боковой – у 9,3%, боковой – у 5,1%, циркулярный ОИМ – у 2,5%, и у 4,2% пациентов был ОИМ неуточненной локализации. Взаимосвязи между повышенными уровнями GDF-15 и локализацией ОИМ обнаружено не было.

Были выявлены следующие различия по уровням GDF-15 в разных группах пациентов. GDF-15 оказался достоверно выше у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST ($2,36 \pm 1,02$ нг/мл), нежели в группе пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST ($1,99 \pm 0,96$ нг/мл; $p < 0,05$). Обе группы были сопоставимы между собой по гендерному составу, возрасту, индексу массы тела и соответствовали всем критериям включения и исключения из исследования в целом. Фракция выброса по Симпсону в группе пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST оказалась достоверно ниже. Однако в группе пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST значительно преобладало число пациентов с анамнезом гипертонической болезни, а также было больше в процентном соотношении пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, стентированием коронарных артерий и аорто-коронарным шунтированием в анамнезе, однако без статистической разницы по последним трем параметрам. Таким образом, пациенты с ОИМ без подъема сегмента ST имели более отягощенный анамнез при более высокой ФВ по данным ЭхоКГ, но достоверно более низкий уровень GDF-15 в нашем исследовании. Сравнительная характеристика двух групп пациентов с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST представлена в таблице 3.

При дальнейшем анализе уровней GDF-15 в подгруппах не было выявлено статистически значимой зависимости его концентрации с наличием у пациентов таких сердечно-сосудистых факторов риска, как курение, индекс массы тела, постинфарктный кардиосклероз и гипертоническая болезнь в анамнезе.

В то же время концентрации GDF-15 оказались значительно и достоверно выше у пациентов с наличием по данным ЭхоКГ зон гипо- или акинеза ($2,35 \pm 1,05$ нг/мл; $p < 0,05$), чем у пациентов без нарушений локальной сократимости ($1,85 \pm 0,70$ нг/мл; $p < 0,05$). И еще одним ЭхоКГ параметром для разделения на группы сравнения оказалась толщина межжелудочковой перегородки, в результате чего было определено, что уровни GDF-15 выше у пациентов без гипертрофии межжелудочковой перегородки ($2,51 \pm 1,09$ нг/мл против $2,10 \pm 0,94$ нг/мл; $p < 0,05$). При этом корреляционных взаимосвязей с такими ЭхоКГ параметрами, как масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ, получено не было.

Обсуждение

Определение GDF-15 у пациентов с ОИМ представляет интерес и имеет практическое значение, так как бы-

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп пациентов с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST

Характеристики	ОИМ с подъемом сегмента ST (n=84), M±σ	ОИМ без подъема сегмента ST (n=34), M±σ	p
Мужской пол, %	85,7	73,5	0,11
Возраст, лет	56,88±9,57	58,38±6,16	0,78
Индекс массы тела, кг/м ²	28,01±4,74	28,06±4,52	0,92
Фракция выброса по Симпсону, %	49,69±7,23	53,73±7,13	<0,01
Курение, %	36,9	32,4	0,64
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	58,3	82,4	<0,01
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	9,5	20,6	0,10
Стентирование в анамнезе, %	4,8	8,8	0,39
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, %	1,2	5,9	0,14
GDF-15, нг/мл	2,36±1,02	1,99±0,96	<0,05

ло показано, что повышенные уровни GDF-15 связаны с более высоким риском смерти и повторного ИМ в течение 1 года после события, как у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST [6, 7]. Поэтому изучение нового биомаркера и его взаимосвязей с другими клинико-лабораторными показателями является важным этапом перед внедрением данного показателя в клиническую практику.

По результатам нашего исследования, медиана уровня GDF-15 ($2,07$ ($1,55$ – $2,73$) нг/мл) оказалась выше, чем в проведенных ранее зарубежных исследованиях у пациентов с ИМ. Например, в одном из исследований медиана GDF-15 составила $1,47$ ($0,24$ – $31,86$) нг/мл, и в этом же исследовании не было выявлено разницы в концентрациях биомаркера у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST [12]. А в исследовании куда были включены только пациенты с ОИМ без подъема сегмента ST, медиана уровня GDF-15 составила $1,43$ ($1,03$ – $2,08$) нг/мл [6]. Возможно, что более высокий средний уровень GDF-15 в нашем исследовании связан с преобладанием пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (71,2% от общего числа включенных в исследование пациентов), концентрации биомаркера в крови у которых оказались достоверно выше, чем в группе пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST. В свою очередь, статистически значимый более высокий уровень

GDF-15 в группах пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST и с наличием зон гипо- или акинеза может говорить о потенциальной способности биомаркера отражать степень и глубину поражения миокарда.

Имеются разные данные по поводу уровней GDF-15 в зависимости от гендерной принадлежности. В исследовании Rancho Bernardo у мужчин отмечались более высокие концентрации GDF-15 [13], а в исследовании PROVE IT-TIMI 22, напротив более высокие уровни биомаркера были у женщин [4]. Результаты Dallas Heart Study не показали разницы между мужчинами (0,67 (0,5–0,92) нг/мл) и женщинами (0,66 (0,48–0,9) нг/мл) [14], что согласуется с результатами нашего исследования, где не было выявлено достоверно значимых различий в уровнях GDF-15 по гендерному признаку.

Существуют данные о взаимосвязи GDF-15 и возраста пациента. Отмечалось, что с течением времени в среднем концентрации GDF-15 увеличиваются на 11%, например, в исследовании PIVUS от 1,10 (0,94–1,35) нг/мл исходно до 1,24 (0,99–1,69) нг/мл через 5 лет [15]. В нашем исследовании не было выявлено зависимости концентраций биомаркера GDF-15 от возраста пациента, однако следует помнить, что в исследование не включались пожилые пациенты старше 70 лет, в то время как в исследовании PIVUS уровни GDF-15 оценивались у участников в возрасте 70 и 75 лет. Это может говорить об отражении уровнем GDF-15 процесса старения, который, как известно, связан с кумулятивным оксидативным стрессом, гликозилированием белка и воспалением, то есть с теми процессами, которые также вызывают экспрессию GDF-15. Дизайн нашего исследования специально исключал подобные влияния на уровень GDF-15.

Имеющиеся на сегодняшний день результаты проспективных исследований говорят о том, что уровни GDF-15 положительно коррелируют с курением, наличием гипертонической болезни и сахарного диабета, перенесенным в анамнезе ИМ, нарушением функции почек [4, 5], а отрицательная корреляционная связь имеется с уровнями общего холестерина и липопротеинов высокой плотности [13, 16]. А также есть взаимосвязи между уровнями GDF-15 и концентрациями промозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка. Корреляции между ними были выявлены умеренные, но статистически значимые ($r=0,24$, $p<0,001$ для каждого) [4]. Также отмечалась положительная корреляционная связь между GDF-15 и уровнями тропонина Т [4–6].

Однако в нашем исследовании не было выявлено статистически достоверной разницы и какой-либо значимой зависимости концентрации GDF-15 от наличия у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, индекс массы тела, постин-

фарктный кардиосклероз и гипертоническая болезнь в анамнезе, а также уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Но в части корреляционных связей с некоторыми лабораторными параметрами наши результаты согласуются с уже имеющимися данными. Согласно полученным результатам уровень GDF-15 коррелирует с основными маркерами миокардиальной дисфункции и повреждения миокарда, а именно с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I, а также с уровнем лейкоцитов и мочевины, что соответствует определению GDF-15, как маркера воспаления в целом, а также согласуется с его возможностью отражать нарушения почечной функции.

По результатам исследования PIVUS было сделано наблюдение, что чем выше уровень GDF-15, тем больше выражены у пациентов ремоделирование миокарда и гипертрофия ЛЖ [15]. В моделях на мышах зарубежными авторами было показано антигипертрофическое и антиремоделирующее действие GDF-15 [2, 17]. Эти противоречивые данные до сих пор остаются поводом для дискуссий. Если GDF-15 обладает антигипертрофическим и антиремоделирующим действием, то логично предположить, что повышенные уровни биомаркера должны указывать на улучшение функции и нормальную геометрию ЛЖ. По результатам нашего исследования, концентрация GDF-15 оказалась выше у пациентов без гипертрофии МЖП по данным ЭхоКГ, однако судить о наличии взаимосвязей концентрации GDF-15 и гипертрофии ЛЖ однозначно не представляется возможным, так как при этом нами не было выявлено зависимости между данным биомаркером и индексом массы миокарда ЛЖ. Этот вопрос требует дополнительного изучения, и следует помнить, что ограничением для интерпретации результатов уже проанализированных исследований, связанных с GDF-15 и ЭхоКГ параметрами, является малая выборка пациентов.

Заключение

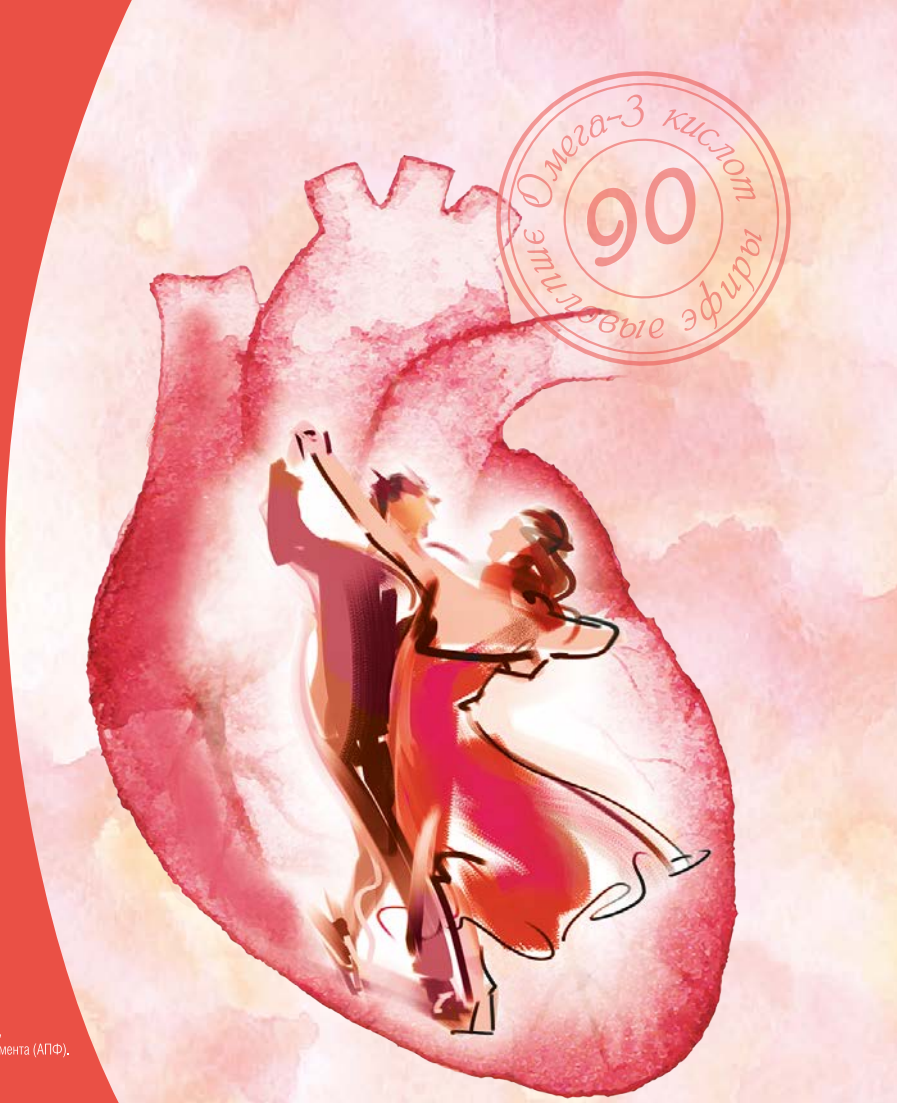
1. Концентрации GDF-15 значимо выше у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, а также у пациентов с наличием зон гипо- или акинеза по данным ЭхоКГ вне зависимости от локализации ИМ.
2. Не выявлено значимой зависимости уровней GDF-15 от возраста и гендерной принадлежности пациентов.
3. GDF-15 положительно коррелирует с основными лабораторными маркерами повреждения миокарда и миокардиальной дисфункции, а именно с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I.
4. Существует отрицательная корреляционная связь GDF-15 с ЭхоКГ параметрами, а именно с ФВ и тол-



Abbott

- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (I2=26) (p=0.0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимающих препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (I2=32) (p=0.0082). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0.041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии на 8 % (p=0.009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0.013). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия, эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии) в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперлипопротеинемией типа I). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечения (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции), вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка.** Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к какому-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоксана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперлипопротеинемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.



1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009; Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUS2120310 от 25.11.2019

щиной МЖП, концентрация GDF-15 достоверно выше у пациентов без гипертрофии МЖП.

недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста-15.

Сокращения

ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ХСН – хроническая сердечная

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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
3. 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
4. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of Recurrent Events in Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(1):203–10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213512
5. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T et al. Growth Differentiation Factor 15 for Risk Stratification and Selection of an Invasive Treatment Strategy in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2007;116(14):1540–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697714
6. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N et al. Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846
7. Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2007;28(23):2858–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm465
8. Dinh W, Füh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Schefold T et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97(1):65–75. DOI: 10.1590/S0066-782X2011005000058
9. Lok DJ, Klip IJ, Lok SJ, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, van Wijngaarden J et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(6):831–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013
10. 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
11. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016; 387: 2302–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8
12. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1057–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn600
13. 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
14. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Omland T, Atzler D et al. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
15. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2346–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261
16. Ho JE, Mahajan A, Chen M-H, Larson MG, McCabe EL, Ghorbani A et al. Clinical and Genetic Correlates of Growth Differentiation Factor 15 in the Community. *Clinical Chemistry*. 2012;58(11):1582–91. DOI: 10.1373/clinchem.2012.190322
17. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R et al. GDF15/MIC-1 Functions As a Protective and Antihypertrophic Factor Released From the Myocardium in Association with SMAD Protein Activation. *Circulation Research*. 2006;98(3):342–50. DOI: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0

Буданова Д. А., Антюфеева О. Н., Ильгисонис И. С., Соколова И. Я.,
Беленков Ю. Н., Ершов В. И., Бочкарникова О. В., Гадаев И. Ю.

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

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МАРКЕРОВ ПРЯМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНДОЛЕНТНЫМИ ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Изучить динамику маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, а также показателей дисфункции эндотелия (ДЭ) у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.
Материал и методы	Современная противоопухолевая терапия лимфом зачастую ассоциирована с развитием кардиоваскулотоксичности, изучение механизмов которой является актуальным научным направлением. Проведено исследование маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, а также параметров ДЭ у пациентов с индолентными лимфомами на фоне полихимиотерапии (ПХТ). В исследование включены 77 пациентов с впервые выявленными лимфомами индолентного типа. Основная группа (n=52): средний возраст 63,4±2,8 года, 15 (28,8%) мужчин, леченные одним курсом ПХТ. Группа сравнения (n=25): средний возраст 61,8±3,7 года, 8 (32%) мужчин, не леченные ПХТ. У пациентов обеих групп определяли тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), кардиальную изоформу белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для оценки ДЭ определяли уровень молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), оценивали структурно-функциональное состояние мелких сосудов методом фотоплетизмографии. У пациентов обеих групп исследуемые параметры определяли в начале исследования (T1) и после курса ПХТ для основной группы (T3); при наличии в схеме ПХТ антрациклиновых антибиотиков оценивали вторую точку (T2) через 6 ч после введения препаратов.
Результаты	В обеих группах выявлено повышение уровня NT-proBNP, статистически значимо более выраженное в группе сравнения (49,896±23,228 и 20,877±8,534 пмоль/л соответственно; p=0,011), а после курса ПХТ отмечена тенденция к его повышению. До начала лечения выявлены лабораторные и инструментальные признаки ДЭ: уровень VCAM в группе сравнения и в основной группе составил 4951±1297 и 3225±757 нг/мл соответственно (p=0,246); индекс отражения <1,8 в основной группе и в группе сравнения – у 23 (44,2%) и у 16 (64%) пациентов соответственно (p=0,098). В процессе курса ПХТ отмечалось достоверное улучшение функции эндотелия: снижение уровня VCAM на 748 нг/мл (p=0,016), что ассоциировалось с достоверным снижением СОЭ на 2,71 мм/ч (p=0,027) и уровня лактатдегидрогеназы на 62,38 Ед/л (p=0,026). Статистически значимого снижения других воспалительных маркеров (альфа-2-глобулин, фибриноген, С-реактивный белок, количество нейтрофилов) не выявлено.
Заключение	Наибольшей чувствительностью в оценке кардиотоксического действия ПХТ обладал уровень NT-proBNP. Полученные результаты по динамике уровня VCAM свидетельствуют о вероятной роли самого заболевания в развитии ДЭ у больных данной группы.
Ключевые слова	Дисфункция эндотелия; кардиотоксичность; лечение индолентных лимфом; тропонин I; высокочувствительный тропонин I; кардиальная изоформа белка, связывающего жирные кислоты; мозговой натрийуретический пептид; молекула адгезии сосудистых клеток; фотоплетизмография
Для цитирования	Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Ilgisonis I.S., Sokolova I.Ya., Belenkov Yu.N., Ershov V.I. et al. Assessment of the Dynamics of Markers for Direct Damage and Myocardial Dysfunction, Indicators of Endothelial Dysfunction in Patients With Indolent Lymphomas Before and After Anticancer Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):49–56. [Russian: Буданова Д. А., Антюфеева О. Н., Ильгисонис И. С., Соколова И. Я., Беленков Ю. Н., Ершов В. И. и др. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):49–56].
Автор для переписки	Буданова Дарья Александровна. E-mail: dbudanova@yandex.ru

Введение

Достижения фармакотерапии в последние годы позволяют по-новому оценивать прогноз лимфоопролиферативных заболеваний. Применение современных противоопухолевых препаратов помогает увеличить продолжительность жизни больных лимфомой. Однако в процессе последующего наблюдения за пациентами, излечившимися от гемобластоза, отмечается более частое развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важную роль в их возникновении играет кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов, однако механизмы реализации данных осложнений до конца не ясны. При этом одним из важных патогенетических факторов в развитии кардиальной патологии является дисфункция эндотелия (ДЭ) [1–3]. В связи с этим можно предположить, что развитие ДЭ, связанное с полихимиотерапией (ПХТ), может вносить вклад в повышение риска развития ССЗ и у пациентов с лимфомами, получающих противоопухолевое лечение. Поэтому нами было проведено исследование динамики маркеров прямого повреждения миокарда и показателей ДЭ у пациентов с индолентными лимфомами на фоне ПХТ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В исследовании приняли участие 77 пациентов с впервые выявленной индолентной лимфомой. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 52 больных (характер течения индолентной лимфомы обуславливал необходимость начала ПХТ); группа сравнения – 25 больных (ПХТ еще не проводилась). Диагноз лимфоопролиферативного заболевания устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ «Опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 г.» (включая данные клинической картины, компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга и/или лимфатического узла). В исследование включены пациенты со следующими нозологиями: лимфома из клеток маргинальной зоны (n=14; 18%), лимфома из мелких клеток/В-клеточный хронический лимфолейкоз (n=18; 23%), фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа (n=13; 17%), фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа (n=22; 29%), макроглобулинемия Вальденстрема (n=10; 13%). Подробная характеристика пациентов в исследуемых группах приведена в табл. 1. Пациенты основной группы получали различные курсы ПХТ: R-CHOP, R-COP, R-FC, RB, RL (R – ритуксимаб, C – циклофосфан, H – доксорубин, O – винкристин, B – бендамустин, L – хлорамбуцил, P – преднизолон, F – флударабин).

Таблица 1. Основные клиничко-anamnesticheskie характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа, n=52	Группа сравнения, n=25	Статистическая значимость
Возраст (M±m), годы	63,4±2,8	61,8±3,7	p(WW)=0,827
Пол (М/Ж), n	15/37	8/17	p(F)=0,999
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	13 (25)	3 (12)	p(F)=0,140
Курение, n (%)	14 (27,3)	5 (20)	p(F)=0,572
ИМТ >25 кг/м², n (%)	23 (43,9)	11 (44)	P(U)=0,547
Отсутствие в анамнезе повышения АД, n (%)	31 (59,1)	10 (40)	p(χ²)=0,348
1-я степень АД, n (%)	8 (15,9)	8 (32)	
2-я степень АД, n (%)	6 (11,4)	4 (16)	
3-я степень АД, n (%)	7 (13,6)	3 (12)	p(χ²)=0,55
Антиагреганты, n (%)	6 (11,36)	2 (8)	
Антикоагулянты, n (%)	17 (33,09)	6 (24)	p(F)=0,126
Бета-адреноблокаторы, n (%)	16 (30,61)	13 (52)	p(F)=0,152
Ингибиторы АПФ, n (%)	6 (12,02)	6 (24)	p(F)=1,00
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	6 (12,02)	3 (12)	p(F)=0,245
Тиазидные диуретики, n (%)	5 (8,82)	4 (16)	p(F)=1,00
Блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина), n (%)	7 (13)	3 (12)	

p(U) – по критерию Манна–Уитни, p(WW) – по тесту Вальда–Вольфовица, p(χ²) – по критерию хи-квадрат, p(F) – по точному критерию Фишера. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; АД – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

Согласно дизайну исследования, у пациентов основной группы определение функции эндотелия, уровня маркеров прямого повреждения миокарда и уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) проводили до (T1) и после (T3) одного курса ПХТ, что в среднем составило около 7 дней. Если в курс терапии входили антрациклиновые антибиотики, то дополнительно определяли уровень маркеров повреждения миокарда и NT-proBNP через 6–8 ч после введения цитостатиков (T2). У пациентов из группы сравнения уровень исследуемых биомаркеров определяли однократно (T1) при верификации диагноза индолентной лимфомы. В процессе работы изучали динамику следующих лабораторных параметров в плазме крови: тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), кардиальная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), NT-proBNP и маркер ДЭ — молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM). Для определения уровня указанных маркеров использовали иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный методы с применением реактивов Human VCAM-1 Platinum ELISA;

NT-proBNP BIOMEDICA; тест-системы Troponin I (Human cardiac-specific) Enzyme immunoassay test kit; тест-системы TnI-Ultra; тест-системы Human h-FABP HK402 Hycult Biotech. Для оценки состояния структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла всем пациентам проводили неинвазивную фотоплетизмографию с применением аппарата «Ангиоскан-01» (Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы. Для статистического анализа использовались корреляционный анализ по Спирмену, метод сравнения средних, статистическое наблюдение. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Исходные значения маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, маркера эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

Показатель	Норма	Группа сравнения, n=25	Основная группа, n=52	p(U)
Тропонин I (TnI), нг/мл	0,03–50	1,043±0,15	0,924±0,095	0,119
Высокочувствительный тропонин I (hs-cTnI), нг/мл	0,006–50	0,054±0,04	0,035±0,016	0,057
Кардиальная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (h-FABP), нг/мл	До 15	1,833±0,26	1,818±0,171	0,94
Мозговой натрийуретический пептид сердечного типа (NT-proBNP), пмоль/л	0–14,29	49,896±23,228	20,877±8,534	0,011
Молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM), нг/мл	400,6–1340,8	4951±1297	3225±757	0,246

Данные представлены в виде Mean – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. p(U) – по критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Динамика исследуемых маркеров повреждения миокарда, NT-proBNP, острофазовых показателей в основной группе на фоне противоопухолевой терапии

Тест	Динамика между точками измерения	n	Среднее значение					Ранговые значения p(T)
			mean	m	SD	t	p(t)	
TnI, нг/мл	T2–T1	18	–0,185	0,185	0,453	–0,70	0,492	0,584
	T3–T2	18	–0,025	0,031	0,140	–0,80	0,440	0,475
	T3–T1	20	–0,076	0,080	0,367	–0,95	0,353	0,893
hs-cTnI, нг/мл	T2–T1	18	–0,008	0,000	0,001	–0,62	0,539	0,48
	T3–T2	18	+0,001	0,001	0,004	1,05	0,305	0,48
	T3–T1	25	–0,002	0,000	0,003	0,003	0,550	1,00
h-FABP, нг/мл	T2–T1	18	–0,514	0,158	0,418	–3,25	0,017	0,043
	T3–T2	18	+0,083	0,239	0,585	0,35	0,741	0,753
	T3–T1	37	–0,290	0,169	0,757	–1,71	0,103	0,061
NT-proBNP, пмоль/л	T2–T1	18	–12,688	8,148	8,737	0,38	0,705	0,950
	T3–T2	18	+24,366	21,258	95,070	0,98	0,338	0,064
	T3–T1	32	+11,677	10,146	67,304	1,15	0,256	0,076
VCAM, нг/мл	T2–T1	50	–748	395	1769	–1,89	0,074	0,035
СОЭ, мм/ч	T2–T1	50	–2,71	3,10	14,19	–0,88	0,391	0,027
ЛДГ, ед/л	T2 – T1	50	–62,38	21,7	99,43	–2,88	0,009	0,026
Альфа-2-глобулин, %	T2 – T1	50	–0,44	0,3	1,39	–1,46	0,159	0,399
Фибриноген, г/л	T2 – T1	50	–0,48	1,54	0,33	–1,45	0,16	0,29
СРБ, мг/дл	T2 – T1	50	–0,24	0,21	0,97	–1,14	0,268	0,149

n – число наблюдений; mean – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; t – критерий Стьюдента; p(t) – по тесту Стьюдента; p(T) – по тесту Вилкоксона; СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок.

Результаты

Исследование динамики показателей прямого повреждения миокарда и NT-proBNP

Исходные уровни маркеров прямого повреждения миокарда в обеих группах находились в пределах референтных значений. Полученные результаты первичных измерений и динамика исследуемых лабораторных показателей на фоне специфической терапии подробно указаны в табл. 2 и 3. Выявлено, что средние уровни TnI, hs-cTnI, h-FABP и NT-proBNP в группе сравнения были выше, чем в основной. Для маркеров прямого повреждения миокарда данное превышение было незначимым ($p(\text{TnI})=0,119$, $p(\text{hs-cTnI})=0,057$, $p(\text{h-FABP})=0,94$). Средний уровень NT-proBNP в группе сравнения был статистически значимо выше, чем в основной группе ($p(\text{NT-proBNP})=0,011$),

при сопоставимости обеих групп по всем критериям отбора больных. Поскольку известно влияние функционального состояния почек на уровень NT-proBNP, был проведен анализ скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов обеих групп. Средняя расчетная СКФ (MDRD) в группе сравнения составила 58,18 мл/мин, в основной – 70,98 мл/мин ($p(t)=0,06$), чем, вероятнее всего, и объяснялись полученные результаты.

В процессе терапии статистически значимой динамики маркеров прямого повреждения миокарда выявлено не было, поскольку полученные значения по-прежнему не превышали референтные – $p(TnI)=0,893$, $p(hs-cTnI)=1,000$, $p(h-FABP)=0,061$. Колебания уровней исследуемых маркеров были разнонаправленными. Повышение исходных значений концентрации TnI в процессе терапии отмечено у 3 (5,8%) пациентов, hs-cTnI – у 4 (8,6%) пациентов и уровень h-FABP увеличился у 12 (23%) больных. Несмотря на сохраняющиеся в пределах нормы уровни TnI, hs-cTnI, h-FABP, проведен корреляционный анализ между повышением концентрации маркеров прямого повреждения миокарда и полом пациента, возрастом, наличием сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, введением антрациклиновых антибиотиков. В результате анализа установлена сильная прямая корреляция повышения уровня TnI с курсами ПХТ, включавшими группу антрациклинов (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,7$; $p(t)=0,046$).

При оценке влияния одного курса ПХТ на уровень NT-proBNP выявлена тенденция к повышению его средней концентрации по группе с $20,877 \pm 8,534$ пмоль/л до $32,555 \pm 13,978$ пмоль/л ($p=0,076$) (норма 0–14,29 пмоль/л). Однако при детальном анализе колебание уровня NT-proBNP в процессе ПХТ было разнонаправленным, разница концентрации маркера после завершения курса ПХТ и исходным значением показателя колебалась от –36,8 до 439,8 пмоль/л, т.е. у части больных в результате лечения уровень NT-proBNP снижался, а у других повышался.

Исследование динамики лабораторных и инструментальных показателей ДЭ

Оценка исходных уровней VCAM выявила ДЭ у пациентов обеих групп, что подтверждалось превышением полученных средних значений над референтным для здоровых доноров (400,6–1340,8 нг/мл). В группе сравнения этот показатель был равен 4951 ± 1297 нг/мл, в основной группе – 3225 ± 757 нг/мл ($p=0,246$). На фоне курса ПХТ отмечено статистически значимое снижение среднего уровня VCAM на 748 ± 15 нг/мл ($p(T)=0,016$). При оценке влияния ПХТ на выраженность ДЭ получена отрицательная корреляция средней силы ($r(S)=-0,497$) между эффектом терапии и исходным уровнем VCAM. Таким образом, чем больше был изначальный уровень VCAM, тем сильнее он снижался в результате лечения. Важно, что одно-

временно со снижением уровня VCAM у пациентов исследуемой группы уменьшалась и активность островоспалительных тестов: СОЭ в процессе ПХТ снизилась с $15,71 \pm 3,27$ до $13,00 \pm 3,80$ мм/ч ($p=0,027$), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – с $421,86 \pm 46,40$ до $359,48 \pm 31,82$ ед/л ($p=0,026$), альфа-2-глобулин – с $11,02 \pm 0,43$ до $10,58 \pm 0,26\%$ ($p=0,399$), фибриноген – с $4,15 \pm 0,39$ до $3,67 \pm 0,24$ г/л ($p=0,29$), С-реактивный белок – с $1,14 \pm 0,26$ до $0,89 \pm 0,21$ г/дл ($p=0,149$). Кроме того, зафиксировано снижение числа нейтрофилов с $(4,2 \pm 0,46) \times 10^3$ клеток/мкл до $(3,8 \pm 0,48) \times 10^3$ клеток/мкл ($p=0,36$). При оценке корреляции выявлялась связь средней силы ($r(S)=0,3$; $p=0,11$) между уровнями ЛДГ и VCAM. Необходимо отметить, что у 9 (18%) пациентов в процессе одного курса терапии изменился показатель VCAM, что выражалось в повышении его концентрации, при этом динамика островоспалительных тестов была также отрицательной. При ретроспективном анализе данная группа имела неблагоприятный характер течения основного заболевания, хотя для подтверждения этого требуется более глубокий дополнительный анализ.

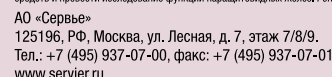
Для изучения структурного состояния артериол при проведении фотоплетизмографии (ФПГ) проведен анализ индекса отражения (RI, норма <30%). RI более 30% выявлен у 34 (66%) пациентов в основной группе и у 17 (68%) в группе сравнения ($p=0,267$). Среднее значение этого показателя в основной группе составило $37,7 \pm 3,86\%$, в группе сравнения – $40,55 \pm 5,27\%$. Анализ средних значений RI свидетельствует о снижении эластичности артериол у включенных в исследование пациентов, т.е. о ДЭ на уровне мелких резистивных сосудов. В процессе терапии у пациентов основной группы этот показатель снижался на $6,3 \pm 4,13\%$ ($p=0,095$).

Для оценки функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) использовали анализ RI (норма менее 1,8). При первичном анализе групп признаки нарушения МЦР выявлены у 23 (44,2%) пациентов основной группы и у 16 (64%) в группе сравнения, $p(F)=0,098$. Проведение курса ПХТ сопровождалось некоторым улучшением функционального состояния артериол – среднее увеличение RI на $0,17 \pm 0,14$ без статистической значимости, $p(t)=0,24$, $p(T)=0,313$.

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что один курс ПХТ не приводит к статистически значимой динамике маркеров прямого повреждения миокарда; полученные данные соответствуют референтным значениям. Однако случаи повышения уровня TnI в основной группе пациентов четко коррелируют с применением антрациклиновых антибиотиков даже в незначительных дозах. Повышение концентрации NT-proBNP выявляется не только на самых первых этапах терапии,

ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ



но и у больных в группе сравнения, не получавших лечение. У пациентов с индолентными лимфомами еще до начала терапии выявляются признаки ДЭ, которые определяются как лабораторно (VCAM), так и инструментально (по данным ФПГ). В процессе курса ПХТ отмечается улучшение функции эндотелия, которое подтверждается снижением концентрации VCAM. Важно, что улучшение показателей функции эндотелия коррелирует со снижением активности острой фазы воспаления и уровнем нейтрофилов. Достоверной динамики исследуемых методом ФПГ параметров не отмечено, что, вероятнее всего, объясняется малым сроком наблюдения за пациентами.

В связи с изложенным для оценки кардиотоксического действия при проведении ПХТ пациентам с индолентными лимфомами наиболее важным является контроль уровня NT-proBNP. Целесообразно определение его уровня как до начала терапии цитостатиками, так и в процессе лечения, поскольку повышение уровня NT-proBNP выявлено в обеих исследуемых группах, а динамика концентрации данного маркера после одного курса была статистически значимой. Сравнивая полученные данные с данными литературы, необходимо отметить, что изучение динамики уровня NT-proBNP для прогноза кардиотоксичности ПХТ терапии проводилось в ряде исследований. Однако полученные результаты неоднозначны. Среди используемых прогностических подходов рассматриваются исходное повышение уровня этого нейрогуморального модулятора и его динамика в процессе терапии. Так, М. Ferraro и соавт. [4] подтвердили, что исходный уровень NT-proBNP служит точным предиктором антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с лимфомой Ходжкина. В исследовании Е. Gimeno и соавт. [5] у пациентов с неходжкинскими лимфомами уровень NT-proBNP выше 900 пг/мл на фоне ПХТ был сопряжен с повышенным риском смерти (скорректированное отношение рисков 11,1 при 95% доверительном интервале от 3,8 до 32,9; $p < 0,001$), тогда как Н. Sawaya и соавт. [6] не выявили прогностической ценности NT-proBNP в развитии кардиотоксичности при химиотерапии рака молочной железы.

Возможной проблемой в оценке диагностической значимости NT-proBNP при выявлении кардиотоксичности остается многогранная специфичность данного маркера, поскольку ряд заболеваний и физиологических показателей независимо влияют на его уровень. Доказано, что с возрастом отмечается повышение концентрации NT-proBNP без клинически явной сердечной недостаточности [7]. Повышение уровня этого маркера отмечается при почечной недостаточности [8], тромбоэмболии легочной артерии [9] или первичной легочной гипертензии [10]. Среди пациентов с пограничными уровнями NT-

proBNP наблюдается высокий процент лиц с диастолической сердечной недостаточностью [11, 12].

В связи с имеющимися данными литературы, а также результатами, полученными в ходе настоящего исследования, справедливо использовать отрицательную прогностическую ценность уровня NT-proBNP. Таким образом, нормальные значения маркера целесообразно расценивать как подтверждение отсутствия признаков кардиотоксичности на данном этапе ПХТ, а повышение его концентрации следует трактовать как прогностический фактор сердечно-сосудистых осложнений. Соответственно группа пациентов, у которых выявляется повышение уровня NT-proBNP до или в процессе ПХТ, несмотря на дискуссии о специфичности этого маркера, требует более тщательного наблюдения и обследования для своевременного выявления сердечно-сосудистых осложнений, поскольку в ходе исследования именно этот маркер показал наибольшую чувствительность как до начала лечения, так и в процессе ПХТ.

Оценка состояния эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами свидетельствует, что у больных этой группы выявляются признаки ДЭ еще до начала терапии, а введение цитостатиков сопровождается улучшением ее показателей.

Доказано, что ДЭ является основой ремоделирования сосудистой стенки с повышением ее жесткости, в том числе на уровне МЦР, у пациентов с различными ССЗ. Это находит отражение в ряде работ по изучению пациентов с гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца [13].

Оценка ДЭ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями по-прежнему демонстрирует неоднозначные результаты. Некоторые группы исследователей получили данные, свидетельствующие об ухудшении функции эндотелия на фоне введения цитостатиков [14–16]. В то же время многие работы доказывают противоположную динамику показателей ДЭ на фоне противоопухолевой терапии, что согласуется с результатами настоящего исследования. Доказано снижение концентрации эндотелина-1 у пациентов с лимфомами в процессе терапии [17, 18]. В исследовании Y. Fukuda [19] отмечено значительное снижение концентрации интегрального клеточного гликопротеина (CD44) в сыворотке крови пациентов с индолентными лимфомами после программной ПХТ. К. N. Syrgrios и соавт. [20] выявили значительно повышенные уровни растворимой молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1) и sE-Selectin в сыворотке крови у пациентов с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,0001$), при этом повышение уровня VCAM на момент постановки диагноза достоверно коррелировало с повышени-

ем уровней sICAM-1 и sE-Selectin ($r=0,5$; $p=0,03$). ПХТ привела к значительному снижению уровней sICAM-1 и sE-селектина ($p=0,02$ и $p=0,002$ соответственно) [20]. Однозначно объяснить улучшение показателей функции эндотелия на фоне одного курса ПХТ индолентных лимфом сложно. Учитывая выявление ДЭ еще до начала ПХТ, что подтверждается данными представленного исследования и рядом других авторов [21], можно предположить роль лимфопролиферативного заболевания в основе ее возникновения у больных с индолентными лимфомами в отсутствие клинически значимых сопутствующих ССЗ. Введение цитостатиков сопровождается снижением активности опухолевого процесса. Уменьшение активности повреждающего фактора, подтвержденное также динамикой островоспалительных тестов, отражается в улучшении показателей функции эндотелия. Особой оценки требует факт развития лейкопении (нейтропении), присущий противоопухолевой терапии, поскольку окислительно-метаболическая функция нейтрофилов играет важную роль в функциональном состоянии эндотелия при различных заболеваниях [22, 23]. Значительная степень повышения ICAM-1/VCAM-1 у 100 пациентов с впервые выявленными индолентными

неходжкинскими лимфомами коррелировала с худшими показателями ответа на терапию и общей выживаемости ($p<0,002$), что еще раз доказывает прямую связь лимфо-пролиферативного заболевания и ДЭ [24].

Заключение

Изученная динамика маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии дает возможность по-новому оценивать значение ряда маркеров, а также позволяет высказывать предположения о новых факторах риска кардиоваскулярной токсичности и механизмах ее реализации. В связи с этим можно надеяться, что в ближайшем будущем это поможет своевременному выявлению и проведению полноценной профилактики данных осложнений.

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

Статья поступила 30.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davel AP, Wenceslau CF, Akamine EH, Xavier FE, Couto GK, Oliveira HT et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2011;44(9):920–32. DOI: 10.1590/S0100-879X2011007500104
2. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(9):e108–14. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part II: Clinical Trial Evidence (Acute Coronary Syndromes Through Renal Disease) and Future Directions. *Circulation*. 2006;114(25):2871–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655761
4. Ferraro M, Gimeno E, Ble M, Subirana I, Gómez M, Díaz J et al. Usefulness of n-terminal brain natriuretic peptide levels and fresco scale for the prediction of anthracycline-induced cardiomyotoxicity in patients with hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology*. 2017;35:174–5. DOI: 10.1002/hon.2438_35
5. Gimeno E, Gómez M, González JR, Comín J, Alvarez-Larrán A, Sánchez-González B et al. NT-proBNP: A cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia Research*. 2011;35(6):715–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.01.018
6. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(9):1375–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
7. Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, Wu AHB, Duc P et al. Predictors of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Dyspneic Patients Without Heart Failure: An Analysis From the Breathing Not Properly Multinational Study. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;45(6):573–80. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.01.027
8. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
9. Melanson SEF, Laposata M, Camargo CA, Chen AA, Tung R, Krauser D et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic Peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2006;130(9):1326–9. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1326:CODAAP]2.0.CO;2
10. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865–70. DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.865
11. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1328–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.015
12. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, Tung R et al. The Effects of Ejection Fraction on N-Terminal ProBNP and BNP Levels in Patients With Acute CHF: Analysis From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(5):S9–14. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.04.011
13. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogsorskaya Yu.A., Shchendrygina A.A. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(2):49–56. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Щендрыгина А.А. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторно-

- го русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапляроскопии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(2):49-56]
14. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DTh, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *European Journal of Cancer*. 2004;40(5):701–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.12.012
 15. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, Jacobs LA, Mohler ER. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer*. 2008;112(9):1949–53. DOI: 10.1002/cncr.23389
 16. Blix ES, Husebekk A. Raiders of the lost mark – endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(12):2752–62. DOI: 10.1080/10428194.2016.1201566
 17. Zsary A, Szucs S, Keltai K, Pasztor E, Schneider T, Rosta A et al. Endothelin-1 and Cardiac Function in Anthracycline-treated Patients: A 1-year Follow-up: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2004;44(Suppl 1):S372–5. DOI: 10.1097/01.fjc.0000166300.48561.07
 18. Koptev V.D., Pospelova T.I., Tsirendorzhiev D.D. Functional state of vascular endothelium in patients with hematological malignancies before and after polychemotherapy. *Siberian journal of Oncology*. 2010;4:20–4. [Russian: Коптев В.Д., Поспелова Т.И., Цырендоржиев Д.Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластозами до и после полихимиотерапии. *Сибирский Онкологический Журнал*. 2010;4:20–4.]
 19. Fukuda Y. Clinical significance of serum CD44 measurement in malignant lymphoma. *The Kurume Medical Journal*. 2001;48(1):65–9. DOI: 10.2739/kurumemedj.48.65
 20. Syrigos KN, Salgami E, Karayiannakis AJ, Katirtzoglou N, Sekara E, Roussou P. Prognostic significance of soluble adhesion molecules in Hodgkin's disease. *Anticancer Research*. 2004;24(2C):1243–7. PMID: 15154654
 21. Yang J, Li W, He X, Zhang G, Yue L, Chai Y. VEGF Overexpression Is a Valuable Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma Evidence from a Systemic Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2015;2015:786790. DOI: 10.1155/2015/786790
 22. Fox ED, Heffernan DS, Cioffi WG, Reichner JS. Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Critical Care*. 2013;17(5):R226. DOI: 10.1186/cc13049
 23. Ajikumar A, Long MB, Heath PR, Wharton SB, Ince PG, Ridger VC et al. Neutrophil-Derived Microvesicle Induced Dysfunction of Brain Microvascular Endothelial Cells In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):5227. DOI: 10.3390/ijms20205227
 24. Shah N, Cabanillas F, McIntyre B, Feng L, McLaughlin P, Rodriguez MA et al. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(1):50–6. DOI: 10.3109/10428194.2011.616611

Минасян А. А.¹, Соболева Г. Н.¹, Гаман С. А.¹, Шария М. А.^{1,2}, Терновой С. К.^{1,2}, Карпов Ю. А.^{1,2}

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

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЪЕМНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Цель	Оценить безопасность и эффективность аденозинтрифосфата натрия (АТФ) в качестве вазодилататора в оценке перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и верификации ишемии методом объемной компьютерной томографии (КТ) сердца.
Материал и методы	Включенным в исследование 58 пациентам с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) выполнена объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ. Проведен анализ частоты нежелательных явлений при инфузии АТФ. Результаты исследования сопоставлены с данными других неинвазивных методов диагностики ИБС путем вычисления меры согласованности двух переменных каппа Коэна.
Результаты	При выполнении пробы в условиях томографии показаны хорошая переносимость инфузии АТФ, низкая частота умеренных побочных реакций (8,6%), отсутствие тяжелых побочных реакций. Результаты диагностики ИБС с применением объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ сопоставимы с данными других методов неинвазивной верификации ишемии миокарда ЛЖ (велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография) в сочетании с коронарографией или КТ-коронарографией.
Заключение	АТФ представляется безопасным фармакологическим агентом в диагностике преходящей ишемии миокарда ЛЖ, может быть рекомендован в качестве вазодилататора при оценке перфузии методом объемной КТ сердца.
Ключевые слова	Аденозинтрифосфат натрия; объемная компьютерная томография сердца; перфузия миокарда левого желудочка; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Minasyan A.A., Soboleva G.N., Gaman S.A., Shariya M.A., Ternovoy S.K., Karpov Y.A. Safety and Effectiveness of Volumetric Computed Tomography of the Heart in Combination With a Pharmacological Test With Adenosine Triphosphate in the Diagnosis of Coronary Heart Disease. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):57–65. [Russian: Минасян А. А., Соболева Г. Н., Гаман С. А., Шария М. А., Терновой С. К., Карпов Ю. А. Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):57–65].
Автор для переписки	Минасян Аревик Арменовна. E-mail: arevik.minasyan.1993@mail

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает сохранять лидирующую позицию среди причин смертности в мире [1], при этом только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у 50% больных ИБС инфаркт миокарда (ИМ) служит первым проявлением заболевания [2]. В связи с этим актуальной остается проблема своевременной неинвазивной диагностики ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Выполнение многоступенчатого каскада неинвазивных исследований экономически затратно: например, в США расходы на неинвазивное тестирование составляют около 40% средств медицинского страхования, или 17 млрд долларов ежегодно [3], при этом менее чем у 50% пациентов с положи-

тельными нагрузочными пробами выявляются obstructивные изменения коронарных артерий (КА) по данным инвазивной коронарографии (КГ) [4]. В настоящее время международными научными сообществами (АНА, ESC) разработаны рекомендации по выбору методов тестирования при вероятной ИБС [5, 6].

В качестве первого визуализирующего теста для диагностики ИБС как альтернативы неинвазивным стресс-тестам рекомендуется компьютерная томография (КТ) КА [5]. Очевидна необходимость ее дополнения оценкой перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с фармакологическим стресс-тестом. Признанными фармакологическими агентами, выявляющими ишемию миокарда ЛЖ и использующимися в оценке перфузии, являются аденозин и его производные, в частности, аденозин-

трифосфат натрия (АТФ). Согласно данным литературы, имеется опыт безопасного применения АТФ как средства оценки фракционного резерва коронарного кровотока и перфузии миокарда ЛЖ по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [7–9]. Однако оценка безопасности инфузии АТФ при одновременном введении рентгеноконтрастного препарата (РКП) и выполнении объемной КТ сердца (640 срезов, 1 сердечный цикл) не проводилась.

Цель работы

Оценка безопасности и эффективности фармакологической пробы с АТФ в качестве вазодилататора при одновременном введении РКП и выполнении объемной КТ сердца в диагностике ИБС.

Материал и методы

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Комитет по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России одобрил протокол исследования. Было получено информированное согласие субъектов исследования. С марта 2017 г. по декабрь 2019 г. в исследование включены 58 пациентов, которым проводилось обследование с целью верификации ишемии миокарда с определением последующей тактики ведения – инвазивной или консервативной. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, вероятная ИБС или гипертоническая болезнь (ГБ) II–III стадии, допускалось наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа.

С целью уточнения диагноза ИБС больным проводили комплексное неинвазивное обследование (стресс-эхокардиография, электрокардиографические стресстесты, объемная КТ сердца, включая КТ-КГ и перфузию миокарда ЛЖ в покое и с фармакологическим тестом с АТФ), на конечном этапе выполняли инвазивную КГ.

Критериями ишемии миокарда ЛЖ по результатам стресс-ЭКГ-теста считали при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возникновении боли за грудиной появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм (>1 мВ) в 2 отведениях и более или выявление при стресс-эхокардиографии признаков локального снижения сократимости миокарда ЛЖ при достижении субмаксимальной ЧСС. Критерии исключения: противопоказания к введению АТФ (фибрилляция и/или трепетание предсердий, острый ИМ, декомпенсация сердечной недостаточности, стеноз ствола левой КА более 50%, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) или неионного йодсодержащего РКП (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD, аллергические реакции), беременность.

Исследование выполняли на фоне постепенной отмены антиангинальной терапии (включая бета-адреноблокаторы, за 48 ч до исследования), по разработанному протоколу в две фазы (покоя и стресса), при задержке дыхания, с внутривенным введением 60–80 мл (в зависимости от массы тела больного) неионного йодсодержащего РКП (с концентрацией 370 йода мг/мл) болюсно со скоростью 4–5 мл/с автоматическим шприцем в фазу покоя. Сначала выполняли топограммы, затем объемную КТ сердца в нативную и артериальную фазы сканирования. Повторное исследование проводили через 20 мин после первого введения РКП на фоне введения 1% раствора АТФ с помощью шприцевого инфузионного дозатора со скоростью 0,16 мг/кг/мин. Длительность инфузии не превышала 5 мин; введение прекращали досрочно при появлении боли в грудной клетке, отрицательной динамики ЭКГ, умеренных и тяжелых побочных реакций. Не прерывая инфузию АТФ, внутривенно болюсно вводили РКП в кубитальный катетер, установленный в другую руку, и выполняли объемную КТ сердца в артериальную фазу контрастирования. По завершении инфузии АТФ, не снимая пациента со стола томографа, наблюдали за ним в течение 5 мин под контролем ЭКГ.

Ввиду широкого спектра явлений при стимуляции аденозиновых рецепторов исследование проводится при мониторинговании ЭКГ на протяжении всего времени инфузии АТФ и в течение 5 мин после ее завершения, что позволяет своевременно выявить нарушения ритма и проводимости сердца, контролировать прирост ЧСС. Отдел томографии, в котором выполняется исследование, оснащено дефибриллятором в рабочем состоянии. Для каждого пациента перед исследованием подготовлен 10% раствор аминофиллина – антагониста АТФ, который вводили внутривенно в дозе 4 мг/кг для купирования выраженных побочных эффектов. Регистрировали артериальное давление (АД) до начала исследования и после завершения инфузии АТФ.

Безопасность объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ оценивали по частоте следующих побочных действий: легкие (не требующие отмены препарата или специального лечения, разрешающиеся спонтанно – головная боль, одышка, дискомфорт в грудной клетке без динамики показателей ЭКГ); умеренные (требующие прекращения инфузии или специального лечения – симптоматическая артериальная гипотония, экстрасистолия, стресс-индуцированная фибрилляция предсердий, удлинение интервала PQ на ЭКГ и атриовентрикулярная блокада), тяжелые (угрожающие жизни: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, ИМ, бронхоспазм).

Обработку данных, полученных при томографии, осуществляли с помощью программного пакета Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation: оцени-

вали серии томографических срезов, полученных в ходе объемной КТ в покое и с фармакологической пробой с АТФ, выполняли трехмерные и мультипланарные реконструкции для визуализации КА. Дефекты перфузии миокарда ЛЖ определяли визуально и путем автоматического расчета полуколичественных показателей: ослабление плотности миокарда ЛЖ (ОП), индекс перфузии миокарда ЛЖ (PI) и коэффициент трансмуральной перфузии (TPR), в покое и в фазу реактивной гиперемии, по следующим формулам:

$ОП = \text{средняя плотность контрастированного миокарда (HU)} - \text{плотность нативного миокарда (базовая линия, HU)}$;

$PI = \text{среднее ОП миокарда} / \text{Среднее ОП ЛЖ}$;

$TPR = \text{субэндокардиальный PI (один сегмент)} / \text{субэпикардиальный PI (весь слой)}$.

За дефект перфузии принимали гиподенсный участок миокарда ЛЖ, выявленный в фазу стресса и не определяемый в фазу покоя, чаще всего расположенный в субэндокардиальном слое, выявляемый в одном сегменте или более минимум на 3 последовательных срезах, при сравнении рентгеновской плотности смежных участков миокарда ЛЖ. При этом TPR в фазу стресса в зоне гипоперфузии должен составлять менее 0,99.

В данной работе представлен конечный результат в виде наличия или отсутствия преходящего дефекта перфузии миокарда ЛЖ. В случае выявления субэндокардиального дефекта перфузии миокарда ЛЖ этот признак кодировался как «1», в случае отсутствия – как «0». Таким же образом присвоены коды по признаку наличия или отсутствия диагноза ИБС в результате комплексного обследования. В последующем эти результаты сопоставляли между собой путем расчета меры согласованности между двумя переменными каппа Коэна. Наличие ишемических дефектов перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца, совмещенной с пробой с АТФ, в качестве одной переменной сопоставлено с верификацией ИБС по результатам комплексного обследования в качестве второй переменной, после чего рассчитана мера согласованности каппа Коэна между этими переменными. Интерпретировали рассчитанную меру согласованности каппа Коэна согласно табл. 1. Таким образом, эффективность исследования оценивалась по сопоставимости случаев подтверждения дефектов перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ с окончательным клиническим диагнозом ИБС.

В настоящем исследовании для расчета статистических данных (клиническая характеристика обследованных больных, частота побочных действий при вве-

Таблица 1. Интерпретация показателя каппа Коэна

Значение κ (каппа Коэна)	Степень согласованности
<0,20	Очень слабая
0,21–0,40	Слабая
0,41–0,60	Умеренная
0,61–0,80	Хорошая
0,81–1,00	Очень хорошая

дении АТФ, частота введения раствора аминафиллина) был выбран пакет статистических программ Statistica 5.1. Для каждого из приведенных показателей определены медиана и интерквартильный интервал. Для определения меры согласованности между двумя переменными каппа Коэна использован сборник статистических программ MedCalc Statistical Software 11.5.0.

Результаты

В исследование включены 58 пациентов, клиническая характеристика которых приведена в табл. 2. Описание атеросклеротических изменений КА представлено по данным КТ-КГ и инвазивной КГ, которые были идентичны.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов (n=58)

Характеристика	Значение
Пол	Женский 41 (71) Мужской 17 (29)
Возраст, годы	58,5 [51; 64]
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [26; 32]
Курение	12 (21)
Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям	29 (50)
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 [120; 140]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [72; 90]
ЧСС, уд/мин	68,5 [64; 74]
Дислипидемия	44 (76)
Общий холестерин, ммоль/л	5,22 [4,14; 5,7]
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,295 [2,225; 3,84]
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD), мл/мин/1,73 м ²	85 [77; 97]
ИБС+ГБ	38 (65,5)
ИБС+СД 2-го типа	15 (25,9)
Постинфарктный кардиосклероз	3 (5,17)
Атеросклеротическое поражение КА	
• одной	22 (38)
• двух	30 (51,7)
Интактные КА	6 (10,3)
ГБ	5 (8,6)

Данные представлены в виде абсолютного числа (%) или медианы и интерквартильного интервала [25-й квартиль; 75-й квартиль]. АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; КА – коронарные артерии.

Безопасность применения АТФ как фармакологического средства при проведении объемной КТ сердца

Определена частота возникновения легких, умеренных, тяжелых побочных эффектов введения АТФ. Систолическое АД на фоне инфузии АТФ снизилось с $132 \pm 12,9$ до $128 \pm 16,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Диастолическое АД снизилось с $85 \pm 5,7$ до 77 ± 6 мм рт. ст. ($p = 0,02$). Снижение систолического и диастолического АД не сопровождалось ухудшением самочувствия и нарушениями гемодинамики. Средняя ЧСС на фоне введения АТФ возросла с 66 ± 6 до 90 ± 16 уд./мин ($p < 0,0002$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями инфузии раствора АТФ явились головная боль (64%), боль в грудной клетке различного характера без динамики показателей ЭКГ (69%), одышка (90%). У 10 пациентов введение АТФ сопровождалось появлением единичных экстрасистол (наджелудочковых или желудочковых), по поводу которых не требовалось введения раствора аминафиллина, и которые не определялись после завершения исследования.

У 1 пациента зарегистрировано удлинение интервала PQ с 162 до 220 мс, через 2 мин после введения раствора аминафиллина продолжительность интервала PQ вернулась к исходной.

Перечисленные явления самостоятельно разрешались в течение 1–2 мин после завершения введения АТФ или регрессировали после внутривенного введения 10% раствора аминафиллина, который был использован для купирования нежелательных явлений у 10 (17%) пациентов, в количестве 5–10 мл после объемной КТ сердца в фазу стресса (один сердечный цикл). Жалобы пациентов разрешались через 84 ± 22 с после его применения.

Случаев смерти, стресс-индуцированной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, фибрилляции предсердий, ИМ, бронхоспазма, клинически значимой артериальной гипотензии не было.

В табл. 3 представлена частота побочных действий, связанных с введением АТФ, а также частота использования раствора аминафиллина для купирования побочных действий.

Эффективность объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в диагностике ишемии миокарда ЛЖ

Проведен анализ изображений, полученных во время объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ. На рис. 1 представлены изображения, демонстрирующие наличие субэндокардиального дефекта перфузии ЛЖ в фазу стресса.

В соответствии с табл. 1 вычислена степень согласованности результатов двух исследований – наличие ишемического дефекта перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ и результатов комплексного обследования в верификации диагноза ИБС. Показатель каппа Коэна составил 0,83, что соответствует очень хорошей степени согласованности результатов.

Обсуждение

В качестве вазодилататора для изучения перфузии миокарда ЛЖ успешно применяется АТФ – производное аденозина, пуриновый нуклеозид, неселективный агонист аденозиновых рецепторов, провоцирующий вазодилатацию коронарных микрососудов [10] и эпикардиальных КА [11]. В эпикардиальных КА, пораженных атеросклерозом, а также в случае поражения сосудистой стенки атеросклерозом или изменения тонуса сосудов микроциркуляторного русла, при введении АТФ ожидается эффект «обкрадывания» за счет перераспределения кровотока, что провоцирует ишемию миокарда ЛЖ. За счет неоднородности кровоснабжения разных слоев миокарда ЛЖ становится возможной верификация преходящих нарушений перфузии, обусловленных атеросклерозом или изменениями на уровне микроциркуляции.

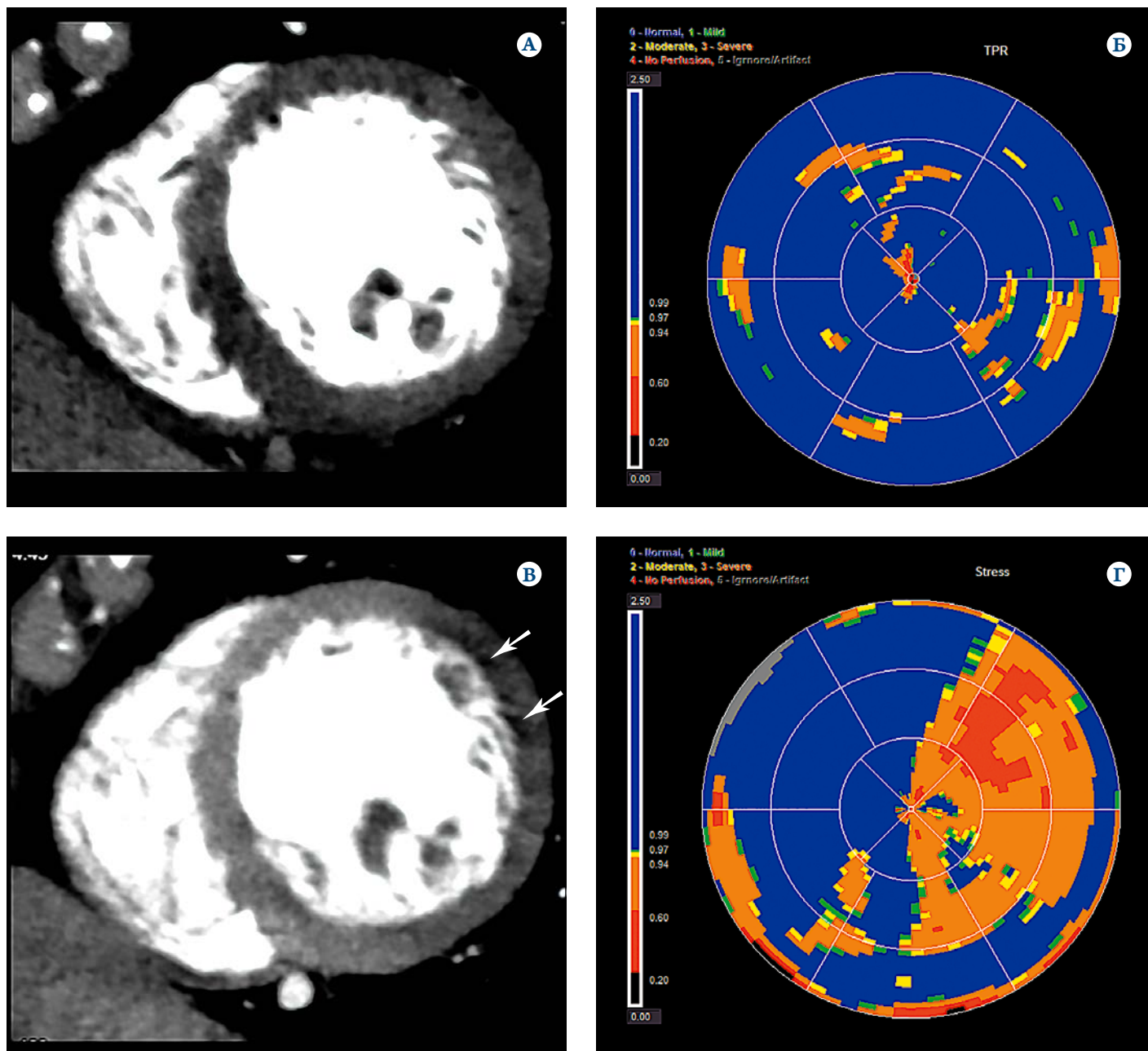
АТФ неселективно воздействует на аденозиновые рецепторы – пуринергические рецепторы, представляющие собой трансмембранные белки в комплексе с G-белком. АТФ, как и аденозин, оказывает выраженное действие на органы и ткани, в том числе сердце, путем активации двух семейств пуринергических рецепторов – P1 и P2 [12].

Семейство рецепторов P1 представлено подтипами A1, A2A, A2B, A3 [13], выявленными практически во всех тканях. Активация рецепторов A1 и A3 приводит к сниже-

Таблица 3. Частота побочных действий при введении АТФ; частота введения раствора аминафиллина

Нежелательные явления	Число побочных действий, абс. (%)	Введение аминафиллина, абс. число (%)
Одышка	52 (90)	3 (5)
Дискомфорт в грудной клетке без динамики ЭКГ	40 (69)	5 (8,6)
Головная боль	37 (64)	0
Экстрасистолия	10 (17)	1 (1,7)
Атриовентрикулярная блокада / удлинение интервала PQ	1 (1,7)	1 (1,7)

Рисунок 1. Выявление субэндокардиального дефекта перфузии боковой стенки ЛЖ



А – изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования в покое, мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ, дефекты контрастирования миокарда ЛЖ не определяются; Б – детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии, во всех сегментах TPR >0,99; В – изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования при пробе с АТФ, мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ, определяется дефект контрастирования миокарда в проекции боковой стенки ЛЖ (белые стрелки); Г – детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии, во всех сегментах боковой стенки ЛЖ TPR <0,99 (зона оранжево-красного цвета). ЛЖ – левый желудочек.

нию концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Активация рецепторов A2A и A2B опосредует образование цАМФ с помощью Gs-белка [14]. Семейство рецепторов P2 объединяет подтипы P2X и P2Y [15]. Рецепторы P2X включают 7 подтипов ионных каналов; рецепторы P2Y объединяют 8 подтипов, связанных с G-белком структур [16]. Проявление системных эффектов аденозина и неселективного агониста аденозиновых рецепторов АТФ обусловлено несколько-

ми факторами и зависит от характеристик рецептора, типа ткани, наличия или отсутствия поражения ткани, концентрации аденозина.

Введение АТФ может сопровождаться кратковременными эпизодами синусовой брадикардии, ухудшением предсердно-желудочковой проводимости, артериальной гипотонией (снижением систолического и диастолического АД на 10–15 мм рт. ст.), болью в грудной клетке, одышкой [17]. В нашем исследовании повышение сред-

ней ЧСС при введении АТФ с 66 ± 6 до 90 ± 16 уд/мин не сопровождалось ухудшением состояния пациентов, было обусловлено активацией симпатической части вегетативной нервной системы, опосредованной барорефлексом [18, 19].

Установлено, что реализация эффектов стимуляции рецепторов типа A1, в том числе бронхоспазма, прямо пропорциональна концентрации аденозина. В нашем исследовании производился расчет дозы АТФ, исходя из массы тела пациента, благодаря чему создавалась оптимальная концентрация препарата в крови, не приводящая к развитию бронхоспазма.

Небольшая частота побочных эффектов и их быстрое разрешение, в течение 1–2 мин после прекращения инфузии АТФ, объясняются высокой скоростью метаболизма АТФ, коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$ 0,5–1,5 с) [15]. Установлено, что только 1% введенного объема раствора АТФ обнаруживается в цельной крови через 40 с после болюсной инъекции [20, 21].

Продemonстрированная нами возможность безопасного применения АТФ в качестве вазодилататора при оценке перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца соответствует показателям безопасности применения агонистов аденозиновых рецепторов в выявлении нарушений перфузии миокарда ЛЖ с использованием ОФЭКТ [9] или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [22]. Ранее введение АТФ в качестве вазодилататора с целью визуализации ишемии миокарда ЛЖ при проведении КТ сердца изучалось в сопоставлении с данными инвазивной КГ у 21 пациента. При этом продемонстрирована высокая диагностическая точность комбинации КТ-КГ с фармакологической пробой с АТФ в выявлении ишемических дефектов перфузии миокарда ЛЖ [23]. Была показана высокая сопоставимость методов мультиспиральной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ по сравнению с данными перфузионной сцинтиграфии миокарда и инвазивной КГ в выявлении ишемических дефектов перфузии миокарда ЛЖ [24]. В нашей работе возможности фармакологической пробы с АТФ в диагностике ИБС изучались впервые при проведении объемной КТ, обладающей возможностью получать одновременно 640 срезов толщиной 0,5 мм за один сердечный цикл, захватывая всю область сердца, определять анатомическое расположение зон дефектов перфузии миокарда ЛЖ.

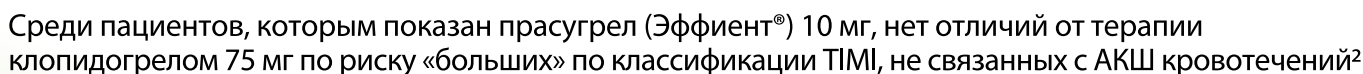
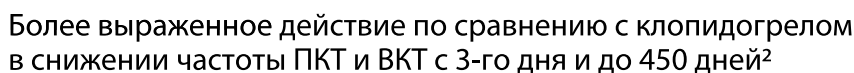
Результаты нашего исследования подтвердили высокую степень согласованности результатов объемной КТ в сочетании с фармакологической пробой с АТФ с данными комплексного обследования в выявлении ИБС. Высокая точность определения гемодинамической значимости стенозов КА методом объемной КТ сердца

с пробой с АТФ продемонстрирована нами ранее в сопоставлении с результатом инвазивного определения фракционного резерва коронарного кровотока [25]. Очевидно также преимущество этого инновационного метода верификации ишемии миокарда ЛЖ при неизменных КА одномоментно, без привлечения дополнительных методов диагностики. Преобладание женщин в представленной нами группе объясняется низкой вероятностью ИБС у них на начальном этапе обследования, что представляло особый интерес в демонстрации диагностических возможностей объемной КТ сердца в сочетании с пробой с АТФ. Ранее нами опубликован один из клинических случаев, когда при наличии типичной клинической картины стенокардии напряжения, ишемических изменений на ЭКГ во время тредмил-теста, диагноз «ИБС при неизменных КА» был выставлен с учетом выявления ишемического дефекта перфузии миокарда ЛЖ и интактных КА по данным объемной КТ сердца в сочетании с фармакологической пробой с АТФ [26]. Повышение информативности перфузионной КТ сердца с применением фармакологической пробы с аденозином в выявлении ИБС было также продемонстрировано в многоцентровом международном исследовании CORE-320, в котором изучалась перфузионная КТ-320 в оценке гемодинамической значимости стенозов КА с включением 381 пациента; в качестве референтных методов были избраны инвазивная КГ и ОФЭКТ сердца. Было доказано, что сочетание КТ-КГ с оценкой КТ-перфузии на фоне введения аденозина в сравнении с изолированной КТ-КГ повышает специфичность метода в определении гемодинамической значимости стенозов КА от 70 до 86%, общую точность – до 79% [27].

Заключение

Применение аденозинтрифосфата натрия в диагностике преходящей ишемии миокарда левого желудочка, несмотря на широкий спектр стимулируемых процессов, представляется безопасным при одновременном проведении объемной компьютерной томографии сердца в силу короткого периода полувыведения препарата, возможности ранней диагностики побочных реакций и быстрого их устранения. Введение 1% раствора аденозинтрифосфата натрия может быть рекомендовано в качестве вазодилататора в оценке перфузии миокарда левого желудочка методом объемной компьютерной томографии сердца.

Анализ томограмм с выявлением зон гипоперфузии миокарда левого желудочка после введения аденозинтрифосфата натрия позволил идентифицировать таковые как зоны спровоцированной ишемии. Высокая сопоставимость результатов объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифос-



Остав*: Прасура гидроксид 3,49/10,98 мг соответствует прасуру (оксанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению:** Для предупреждения тромбогемических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБС/СТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМБС/СТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы*:** Внутрь, независимо от приема пищи. Недоступно помать таблетки перед приемом. Прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМБС/СТ, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасуру, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг.) у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии антиагрегантом, включая эфентен*, может привести к повышению риска тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. *Пациенты с массой тела <60 кг:* прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. *Пациенты в возрасте ≥75 лет:* применение лекарственного препарата эфентен*, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. *Пациенты с почечной недостаточностью:* коррекция дозы не требуется. *Пациенты с печеночной недостаточностью:* для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс I и В по шкале Чайлд-Пью). *Дети и подростки:* не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания*:** Установленная повышенная чувствительность к прасуру или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состоящая с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасуры. **Особые указания*:** **Тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)** может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. **Хирургические вмешательства:** пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасуры при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение случаев кровотечений в 3 раза и их тяжести могут наблюдаться у пациентов с ЧКВ в течение 7 дней после отмены прасуры. **Риск кровотечения:** у пациентов с ИМБС/СТ, принимавших нагрузочную дозу прасуры в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасуры во время ЧКВ. Пациентов следует предупредить о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасуры (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. **Гиперчувствительность, включая анафилактический ответ:** сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасуру, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиагидиридам в анамнезе. **Лактоза.** Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** **Варфарин:** о своей осторожности в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НВПВ):** о своей осторожности в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасуры на фоне постоянного приема НВПВ (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. **Лекарственные средства, метаболизирующиеся цитохромом CYP2B6:** прасуру – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасуру в 230-кратный эффект индукции

пропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прагсрул применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклоспори́м или эфвире́нз). *Другие виды сочетанного применения препаратов:* можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающим рН желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания.** Неизвестно, выделяется ли прагсрул с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Прагсрул может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций.** Не установлено. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС, Кровотечения, не связанные с АКИ: «большие» кровотечения по классификации ТИМ (угрожающие жизни, в том числе фатальные; клинически выраженные внутримозговые кровотечения; требующие интронных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥4 единицы); «малые» кровотечения по классификации ТИМ. *Кровотечения, связанные с АКИ: «малые» кровотечения по классификации ТИМ, большие кровотечения по классификации ТИМ (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто:* гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. *Нечасто:* внутримозговое кровоизлияние, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоchezia), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. *Нежелательные реакции негеморрагического характера. Часто:* анемия, кожная сыпь. *Редко:* тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прагсрула пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. *Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко:* реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. *Очень редко:* тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка.* Фармакологические свойства.*** Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ в аденозиндифосфат и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска.*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-000675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7,
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

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

АКШЛ – аортокоронарное шунтирование, ВКТ – вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий), ОКС – острый коронарный синдром, ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Эффиент
прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033/Антман Е. и соавт. Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование TRITON-TIMI 38. Журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффент® ЛП-000675 от 05.07.17.

фатом натрия в выявлении ишемической болезни сердца с данными стресс-тестов и инвазивной коронарографии позволяет определить объемную компьютерную томографию с пробой с аденозинтрифосфатом натрия как инновационный эффективный неинвазивный метод диагностики ишемической болезни сердца, решающий эту важ-

ную клиническую задачу в течение одного исследования без необходимости инвазивной коронарографии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zairatyants O.V. et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):53–9. [Russian: Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Зайратьянц О.В. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53–9]. DOI: 10.17116/terarkh201789953-59
2. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33]
3. Taylor A, Yang E. Comparing American and European Guidelines for the Initial Diagnosis of Stable Ischaemic Heart Disease. *European Heart Journal*. 2020;41(7):811–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa057
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(10):886–95. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013
7. Yamada H, Azuma A, Hirasaki S, Kobara M, Akagi A, Shima T et al. Intracoronary adenosine 5'-triphosphate as an alternative to papaverine for measuring coronary flow reserve. *The American Journal of Cardiology*. 1994;74(9):940–1. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90591-6
8. Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, Watanabe K, Akutzu H, Imachi T et al. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1196–201. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00304-5
9. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A., Chernisheva I.E. et al. Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc-MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis of Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina. *Kardiologiya*. 2014;54(7):4–8. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А., Чернышева И.Е. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. *Кардиология*. 2014;54(7):4–8]
10. Shiode N, Kato M, Nakayama K, Shinohara K, Kurokawa J, Yamagata T et al. Effect of Adenosine Triphosphate on Human Coronary Circulation. *Internal Medicine*. 1998;37(10):818–25. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.818
11. Shiode N, Morishima N, Nakayama K, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Flow-mediated vasodilation of human epicardial coronary arteries: effect of inhibition of nitric oxide synthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(2):304–10. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00465-3
12. Headrick JP, Peart JN, Reichelt ME, Haseler LJ. Adenosine and its receptors in the heart: Regulation, retaliation and adaptation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2011;1808(5):1413–28. DOI: 10.1016/j.bbame.2010.11.016
13. Jacobson KA, Gao Z-G. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(3):247–64. DOI: 10.1038/nrd1983
14. Kozlovski V.I., Zinchuk V.V., Stankevich P.B., Khlopitski S. The role of adenosine in the regulation of the functions of the cardiovascular system. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2007;1(17):49–53. [Russian: Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С. Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2007;1(17):49–53]
15. Skrabanja ATP, Bouman EAC, Dagnelie PC. Potential value of adenosine 5'-triphosphate (ATP) and adenosine in anaesthesia and intensive care medicine. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94(5):S56–62. DOI: 10.1093/bja/aei093
16. Boeynaems J-M, Wilkin F, Marteau F, Duhant X, Savi P, Suarez Gonzalez N et al. P2Y receptors: New subtypes, new functions. *Drug Development Research*. 2003;59(1):30–5. DOI: 10.1002/ddr.10199
17. Belhassen B, Peller A. Adenosine triphosphate and adenosine: Perspectives in the acute management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Clinical Cardiology*. 1985;8(9):460–4. DOI: 10.1002/clc.4960080903
18. Alberti C, Monopoli A, Casati C, Forlani A, Sala C, Nador B et al. Mechanism and Pressor Relevance of the Short-Term Cardiovascular and Renin Excitatory Actions of the Selective A2A-Adenosine Receptor Agonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997;30(3):320–4. DOI: 10.1097/00005344-199709000-00008
19. Dhalla AK, Wong M-Y, Wang W-Q, Biaggioni I, Belardinelli L. Tachycardia Caused by A2A Adenosine Receptor Agonists Is Mediated by Direct Sympathoexcitation in Awake Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316(2):695–702. DOI: 10.1124/jpet.105.095323
20. Proctor HJ, Thiet M, Palladino GW. ATP-MgCl2 treatment prior to hypoxic-hypotension. *Circulatory shock*. 1983;11(1):65–71. PMID: 6640855
21. Shapiro MJ, Jellinek M, Pyrros D, Sundine M, Baue AE. Clearance and maintenance of blood nucleotide levels with adenosine triphosphate-magnesium chloride injection. *Circulatory shock*. 1992;36(1):62–7. PMID: 1551186
22. Nguyen K-L, Bandettini WP, Shanbhag S, Leung SW, Wilson JR, Arai AE. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(7):753–60. DOI: 10.1093/ehjci/jet278

23. Kido T, Watanabe K, Saeki H, Shigemitsu S, Matsuda T, Yamamoto M et al. Adenosine triphosphate stress dual-source computed tomography to identify myocardial ischemia: comparison with invasive coronary angiography. *SpringerPlus*. 2014;3(1):75. DOI: 10.1186/2193-1801-3-75
24. Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, Haraikawa T, Suzuki J, Shigematsu Y et al. Myocardial Perfusion Imaging Using Adenosine Triphosphate Stress Multi-Slice Spiral Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2005;69(5):550–7. DOI: 10.1253/circj.69.550
25. Soboleva G.N., Gaman S.A., Ternovoy S.K., Karpov Yu.A., Minasyan A.A., Shariya M.A. et al. The study of myocardial perfusion by cardiac volumetric computed tomography, combined with adenosine triphosphate test, in a patient with painless myocardial ischemia and atherosclerosis of the coronary arteries. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):76–9. [Russian: Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Карпов Ю.А., Минасян А.А., Шария М.А. и др. Изучение перфузии миокарда методом объемной компьютерной томографии сердца, совмещенной с пробой аденозинтрифосфатом, у пациентки с безболевым ишемическим миокардом и атеросклерозом коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):76–9]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000201
26. Soboleva G.N., Gaman S.A., Ternovoy S.K., Shariya M.A., Karpova I.E., Karpov Yu.A. Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed tomography combined with adenosine triphosphate pharmacological test. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(3):273–8. [Russian: Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Шария М.А., Карпова И.Е., Карпов Ю.А. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2018;8(3):273–8]. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-273-278
27. Magalhães TA, Kishi S, George RT, Arbab-Zadeh A, Vavere AL, Cox C et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis – The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(5):438–45. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.004

Сандриков В. А.¹, Кулагина Т. Ю.¹, Ван Е. Ю.¹, Гаврилов А. В.²

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва Россия

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ ПОТОКОВ И ГРАДИЕНТОВ ДАВЛЕНИЯ ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Цель	Оценка результатов миоэктомии по внутрижелудочковым градиентам давления (ВГД) и потокам крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ОГКМП).
Материал и методы	В исследование включены 76 человек, из них 42 пациента с ОГКМП (средний возраст 39±7 лет) и 34 здоровых добровольцев (средний возраст 41±3 года). До и после миоэктомии выполнялась трансторакальная эхокардиография с последующей компьютерной обработкой изображений, расчетом ВГД и вихревых потоков в левом желудочке (ЛЖ). По векторному анализу оценивались скорость смещения миокарда (V), вихревые потоки и градиенты давления от верхушки до базального отдела.
Результаты	Показаны динамика снижения ВГД от верхушки до выносящего тракта ЛЖ более чем в 2 раза и нормализация скоростей сокращения миокарда в области перегородки ($p<0,001$). Снижение градиента давления в полости ЛЖ служит одним из показателей оценки эффективности коррекции ОГКМП. Миоэктомия снижает нагрузку на миокард, устраняет регургитацию на митральном клапане с нормализацией потоков крови в ЛЖ. Доказательством служит также динамика скорости изменения длинной оси в период сердечного цикла (dL/dt) и скорости сокращения миокарда (V).
Заключение	Эффективность хирургической коррекции ОГКМП основана на динамике скоростей сокращения миокарда, вихревых потоков крови и снижении ВГД от верхушки до базального отдела ЛЖ.
Ключевые слова	Гипертрофическая кардиомиопатия; внутрижелудочковый градиент давления; внутрисердечные потоки крови
Для цитирования	Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Van E.Yu., Gavrilov A.V. Echocardiography in the Assessment of Intraventricular Flows and Pressure Gradients in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):66–75. [Russian: Сандриков В. А., Кулагина Т. Ю., Ван Е. Ю., Гаврилов А. В. Эхокардиография в оценке внутрижелудочковых потоков и градиентов давления при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):66–75].
Автор для переписки	Кулагина Татьяна Юрьевна. E-mail: takula@list.ru

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия – одна из самых распространенных разновидностей наследственных кардиомиопатий, встречается с частотой около 1:500 в общей взрослой популяции [1, 2]. В настоящее время проблема диагностики и лечения при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ОГКМП) широко обсуждается в клинической практике. Причиной обструкции служат гипертрофия миокарда и систолическое соприкосновение передней створки митрального клапана (МК) с межжелудочковой перегородкой (МЖП) [3–6]. Частота диагностики ОГКМП за последнее десятилетие прогрессивно возросла в общей популяции населения. Такая тенденция связана не только с увеличением случаев данного заболевания, но и с внедрением в широкую практику высокоинформативных инструментальных методов исследования сердца, прежде всего эхокардиографии (ЭхоКГ). В настоящее время

нет окончательного ответа на вопрос об эффективности медикаментозного и хирургического лечения. Принято считать, что если после операции градиент давления между полостью левого желудочка (ЛЖ) и его выносящим трактом снижается в 2–3 раза, то имеются все основания констатировать эффективность лечения [7–9]. Применение хирургических технологий – миоэсептэктомии, коррекции МК, хордального аппарата и папиллярных мышц – остается предметом обсуждения во всем мире [9, 10]. Однако остаются нерешенными вопросы об эффективности операций [11] и не совсем понятны оставшиеся градиенты внутри ЛЖ и распределение турбулентных потоков в зависимости от объема хирургического вмешательства. Внедрение в клиническую практику современных методов исследования – векторного анализа, оценки турбулентных потоков крови в полостях сердца – может быть использовано для понимания течения процессов компенсации и оценки адекватности хи-

рургической коррекции при кардиальной патологии [12, 13]. В настоящее время в литературе обсуждаются вопросы оценки турбулентных потоков крови при патологии клапанного аппарата, ишемической болезни сердца и возможности использования этого нового направления в оценке функции миокарда.

Цель исследования

Оценка результатов миоэктомии по внутрижелудочковым градиентам давления (ВГД) и потокам крови у пациентов с ОГКМП.

Материал и методы

Проспективно обследованы 42 пациента, поступившие для хирургического лечения ОГКМП. Всем пациентам выполнены трансаортальная миоэсептэктомия, резекция папиллярных мышц. Средний возраст пациентов 39 ± 7 лет, из них 28 мужчин и 14 женщин. Контрольную группу составили 34 здоровых добровольца, средний возраст которых составил 41 ± 3 года. Пациенты с неудовлетворительной ультразвуковой локацией, нарушениями ритма и проводимости сердца были исключены из анализа.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все участники подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Эхокардиография

Всем участникам исследования выполняли трансторакальную ЭхоКГ в состоянии покоя на прибо-

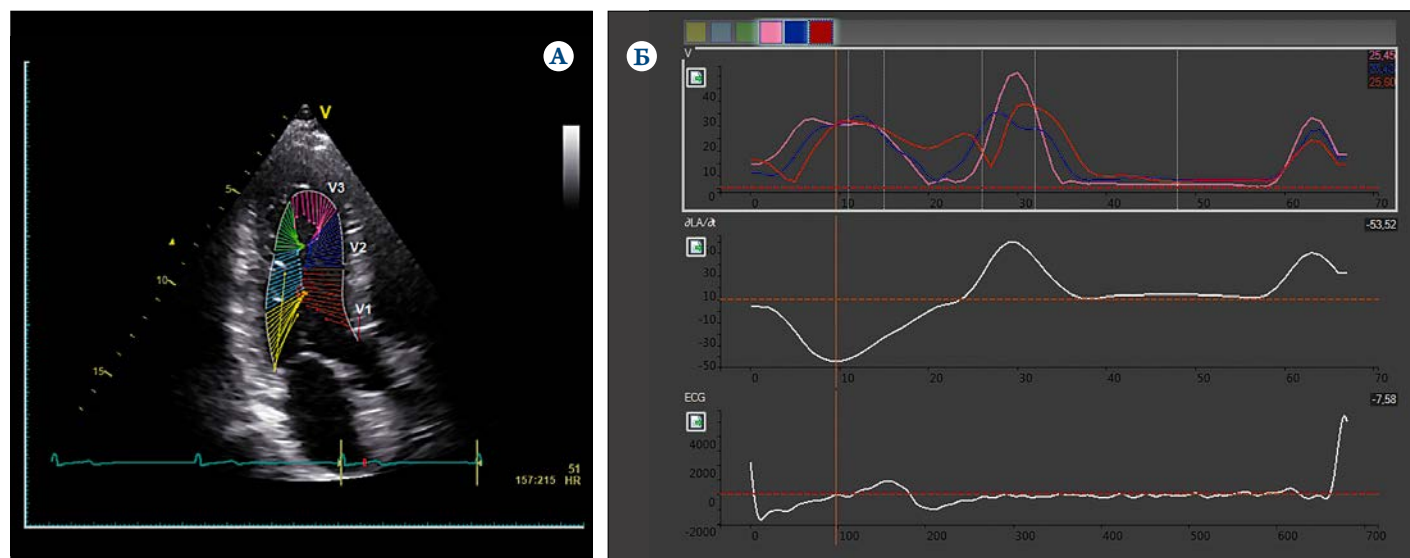
рах VIVID 7 Dimension, VIVID E9 мультисекторным матричным датчиком 3,5–5,5 МГц по стандартной методике с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ). Пациенты с ОГКМП обследованы до операции и на 7–10-е сутки после операции.

Трансторакальная ЭхоКГ включала сероскопическое М-модальное и двухмерное исследование (частота не менее 50 кадров/с), цветовое, импульсно-волновое и постоянно-волновое доплеровское исследование кровотоков в области выносящего тракта ЛЖ (ВТАЖ) и через митральный, аортальный и трикуспидальный клапаны. Все исследования в виде статических и движущихся изображений (кинопетля в 3–5 кардиоциклов) сохранялись в памяти рабочих станций EchoPAC 7 и Мультивокс для последующих количественного анализа и обработки.

Из стандартной парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ проводили М-модальное измерение толщины МЖП и задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу. Конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли из апикальной четырех- и двухкамерной позиций по методу дисков или модифицированному методу Симпсона.

В импульсно-волновом доплеровском режиме регистрировали систолический спектр линейной скорости кровотока в ВТАЖ, устанавливая контрольный объем в центре ВТАЖ на 10 мм проксимальнее закрытых створок аортального клапана с определением максимального градиента давления.

Рисунок 1. Векторы скоростей сокращения миокарда у здорового человека в фазу максимального изгибания в апикальной трехкамерной позиции (А) и кривые (направление сверху вниз) скоростей сокращения миокарда межжелудочковой перегородки, скорости изменения длинной оси, ЭКГ (Б)



Маркеры: красная вертикальная линия соответствует максимальному изгибанию. Графики соответствуют цвету векторов: желтый – задний базальный сегмент; голубой – задний средний; зеленый – задний верхушечный; розовый – переднеперегородочный верхушечный (V_3); синий – переднеперегородочный средний (V_2); бордовый – переднеперегородочный базальный (V_1).

Постобработка (off-line analysis) эхокардиографических изображений.

Скорость сокращения миокарда

Для получения количественных данных векторного анализа из числа сохраненных в памяти кинопетель выбирали по одному кардиоциклу в каждой из трех апикальных позиций с изображением ЛЖ удовлетворительно-хорошего качества (частота кадров 50–80 за цикл). Затем в кадре наилучшей визуализации эндокарда ЛЖ вручную обводили его контур с последующим покадровым уточнением и при необходимости корректировкой соответствия проведенной линии границе эндокарда в течение всего выбранного кардиоцикла. После этого программный алгоритм обработки изображения выстраивал векторный профиль движения миокарда. Для ЛЖ использовали 18-сегментную модель: по 6 сегментов в каждом из трех сечений на трех уровнях: базальном, срединном, верхушечном. С помощью векторного анализа получали количественную информацию о движении каждого сегмента, а именно – скорость сокращения миокарда (V) (рис. 1), по которой оценивали сокращение миокарда ЛЖ в базальном, срединном и верхушечном отделах МЖП в момент зубцов R, начало и окончание зубца Т по ЭКГ. В последующем проводили сравнительный анализ между нормой и патологией с учетом скорости изменения длинной оси ЛЖ (dL/dt).

Внутрижелудочковый градиент давления и потоки крови

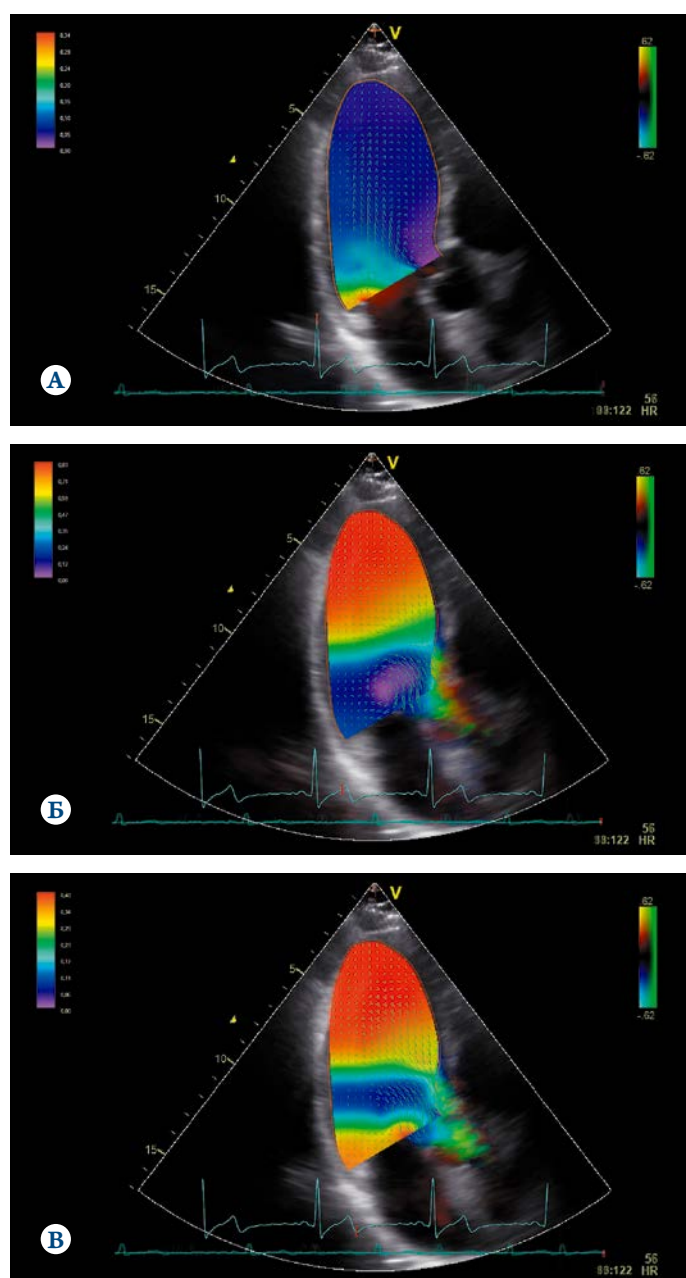
Количественные характеристики (скорость, градиенты давления) внутрижелудочковых потоков крови получали с использованием итерационного метода восстановления фазы на цветных доплеровских изображениях согласно методике [12, 13]. Алгоритм включает извлечение цифровых характеристик потоков и слежение за контуром полости с возможностью корректировки контура оператором, так как в результате движения сердца изменения контура бывают значительными, что требует дополнительного уточнения с оценкой профиля потоков, напряжения сдвига и эластичности. Вязкость крови принималась равной 3,88 мПа·с, что соответствует вязкости крови здорового человека. Вихревые потоки в ЛЖ оценивали по градиентам скоростей основных векторных полей. Чтобы избежать влияния погрешности вычислений, возникающей в начале расчета, оценивали данные, полученные для всех трех кардиоциклов. В результате получали изображения с количественными характеристиками потоков крови и ВГД от верхушки до базального отдела ЛЖ. На рис. 2 представлены изображения в различные моменты систолы в норме.

Основополагающим в оценке этих параметров является использование фазовой структуры сердечного цик-

ла. Реперными точками были выбраны фазы изоволюмического напряжения, максимального изгнания и поздней систолы.

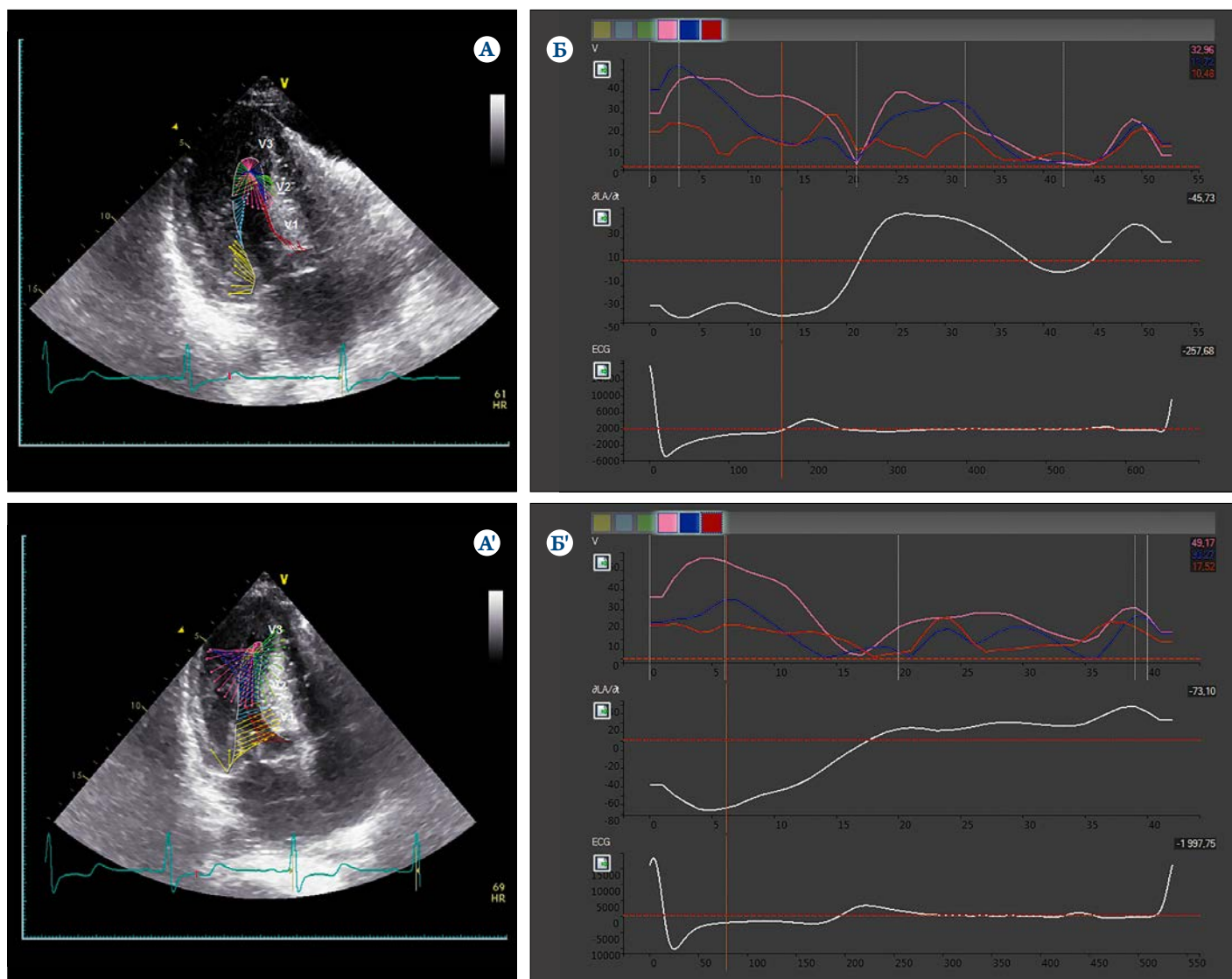
Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программ Statistica 12.0 и JMP 7. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с представлением результатов на графиках и таблицах. Сравнение полученных данных и оценку достоверности различий выполняли с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни в зависимости от распределе-

Рисунок 2. Цветовое картирование градиентов внутрижелудочкового давления с наложением направлений внутрисердечных потоков крови (зеленые стрелки) у здорового человека в период систолы: зубец R (А), начало зубца Т (Б), конец зубца Т (В)



Слева – шкала градиентов давления в мм рт. ст.,
справа – шкала скоростей потоков крови.

Рисунок 3. Векторы скоростей сокращения миокарда у пациента с ОГКМП в фазу максимального изгнания до операции (А) и на 7-й день после операции (А'); апикальная трехкамерная позиция и кривые (направление сверху вниз) скоростей сокращения миокарда, скорости изменения длинной оси, ЭКГ до операции (Б) и на 7-й день после операции (Б')



Маркеры: красная вертикальная линия соответствует максимальному изгнанию. Графики соответствуют цвету векторов: желтый – задний базальный сегмент; голубой – задний средний; зеленый – задний верхушечный; розовый – переднеперегородочный верхушечный (V_3); синий – переднеперегородочный средний (V_2); бордовый – переднеперегородочный базальный (V_1). Слева на графиках – скорость сокращения миокарда. ОГКМП – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

ния переменных, а также критерия хи-квадрат. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми признаками и наблюдениями проводили корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень статистической значимости считали $p \leq 0,05$.

Результаты

Взаимосвязь скорости сокращения миокарда и внутрижелудочкового градиента давления

До операции у пациентов с ОГКМП пиковый градиент давления в ВТАЖ составлял более 50 мм рт. ст. (табл. 1). Затруднение ударного выброса (УВ) характеризовалось у больных ОГКМП высокими скоростями

сокращения миокарда в области МЖП по сравнению с нормой. Отмечены статистически значимые различия по КДО и КСО ЛЖ, толщине МЖП у пациентов сравниваемых групп. ФВ ЛЖ была в пределах нормы. Гипертрофия миокарда развивается внутрь полости ЛЖ, сокращая ее объем. У ряда больных с ОГКМП наблюдали значимое уменьшение полости ЛЖ в систолу, особенно если гипертрофия стенок ЛЖ превышала 2 см, сопровождающаяся гипертрофией папиллярных мышц. В этих случаях в систолу возможна регистрация градиента давления, превышающего 50 мм рт. ст. При этом скорость изменения длинной оси ЛЖ не имеет прямой зависимости от скорости изменения объема ЛЖ, а низкие значения dL/dt в пределах 20–30 мм/с прослеживаются во всей

Таблица 1. Гемодинамика у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Показатель	Норма (1)	До операции (2)	После операции (3)	Р		
				P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ЧСС, уд./мин	67±6	62±10	64±7	0,01	0,3	0,22
САД, мм рт. ст.	124±11	121±18	132±10	0,48	0,05	0,06
ДАД, мм рт. ст.	73±6	73±10	80±2	0,36	0,07	0,08
КДО ЛЖ, мл	97±16	76±26	108±7	<0,001	0,07	<0,001
КСО ЛЖ, мл	38±8	20±7	40±3	<0,001	0,13	<0,001
УВ, мл	53±13	55±21	67±5	0,28	0,09	0,11
ФВ ЛЖ, %	63±5	74±6	62±1	<0,001	0,22	<0,001
Толщина МЖП, см	0,9±0,1	2,2±0,4	1,9±0,3	<0,001	<0,001	0,07
ΔР ВТАЖ, мм рт. ст.	2±0,3	69±19	13±3,1	<0,001	<0,001	<0,001
dL/dt (s), мм/с	73±12	43±20	41±16	<0,001	<0,01	0,94
dL/dt (d), мм/с	77±20	23±15	42±14	<0,001	<0,001	0,01

ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; УВ – ударный выброс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ΔР ВТАЖ – пиковый градиент давления в выносящем тракте левого желудочка; dL/dt – скорость изменения длинной оси в систолу (s) и диастолу (d).

выборке больных ОГКМП. На рис. 3 представлены векторы скоростей сокращения миокарда и графики скоростей сегментов МЖП у пациента с ОГКМП до и после миоэктомии.

При анализе скорости сокращения миокарда в базальном отделе (V_1) в норме и у больных ОГКМП отмечено, что до и после операции этот показатель значительно снижен по сравнению с нормой за весь период УВ практически в 2 раза (рис. 4, А). При этом корреляция между периодами цикла в систолу как в норме, так и после операции не прослеживается, о чем свидетельствует коэффициент детерминации ($r^2=0,27$). В среднем отделе МЖП скорости сокращения как до, так и после операции в период максимального изгнания (зубец S) были больше нормы, но корреляция не прослеживается. В области верхушки просматривается такая же тенденция (см. рис. 4, Б, В). Это характерно для повышенного ВГД и возникно-

вения дополнительных вихревых потоков при перегрузке ЛЖ сопротивлением.

Турбулентные потоки и взаимосвязь с градиентом давления

Поток крови у здорового человека в период максимального изгнания равномерный и направлен по часовой стрелке с одним турбулентным вихрем в области базального отдела (рис. 2). В период максимального изгнания у больных с ОГКМП до операции отмечается смещение основного потока изгнания и зоны турбулентности в средние отделы ЛЖ, формирование дополнительных зон завихрений вдоль задней и нижней стенок ЛЖ основного потока (рис. 5, Б). Это связано с высокой скоростью кровотока в ВТАЖ из-за гипертрофии МЖП. Хирургическое устранение дополнительного барьера в области перегородки изменяет характер потока, в результате чего реги-

Рисунок 4. Скорости сокращения миокарда (мм/с) в базальном отделе (V_1), среднем (V_2) и верхушке (V_3) межжелудочковой перегородки в норме и у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией до и после операции

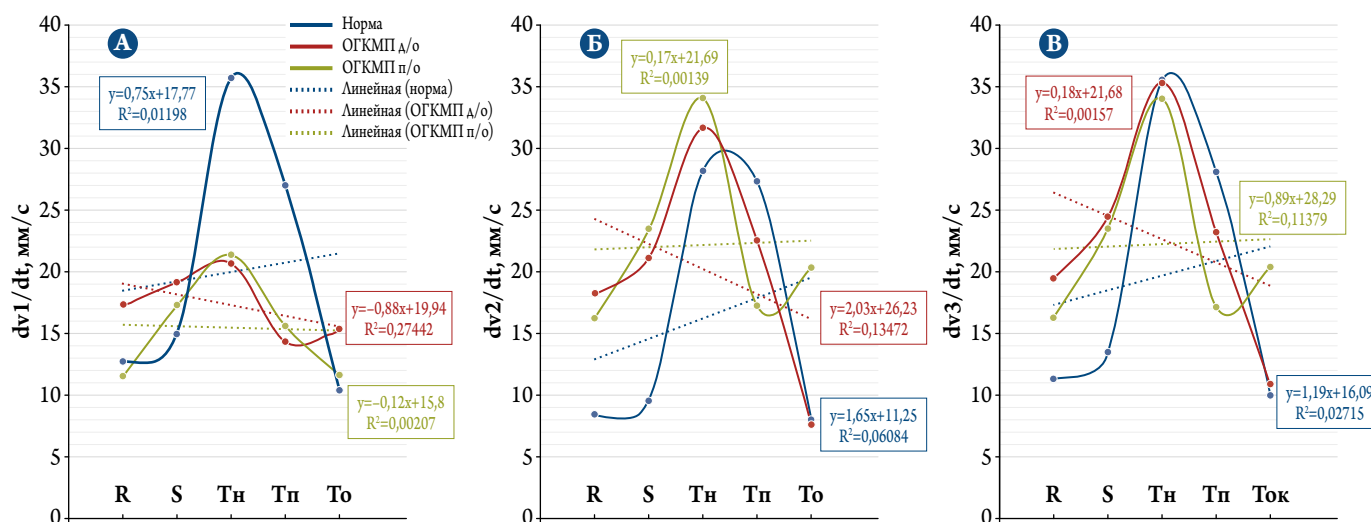
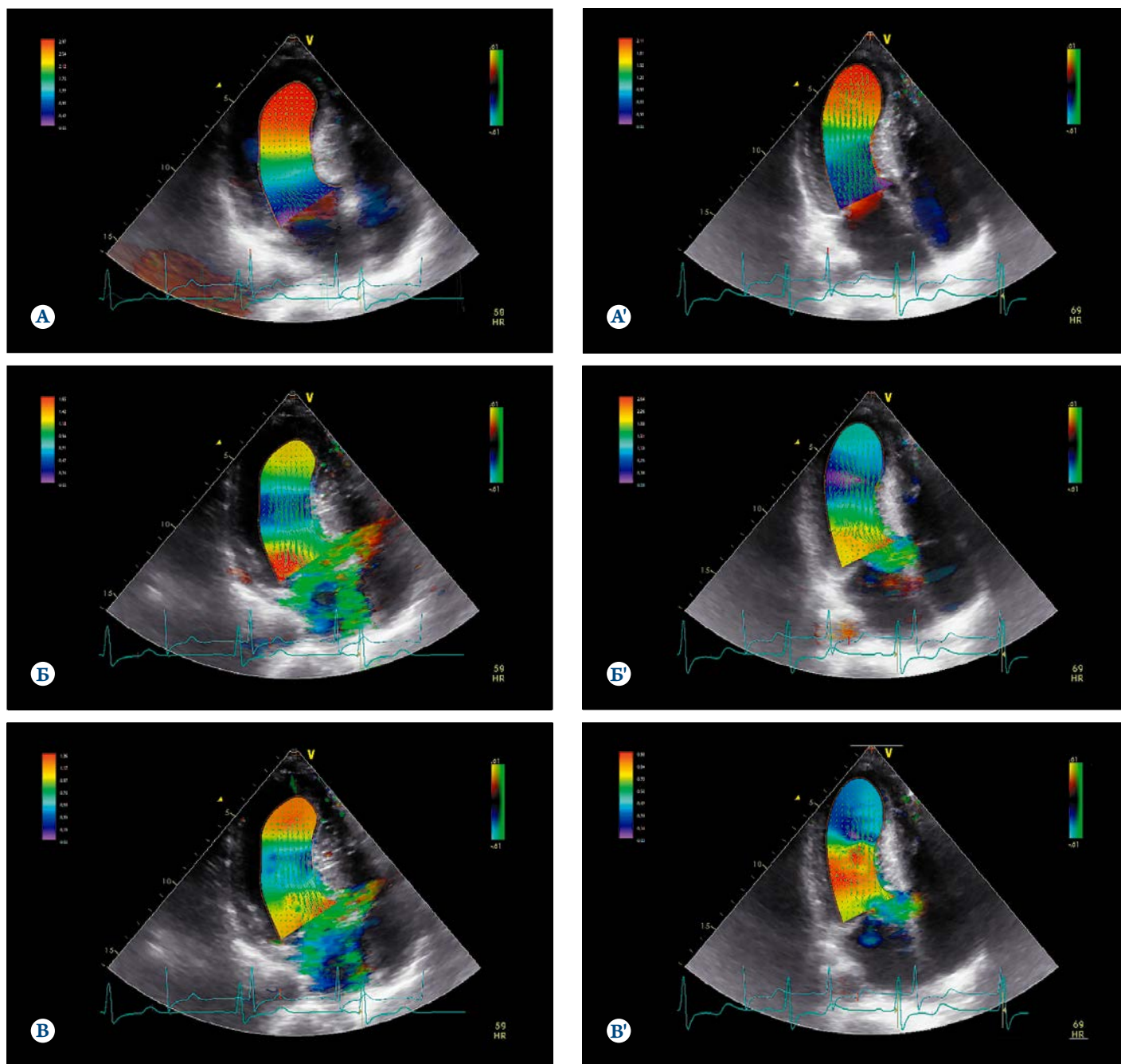


Рисунок 5. Цветовое картирование градиентов внутрижелудочкового давления с наложением направлений внутрисердечных потоков крови (зеленые стрелки) у больного с ОГКМП в период систолы до операции: зубец R (А), начало зубца Т (Б), конец зубца Т (В); на 7-й день после операции – зубец R (А'), начало зубца Т (Б'), конец зубца Т (В')



Слева – шкала градиентов давления в мм рт. ст., справа – шкала скоростей потоков крови.
ОГКМП – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

стрируется нормализация его направления и скоростей в период окончания изгнания крови в систолу (рис. 5, Б').

Хирургическая коррекция обструкции ВТАЖ приводит к снижению среднего градиента давления (см. табл. 1), а КДО и КСО ЛЖ и УВ возрастают. ФВ ЛЖ уменьшилась в среднем на 16%, оставаясь в пределах нормы. Скорость изменения длинной оси ЛЖ (dL/dt) в диастолу стала достоверно выше после операции.

Уменьшение градиента в ВТАЖ сопровождается восстановлением и нормализацией систолического паттер-

на изгнания, и после операции поток крови практически соответствует таковому у здорового человека (рис. 5, А'-В'). Отдельные наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде показали, что хирургическое лечение не может мгновенно повлиять на полное восстановление внутрижелудочковой гемодинамики. Так, нормализация скоростей сокращения миокарда (V) косвенно характеризует положительный энергетический процесс в миокарде с учетом снижения градиента давления и нормализации потоков крови.

Особый интерес представляет оценка внутрисердечных градиентов давления у больных с ОГКМП. Измененная пространственная геометрия ЛЖ, его малая полость, гипертрофия папиллярных мышц, выраженные нарушения сегментарного сокращения и расслабления приводят к изменениям формирования и распространения не только внутрисердечных потоков крови, но и градиентов давления внутри полости ЛЖ. Устранение градиента давления в ВТАЖ улучшает условия для УВ.

Обращает внимание, что у пациентов с ОГКМП в период изоволюмического напряжения регистрируются несколько уровней ВГД от верхушки до базального отдела, при этом перепад давления в норме не превышает 0,2 мм рт. ст., тогда как у больных с ОГКМП он составлял 2,5–4 мм рт. ст. После миоэктомии наблюдается значительное снижение пикового градиента между ЛЖ и аортой и одновременно происходит уменьшение ВГД в 3 раза по сравнению с исходным. В период максимального изгнания ВГД в норме составляет менее 0,5 мм рт. ст., тогда как у больных с ОГКМП – выше 2,5 мм рт. ст. Устранение гипертрофии в ВТАЖ сопровождается не только уменьшением ВГД, но и ликвидацией дополнительных турбулентных потоков крови. Так, в период максимального изгнания ВГД не превышал 0,6–0,9 мм рт. ст., что можно считать одним из критериев адекватности операции.

Выраженный ВГД возникает в фазу изгнания крови между суженным выносящим трактом и остальной частью ЛЖ. Измерения градиента давления внутри желудочка от верхушки до базального отдела выявили увеличение его по сравнению с нормой в период максимального изгнания и в период диастолы (рис. 6).

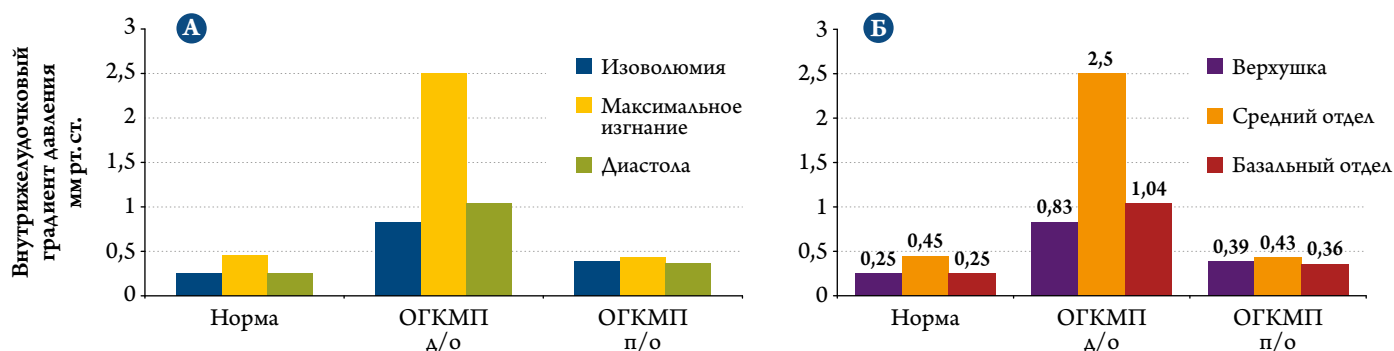
Наибольший ВГД наблюдается в период максимального изгнания, преимущественно в среднем отделе ЛЖ. После адекватной коррекции происходит практически нормализация градиента давления в период сердечного цикла на всех уровнях от верхушки до базального отдела.

Обсуждение

Для ОГКМП характерны утолщение МЖП с ограничением ее подвижности, уменьшение полости ЛЖ и расширение левого предсердия [14, 15]. Движение передней створки МК в результате приводит к значительному ускорению потока крови в ВТАЖ, что сопровождается увеличенным градиентом давления и регургитацией на МК 1–2-й степени. Патологическое движение передней створки МК навстречу МЖП усугубляется при аномальном расположении папиллярных мышц, неспособных удерживать створки МК в сомкнутом состоянии. В результате относительно продолжительного смыкания передней створки с МЖП возникает ВГД, величина которого характеризует степень обструкции ВТАЖ. В тяжелых случаях ВГД может достигать 80–100 мм рт. ст. На величину градиента давления и степень обструкции в ВТАЖ оказывают существенное влияние три основных фактора: сократимость миокарда ЛЖ, величина пред- и посленагрузки. Таким образом, систолическое движение передней створки МК кпереди при ОГКМП вызывается нарушением баланса между анатомией, скоростью кровотока и градиентом давления в полости ЛЖ. Разумеется, дисбаланс между потоком крови и градиентом давления связан со структурными изменениями МК и папиллярных мышц, которые наблюдались практически в 95–100% случаев у пациентов с ОГКМП. После коррекции патологии и устранения препятствия в ВТАЖ и коррекции митральной недостаточности ВГД приближается к нормальным значениям (см. рис. 6). Нормализацию скорости сокращения миокарда в систолу и диастолу можно считать благоприятным прогностическим признаком восстановления функции миокарда и адекватности выполненной коррекции.

Чем выше сократимость ЛЖ, тем больше линейная скорость кровотока в суженном участке ВТАЖ. Эти наблюдения свидетельствуют об отличии гипертрофии миокарда и ремоделирования ЛЖ при ОГКМП от других видов патологии, сопровождающихся гипертрофией миокарда (гипертоническая болезнь, аортальный стеноз).

Рисунок 6. Внутрисердечный градиент давления в норме и у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией до и после операции в период изоволюмического напряжения, максимального изгнания и диастолы (А), градиент давления в области верхушки, срединном и базальном отделах (Б)



Джардинс®

СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества^{1**}
Доказанная кардио-
и нефропротекция^{1*}

Показал:

38%

снижение ОР
СС-смерти^{**1}

35 %

снижение ОР
госпитализаций
по причине СН^{**1}

39 %

снижение ОР
возникновения
или ухудшения
нефропатий^{**2}

Включен более чем
в 70 рекомендаций в мире
благодаря доказанным
СС-преимуществам³⁻⁵

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе¹

† Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)¹

‡ Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)¹

§ Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатии: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70¹. Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение суточного креатинина, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м²; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®¹

¶ В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления.¹

СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. doi: 10.2337/dci19-0066. 4. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BK03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м². Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток. Применение препарата в особых группах пациентов. Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² противопоказано. Пациентам с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо, в клинических исследованиях была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, распределены по системно-органному классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100). **Очень часто.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания – гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином). **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочеиспускания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – дисурия. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. **Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingenheim.com
Информация для специалистов здравоохранения

Boehringer
Ingelheim

PC-RU-100914, июнь 2020

Турбулентные потоки крови в полостях сердца представляют собой важнейшие элементы движения, обеспечивающие соблюдение динамического равновесия между напряжением миокарда и артериальным давлением за сердечный цикл [5, 16]. Векторные характеристики распределения потоков крови в полостях сердца предоставляют возможность оценить и рассчитать скорость потока непосредственно в разных участках ЛЖ. При этом вектора скорости имеют несколько направлений – поперечные, продольные и косые относительно потока крови. В ЛЖ существуют две формы движения – внутренний поток с высокой скоростью и наружный поток с меньшей скоростью, который спиралевидно огибает внутренний по направлению к верхушке и от нее. Данные потоки и определяют силу сокращения и силу наполнения ЛЖ. У здоровых людей движение потока происходит в направлении по часовой стрелке. Это сопровождается изменением геометрии желудочков с равномерным распределением деформаций миокарда. При remodelировании ЛЖ изменяется его геометрия и нарушаются динамика изгнания и диастола.

Мышечный блок в ВТАЖ, нарастающий по мере сокращения миокарда, приводит к переориентации потока крови: его основная часть направлена от средней части ЛЖ вдоль передней створки МК. До операции наблюдается высокоскоростной турбулентный поток в области ВТАЖ.

Рассматривая изменение градиента давления в ЛЖ в период сердечного цикла, мы отметили такую закономерность, как мозаичность градиента давления практически за весь период цикла. Однако в большей степени это наблюдается в период заполнения желудочка. Так, по данным двухмерной ЭхоКГ, площадь поперечного сечения ВТАЖ в начале систолы составила менее 3–4 см² у 95% больных с ОГКМП со средним градиентом давления 69 мм рт. ст. Визуализация внутрижелудочковых потоков крови и градиентов давления между верхушкой и базальным отделом показала, что скорости сокращения миокарда, обусловленные его деформацией, связаны с изменением анатомических структур сердца и оказывают влияние на формирование и направленность потока.

Использование визуальной информации о движении миокарда во времени позволяет получать новые количественные характеристики, которые отражают состояние сердца у конкретного пациента. Изменения турбулентного кровотока в полостях сердца могут характеризовать различные патофизиологические процессы и в первую очередь изменение деформации как в период систолы, так и диастолы [16–18]. Этот эффект важен для воспроизведения и понимания процессов, которые возникают как в норме, так и при патологических состояниях. С научной и практической точек зрения, надо было понять и определить – происходит ли турбулентное течение в действительности в ЛЖ у пациентов с ОГКМП, в какой период сердечного цикла,

и если оно есть, то возможно ли диагностировать вероятный уровень возникновения дополнительного градиента давления в полости. Максимальная интенсивность наблюдается в период изгнания. Было отмечено, что после стадии снижения скорости кровотока наступает стадия резкого возрастания скорости в период диастолы с достижением максимума в области базального отдела. Причина такого эффекта пока непонятна, возможно, определенную роль при этом играет фиброз миокарда. В настоящее время в литературе широко обсуждаются вопросы деформации миокарда при его гипертрофии, как у пациентов с клапанными пороками сердца, гипертонической болезнью и гипертрофической кардиомиопатией [11]. В литературе в настоящее время рассматриваются вопросы взаимосвязи фиброза и деформации миокарда с использованием результатов ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии.

Было показано, что низкая деформация миокарда характерна для патологического миокарда [11]. Действительно, у ряда пациентов после операции мы также не наблюдали улучшения в раннем послеоперационном периоде. Это может быть связано с тем, что продольная деформация у данных больных не связана только с градиентом давления, а зависит еще от ряда факторов, таких как поражение кардиомиоцитов. Несомненно, деформация миокарда во многом определяет функцию миокарда и, в частности, влияет на скорости и турбулентность потоков крови в полостях сердца.

Хирургическая коррекция патологии приводит к нормализации систолической и диастолической функции миокарда за счет улучшения перфузии и нормализации коронарного кровообращения вследствие снижения давления в ЛЖ [4, 18].

Исследования по оценке эффективности хирургической коррекции обструктивной гипертрофии нуждаются в продолжении и, в первую очередь, в определении градиентов давления и потоков крови их взаимосвязи, так как они являются основными в поддержании УВ и освобождении ЛЖ от перегрузок. В свою очередь это будет способствовать новым тактическим разработкам оперативного лечения при ОГКМП.

Наличие турбулентности определяет потенциальную активность, что позволяет оценить ее на качественном уровне. Основываясь на проведенных исследованиях по оценке потоков крови и ВГД в ЛЖ, следует отметить, что у пациентов с ОГКМП эти два процесса неразрывно связаны между собой и являются практически предикторами в оценке эффективности хирургического лечения. Такие же результаты после устранения обструкции ВТАЖ получены и другими авторами [14, 17]. Уменьшение градиента между верхушкой и базальным отделом ЛЖ приводит к нормализации потоков крови и улучшению внутрисердечной гемодинамики. При этом градиент давления после операции в ВТАЖ практически не превышает 15–20 мм рт. ст. Функция миокарда

может быть оценена по систолической и конечной систолической упругости миокарда, изменениям скоростей сокращения и напряжения, потоков крови в желудочках и градиенту давления от верхушки к базальному отделу.

Тем не менее больные с ОГКМП после операции нуждаются в динамическом наблюдении с оценкой потоков крови и ВГД. Применение количественной оценки градиентов давления и вихревых потоков крови показало возможность оценки хирургической коррекции патологии в клинических условиях у больных с ОГКМП.

Заключение

Внутрижелудочковый градиент давления непосредственно влияет на систолическую и диастолическую функцию миокарда. Одними из показателей оценки эффективности хирургической коррекции обструктивной гипертрофической кардиомиопатии являются снижение градиента в выносящем тракте левого желудочка и минимизация градиента давления в полости левого желудочка от верхушки до базального отдела. Устранение гипертрофии и нормали-

зация функции митрального клапана способствуют нормализации внутрижелудочковых потоков крови. При этом скорости сокращения миокарда в период сердечного цикла достаточно объективно отражают ранние изменения функции левого желудочка. Использование в клинической практике оценки результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии базируется на новом алгоритме диагностики одновременной регистрации скоростей сокращения миокарда, внутрижелудочкового градиента давления и потоков крови по данным эхокардиографии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования РФ 0394-2020-0007 «Создание информационной платформы для поддержки принятия решений в диагностике и лечении больных с патологией сердечно-сосудистой системы и онкологии».

Статья поступила 02.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2014;8(Suppl 1):53–65. DOI: 10.4137/CMC.S15717
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
- Carasso S, Rakowski H. Myocardial Fibrosis and Regional Function in Hypertrophic Cardiomyopathy: May the Force Be with You. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(12):1306–8. DOI: 10.1016/j.echo.2008.10.009
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(4):295–303. DOI: 10.1056/NEJMoa021332
- Hong G-R, Pedrizzetti G, Tonti G, Li P, Wei Z, Kim JK et al. Characterization and Quantification of Vortex Flow in the Human Left Ventricle by Contrast Echocardiography Using Vector Particle Image Velocimetry. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(6):705–17. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.06.008
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Spectrum and Treatment. *Circulation*. 1995;92(7):1680–92. DOI: 10.1161/01.CIR.92.7.1680
- Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52(1):88–102. DOI: 10.1161/01.CIR.52.1.88
- Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee M-S, Brady M. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;120(3):554–69. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000538
- Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A et al. Results of Ventricular Septal Myectomy and Hypertrophic Cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(9):1390–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.075
- Cohn LH, Trehan H, Collins JJ. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70(6):657–60. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90208-G
- Chun S, Woo A. Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: In with Strain, Out with Straining? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):204–9. DOI: 10.1016/j.echo.2014.12.002
- Tanaka M, Sakamoto T, Sugawara S, Nakajima H, Katahira Y, Ohtsuki S et al. Blood flow structure and dynamics, and ejection mechanism in the left ventricle: Analysis using echo-dynamography. *Journal of Cardiology*. 2008;52(2):86–101. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.05.005
- Yatchenko AM, Krylov AS, Sandrikov VA, Kulagina TYu. Regularizing method for phase antialiasing in color doppler flow mapping. *Neurocomputing*. 2014;139:77–83. DOI: 10.1016/j.neucom.2013.09.060
- Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP, Byrd BF, Drinkwater DC, Christian KG et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;69(6):1732–5. DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01314-X
- Nishimura RA, Ommen SR, Tajik AJ. Cardiology patient page. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Patient Perspective. *Circulation*. 2003;108(19):e133–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097621.97566.96
- Sengupta PP, Pedrizzetti G, Kilner PJ, Kheradvar A, Ebberts T, Tonti G et al. Emerging Trends in CV Flow Visualization. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):305–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.003
- Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996;111(3):S86–94. DOI: 10.1016/S0022-5223(96)70310-0
- Williams L, Rakowski H. Predicting the Future in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Histopathology To Flow To Function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):190–3. DOI: 10.1016/j.echo.2011.12.017

Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Меркулова И. Н., Шахнович Р. М., Жукова Н. С., Сухинина Т. С., Барышева Н. А., Староверов И. И.

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

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ПРОСТРАНСТВЕННОГО И ФРОНТАЛЬНОГО УГЛОВ QRS-T У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НИЖНЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Цель	Выявление клинических, эхокардиографических и ангиографических факторов, связанных с увеличением фронтального угла QRS-T (fQRS-T) и пространственного угла QRS-T (sQRS-T) у больных инфарктом миокарда нижней локализации.
Материал и методы	В исследование были включены 128 больных в возрасте (медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]) 59,5 [51,5; 67,0] года с диагнозом «острый инфаркт миокарда нижней локализации». fQRS-T вычислялся как модуль разницы между осью QRS и осью T (во фронтальной плоскости). sQRS-T вычисляли с использованием синтезированной векторкардиограммы как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T.
Результаты	fQRS-T в группе составил 54,0 [18; 80]°, sQRS-T – 80,1 [53; 110]°. Коэффициент корреляции между значениями fQRS-T и sQRS-T составил 0,42 ($p < 0,001$). Как fQRS-T $> 80^\circ$, так и sQRS-T $> 110^\circ$ по сравнению с их более низкими значениями были связаны с более частым наличием в анамнезе постинфарктного кардиосклероза (44 и 12% соответственно; $p < 0,05$), более низкой фракцией выброса левого желудочка: 51 [47; 60]% при fQRS-T $> 80^\circ$ и 55 [50; 60]% при fQRS-T $< 80^\circ$ ($p < 0,05$), 49 [44; 57]% при sQRS-T $> 110^\circ$ и 57 [51; 60]% при sQRS-T $< 110^\circ$ ($p < 0,01$); более частым развитием острой сердечной недостаточности (16 и 2% соответственно; $p < 0,05$), ранней постинфарктной стенокардии (13 и 2% соответственно; $p < 0,05$). Увеличение fQRS-T было связано с более частым поражением огибающей артерии (45 и 20% соответственно; $p < 0,05$). Увеличение sQRS-T было связано с наличием в анамнезе артериальной гипертензии (97 и 76% соответственно; $p < 0,05$), хронической сердечной недостаточности (22 и 3% соответственно; $p < 0,05$), хронической болезни почек (19 и 4% соответственно; $p < 0,05$), более обширным поражением миокарда (среднее число пораженных сегментов по данным эхокардиографии 3,8 [2; 6] при sQRS-T $> 110^\circ$ и 2,6 [1; 4] при sQRS-T $< 110^\circ$; $p < 0,01$). sQRS-T был достоверно больше при многососудистом поражении (87 [68; 121]° по сравнению с одно- и двухсосудистым поражением 72 [51; 100]°; $p < 0,05$). Значения sQRS-T были достоверно меньше при спонтанной реперфузии (66 [29; 79]°, без спонтанной реперфузии 77 [55; 115]°; $p < 0,05$).
Заключение	У больных, перенесших острый инфаркт миокарда нижней локализации, увеличение fQRS-T и sQRS-T сопряжено с более тяжелым поражением коронарного русла, снижением фракции выброса левого желудочка и более тяжелым клиническим течением заболевания.
Ключевые слова	Фронтальный угол QRS-T; пространственный угол QRS-T; инфаркт миокарда; синтезированная векторкардиограмма
Для цитирования	Sakhnova T. A., Blinova E. V., Merkulova I. N., Shakhnovich R. M., Zhukova N. S., Sukhinina T. S. et al. Factors Associated With the Increase in Spatial and Frontal QRS-T Angles in Patients With Inferior Myocardial Infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):76–83. [Russian: Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Меркулова И. Н., Шахнович Р. М., Жукова Н. С., Сухинина Т. С. и др. Факторы, связанные с увеличением пространственного и фронтального углов QRS-T у больных инфарктом миокарда нижней локализации. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):76–83].
Автор для переписки	Сахнова Тамара Анатольевна. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru

В лечении больных ишемической болезнью сердца, в том числе с острым коронарным синдромом (ОКС), ключевое значение имеет стратификация риска. В этом отношении в последние годы все большее внимание исследователей привлекают электрокардиографические показатели, характеризующие взаимоотношения процессов деполяризации и реполяризации желудочков. Прогностическое значение этих показателей

неоднократно было продемонстрировано как в общей популяции, так и в группах пациентов с разными формами патологии [1].

Уже 20 лет назад было показано, что у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) большое расхождение в пространстве векторов де- и реполяризации желудочков имело независимую прогностическую ценность в отношении внезапной сердечной смерти (ВСС) [2, 3].

Впоследствии для описания взаимного расположения векторов де- и реполяризации желудочков стали использовать пространственный угол QRS-T (sQRS-T). Прогностическим и диагностическим возможностям этого показателя посвящено немало исследований, хотя его вычисление требует специального программного обеспечения.

И наконец, в последние годы предложено использовать фронтальный угол QRS-T (fQRS-T). Он легко рассчитывается как разница между осью QRS и осью T – двумя показателями, которые автоматически вычисляются в большинстве современных электрокардиографов.

В ряде исследований продемонстрирована роль fQRS-T как диагностического критерия при подозрении на ИМ, независимого прогностического критерия кардиальной и общей смертности в раннем и отдаленном периодах у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST), что значительно повысило интерес к fQRS-T и sQRS-T в настоящее время [4–8].

У пациентов с острым ИМ, которым проводили первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитическую терапию, fQRS-T как на первой электрокардиограмме (ЭКГ) во время госпитализации, так и на ЭКГ после ЧКВ или через 90 мин после начала тромболитической терапии в группе с летальным исходом в стационаре был значительно выше, чем у остальных пациентов. Кроме того, fQRS-T на ЭКГ через 90 мин после начала тромболитической терапии у пациентов с успешным тромболизом был значительно ниже, чем при неуспешном тромболизе, что позволяет рассматривать fQRS-T как возможный критерий реперфузии миокарда. Многофакторный анализ показал, что fQRS-T $\geq 90^\circ$ на ЭКГ после ЧКВ или через 90 мин после начала тромболитической терапии был независимым предиктором смерти в стационаре [4].

У пациентов с ИМпST, перенесших ЧКВ или коронарное шунтирование, fQRS-T являлся независимым предиктором смерти в течение года, а также был связан с большей продолжительностью пребывания в стационаре [5].

В проспективном исследовании среди 2705 пациентов с подозрением на ИМбпST fQRS-T на ЭКГ, зарегистрированной при поступлении в стационар, был значительно больше у пациентов с подтвержденным ИМбпST по сравнению с теми, у которых ИМбпST был исключен ($p < 0,001$). Комбинированное использование стандартных электрокардиографических критериев ишемии и fQRS-T повысило чувствительность ЭКГ для диагностики ИМбпST с 45 до 78% и специфичность с 86 до 91% ($p < 0,001$ для обоих сравнений). fQRS-T также оказался независимым предиктором смерти от всех причин в течение 2 лет наблюдения [6].

При наблюдении за пациентами, перенесшими ИМ, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$ fQRS-T был независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности. Независимое прогностическое значение fQRS-T сохранялось и после учета блокад ножек пучка Гиса, ИМпST и его локализаций [7].

На материале двух многоцентровых проспективных обсервационных исследований у пациентов с ОКС была разработана и оценена шкала стратификации риска 30-дневной и 2-летней смертности, использующая fQRS-T и возраст пациента (шкала FAAR). Увеличение оценки по шкале FAAR было связано с увеличением 30-дневной и 2-летней смертности (для 2-летней смертности: 0 баллов – 3,7%, 4 балла – 57%; $p < 0,001$). Высокие прогностические показатели шкалы сохранялись в валидационной когорте; в группах мужчин и женщин; при ИМпST и ИМбпST; и превосходили шкалу GRACE [8].

Необходимо отметить, что увеличение как fQRS-T, так и sQRS-T связано не только с увеличением риска неблагоприятных исходов у больных ИМ, но и с увеличением риска развития самого ИМ.

Среди 9498 участников проспективного исследования ARIC, у которых исходно не было сердечно-сосудистых заболеваний, при учете других факторов риска патологические (выше 95-го перцентиля) значения как fQRS-T, так и sQRS-T были связаны с более чем двукратным повышением риска возникновения ИМ в течение 10 лет последующего наблюдения [9]. У больных сахарным диабетом при периоде наблюдения 22 года fQRS-T больше 90° являлся независимым предиктором развития ИМ [10].

Факторы, влияющие на величину fQRS-T у больных ИМ, недостаточно изучены. При оценке влияния дефекта перфузии миокарда, определенного с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, на величину fQRS-T у 71 пациента с ИМ передней локализации в анамнезе и 71 контрольного лица без дефектов перфузии миокарда этот показатель был значительно больше у пациентов с перенесенным ИМ ($82 \pm 49^\circ$), чем у контрольных лиц ($30 \pm 26^\circ$; $p < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что независимыми детерминантами fQRS-T были возраст и наличие дефекта перфузии миокарда [11].

Однако в сходном исследовании у 42 больных с нижним ИМ fQRS-T был намного меньше ($27 \pm 22^\circ$) и статистически значимо не отличался от этого показателя в контрольной группе. У пациентов с нижним ИМ не выявлено связи между fQRS-T и дефектом перфузии миокарда по данным SPECT [12].

У 1000 пациентов с ИМ в анамнезе (82% мужчин, средний возраст 59 ± 10 лет) fQRS-T имел отрицательную корреляцию с ФВ ЛЖ ($r = -0,4$; $p < 0,01$), причем эта связь

была сильнее при ФВ ЛЖ меньше 50% ($r = -0,5$; $p < 0,01$) и практически отсутствовала при ФВ ЛЖ больше 50%. $fQRS-T > 90^\circ$ позволял выявлять снижение ФВ ЛЖ с чувствительностью 76% и специфичностью 74% [13].

У 340 пациентов с ИМпST $fQRS-T$ позволял прогнозировать величину коронарной атеросклеротической нагрузки, поскольку значения $fQRS-T$ как до, так и после ЧКВ были значительно выше в группе со средними и высокими оценками по шкале SYNTAX [14]. Впрочем, необходимо отметить, что в данном исследовании группа со средними и высокими оценками по шкале SYNTAX отличалась от группы с низкими оценками также по возрасту, инфарктсвязанной артерии (ИСА), ФВ ЛЖ и уровню гемоглобина. Поэтому неясно, каков был вклад всех этих факторов, помимо тяжести поражения коронарного русла, в увеличение $fQRS-T$.

У 269 пациентов с ИМбпST $fQRS-T$ также позволял прогнозировать тяжесть атеросклеротического поражения коронарного русла при оценке 23 балла и более по шкале SYNTAX с чувствительностью 77% и специфичностью 63%, причем при многофакторном анализе этот показатель оказался независимым предиктором оценки по шкале SYNTAX [15].

Цель исследования

Определение клинических, эхокардиографических и коронарографических факторов, связанных с увеличением $sQRS-T$ и $fQRS-T$ у больных ИМ нижней локализации.

Материал и методы

Из медицинской информационной системы «Интерин» были отобраны истории болезни пациентов, которые в 2016–2017 гг. находились на лечении в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова с диагнозом «острый ИМ нижней локализации».

В исследование включали пациентов, у которых была зарегистрирована цифровая ЭКГ в 12 отведениях, и в системе «Интерин» имелись данные эхокардиографии (ЭхоКГ) и коронарографии (КГ). В исследование не включали пациентов с искусственным ритмом желудочков и блокадой левой ножки пучка Гиса.

Всего в исследование были включены 128 больных: 97 (76%) мужчин и 31 (24%) женщина, в возрасте 59,5 [51,5; 67,0] года.

Электрокардиография

Цифровые ЭКГ в 12 отведениях регистрировали перед выпиской из стационара, т. е. на 8-й [6; 10] день от начала ИМ с помощью компьютерного электрокардиографа Easy ECG и обрабатывали при помощи программного обеспечения Easy ECG («АТЕС МЕДИКА», Россия).

$fQRS-T$ вычислялся как модуль разницы между осью QRS и осью Т (во фронтальной плоскости). При разнице больше 180° значение угла приводилось к минимальному путем вычитания из 360° . $sQRS-T$ вычисляли с использованием синтезированной векторкардиограммы как пространственный угол между интегральными векторами QRS и Т.

Эхокардиография

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом приборе Vivid 9 (США) в соответствии с рекомендациями по количественной оценке камер сердца у взрослых [16]. Для измерения объемов левого желудочка (ЛЖ) использовался биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме. Для оценки нарушений локальной сократимости миокарда использовали 16-сегментную модель ЛЖ.

Коронарография

КГ выполняли на ангиографическом комплексе Philips, Allura Xper FD 10 (Нидерланды) с использованием радиального доступа. Гемодинамически значимым стенозом считали сужение больше 70% диаметра просвета главной эпикардиальной артерии или ее первичных ветвей.

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовали программное обеспечение MedCalc, версия 12.7.8. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль], качественные переменные – в виде абсолютного числа (%). Для оценки различий двух независимых количественных переменных использовали критерий Манна–Уитни, для качественных переменных – метод хи-квадрат. При определении взаимосвязи между переменными применяли коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Коэффициент корреляции между $fQRS-T$ и $sQRS-T$ составил 0,35 ($p < 0,0001$). $fQRS-T$ в группе в среднем составил $40 [18; 80]^\circ$. Выявлены слабые, но достоверные корреляции $fQRS-T$ с возрастом больных ($r = 0,19$; $p = 0,03$), частотой сердечных сокращений ($r = 0,20$; $p = 0,025$), ФВ ЛЖ ($r = -0,23$; $p = 0,009$).

Медиана $sQRS-T$ в группе составила $76 [53; 110]^\circ$. Выявлены слабые, но достоверные корреляции $sQRS-T$ с возрастом больных ($r = 0,22$; $p = 0,01$), временем от начала симптомов до поступления в стационар ($r = 0,23$; $p = 0,01$), ФВ ЛЖ ($r = -0,25$; $p = 0,004$) и числом пораженных сегментов по данным ЭхоКГ ($r = 0,20$; $p = 0,02$).

Клинические характеристики, данные ЭхоКГ и КГ у пациентов с $fQRS-T$ и $sQRS-T$ в верхних квартилях

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с разными fQRS-T и sQRS-T

Показатель	fQRS-T > 80° (n=32)	fQRS-T < 80° (n=96)	P	sQRS-T > 110° (n=32)	sQRS-T < 110° (n=96)	P
Женский пол	11 (34%)	20 (21%)	0,21	13 (41%)	18 (19%)	0,02
Возраст, годы	66 [52; 69]	58 [51; 63]	0,03	62 [54; 69]	58 [51; 66]	0,05
ИМТ, кг/м ²	30 [27; 33]	28 [26; 32]	0,11	30 [26; 33]	28 [26; 32]	0,75
АГ	26 (81%)	78 (81%)	0,79	31 (97%)	73 (76%)	0,02
ХСН	4 (13%)	6 (6%)	0,37	7 (22%)	3 (3%)	0,003
СД	10 (31%)	24 (25%)	0,66	11 (34%)	23 (24%)	0,38
ПИКС	14 (44%)	12 (12%)	<0,005	14 (44%)	12 (12%)	<0,005
ХБП	5 (16%)	5 (5%)	0,10	6 (19%)	4 (4%)	0,02
Время до поступления в стационар, ч	4 [2; 9]	2,5 [2; 6]	0,11	3,6 [2; 9]	3,0 [2; 6]	0,09
Отек легких	5 (16%)	2 (2%)	0,01	5 (16%)	2 (2%)	0,01
Ранняя постинфарктная стенокардия	4 (13%)	2 (2%)	0,04	4 (13%)	2 (2%)	0,04

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертония; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Данные ЭхоКГ пациентов с разными fQRS-T и sQRS-T

Показатель	fQRS-T > 80° (n=32)	fQRS-T < 80° (n=96)	P	sQRS-T > 110° (n=32)	sQRS-T < 110° (n=96)	P
КДР ЛЖ, см	5,25 [4,9; 5,6]	5,15 [4,8; 5,5]	0,59	5,35 [4,8; 5,8]	5,10 [4,8; 5,4]	0,15
ТМЖП, см	1,05 [1,0; 1,18]	1,1 [1,0; 1,1]	1,0	1,05 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,1]	0,22
ТЗС ЛЖ, см	1,05 [0,9; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,96	1,1 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,17
ФВ ЛЖ, %	51 [47; 60]	55 [50; 60]	0,048	49 [44; 57]	57 [51; 60]	0,001
Число пораженных сегментов ЛЖ, включая ПИКС	2,5 [2; 5]	2,0 [1; 4]	0,16	4,0 [2; 6]	2,0 [1; 4]	0,04
Распространение на боковую стенку ЛЖ	11 (34%)	11 (11%)	0,006	9 (28%)	13 (13%)	0,09
Вовлечение ПЖ	1 (3%)	11 (12%)	0,25	3 (9%)	9 (9%)	0,72

КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; ФВ – фракция выброса; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПЖ – правый желудочек.

Таблица 3. Данные коронарографии у пациентов с разными fQRS-T и sQRS-T

Показатель		fQRS-T >80° (n=29)	fQRS-T <80° (n=96)	P	sQRS-T >110° (n=30)	sQRS-T <110° (n=95)	P
ИСА	ПКА	15 (52%)	74 (77%)	0,02	18 (60%)	71 (75%)	0,18
	ОА	13 (45%)	19 (20%)	0,02	11 (37%)	21 (22%)	0,17
	другие сосуды	1 (3%)	3 (3%)	0,54	1 (3%)	3 (3%)	0,54
Спонтанная реперфузия		2 (7%)	7 (7%)	0,68	0	9 (9%)	0,19
Число пораженных сосудов	1	12 (41%)	37 (39%)	0,98	12 (40%)	37 (39%)	0,91
	2	8 (28%)	30 (31%)	0,94	6 (20%)	32 (34%)	0,22
	>2	9 (31%)	29 (30%)	0,90	12 (40%)	26 (27%)	0,26

ИСА – инфарктсвязанная артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия.

по сравнению со значениями в трех нижних квартилях, а также значимость различий между ними представлены в табл. 1, 2 и 3.

При многососудистом поражении sQRS-T был достоверно больше (87 [68; 121]°), чем при одно- и двухсосудистом поражении (72 [51; 100]°; p=0,018). При спонтанной реперфузии sQRS-T был достоверно меньше (66 [29; 79]°, чем без спонтанной реперфузии (77 [55; 115]°; p=0,04).

Далее приводятся клинические примеры, которые ярко демонстрируют, что значения таких показателей, как sQRS-T и fQRS-T, в большей степени, чем стандарт-

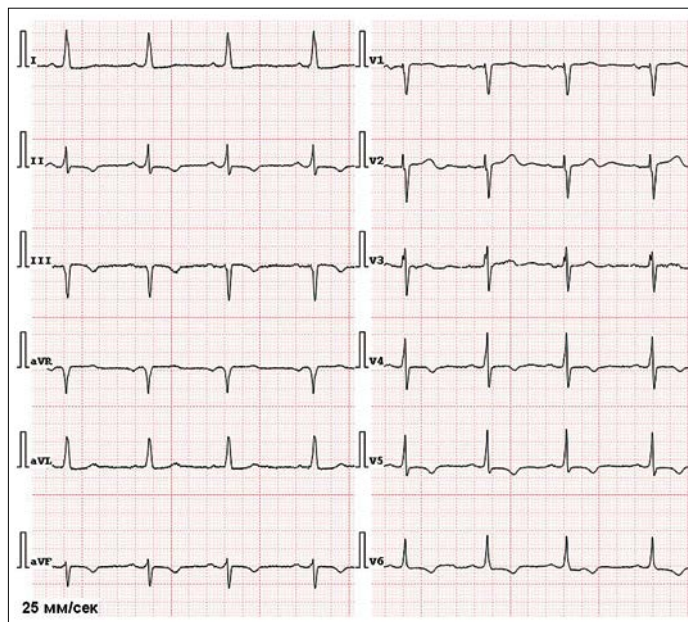
ная ЭКГ, могут отражать тяжесть повреждения миокарда и коронарного русла.

Клинический пример 1

Больная с высокими значениями fQRS-T и sQRS-T.

На рис. 1 представлена ЭКГ больной 77 лет, зарегистрированная на 10-й день острого ИМ. Диагноз: Ишемическая болезнь сердца. ИМ нижнезаднебоковой локализации от 13.03.16. Альвеолярный отек легких от 13.03.16. Первичное ЧКВ: ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии и огибающей артерии от 13.03.16. Субтотальный стеноз устья правой ко-

Рисунок 1. ЭКГ больной 77 лет на 10-й день острого ИМ. fQRS-T 106°, sQRS-T 146°



ронарной артерии. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа.

КТ: ПНА в проксимальном сегменте стенозирована на 70%, в среднем сегменте ряд стенозов до 95–99%. Диагональная артерия в проксимальной трети стенозирована на 60%, далее субтотально стенозирована. Огибающая артерия (АО): в устье стенозирована на 40%, в средней трети окклюзирована, постокклюзионный отдел заполняется по внутрисистемным коллатералям. Артерия тупого края (АТК) в устье субтотально стенозирована. ПКА: в устье субтотально стенозирована.

ЭхоКТ: расширение полости ЛЖ (конечный диастолический размер ЛЖ 5,8 см), гипоакинезия базального, среднего сегментов нижней, задней стенки ЛЖ, среднего сегмента боковой стенки ЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 36%). Гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по 2-му типу. Признаки легочной гипертензии.

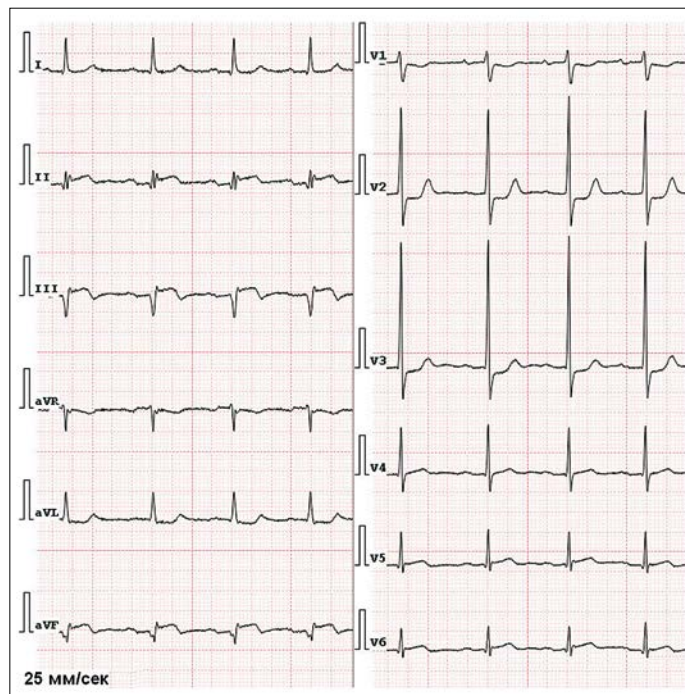
Клинический пример 2

Больная с относительно низкими значениями fQRS-T и sQRS-T.

На рис. 2 представлена ЭКГ больной 83 лет, зарегистрированная на 7-й день острого ИМ. Диагноз: ИБС, ИМпST нижней локализации от 16.05.17. Ангиопластика со стентированием ПКА от 16.05.17. АГ 3-й степени, риск 4. Нефропатия. Хроническая болезнь почек IV стадии.

КТ: ПНА в устье стенозирована на 70%, в среднем сегменте имеет ряд сужений на 30–40%. ОА в устье стенозирована на 70%, в среднем сегменте – на 40%. ПКА: в среднем сегменте окклюзирована (тромбоз).

Рисунок 2. ЭКГ больной 83 лет на 7-й день острого ИМ. fQRS-T 75°, sQRS-T 56°



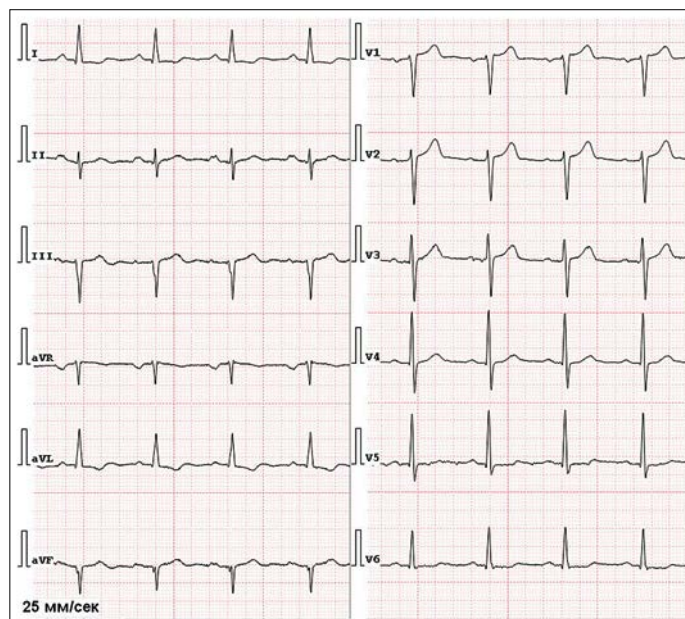
ЭхоКТ: камеры сердца не расширены, стенки не утолщены. Определяется зона гипокинезии миокарда – базальный, средний сегменты нижней, задней стенки ЛЖ. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная (ФВ ЛЖ 60%).

Клинический пример 3

Больной с высокими значениями fQRS-T и sQRS-T.

На рис. 3 представлена ЭКГ больного 50 лет, зарегистрированная на 10-й день острого ИМ. Диагноз:

Рисунок 3. ЭКГ больного 50 лет на 10-й день острого ИМ. fQRS-T 149°, sQRS-T 134°



ИБС, острый ИМ нижнезадней, боковой локализации от 06.02.16. Состояние после ангиопластики со стентированием ПКА от 06.02.16. Ангиопластика со стентированием ПНА; ангиопластика АТК, ОА от 11.04.11. АГ 3-й степени, риск 4.

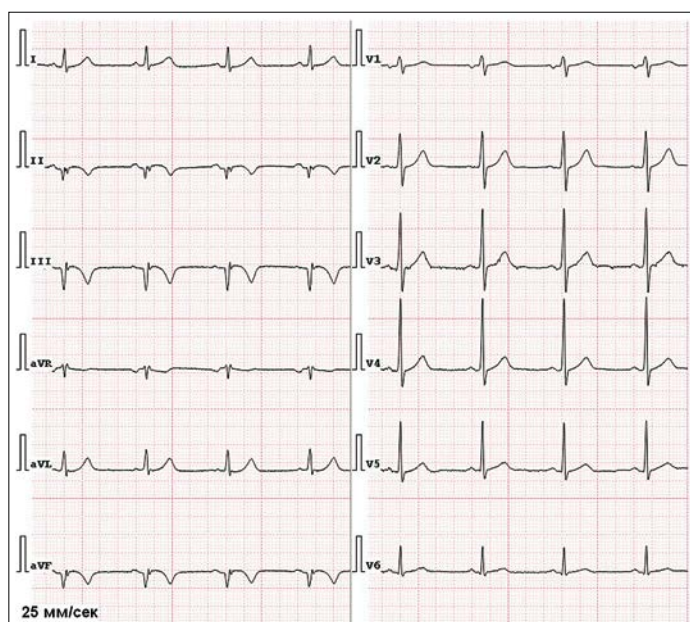
Анамнез АГ более 6 лет, с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст. С января 2011 г. стал отмечать боли давящего характера в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку при небольших физических нагрузках. В марте 2011 г. обследовался и лечился с диагнозом «острый ИМ без зубца Q». За месяц до настоящей госпитализации резко уменьшилась толерантность к физической нагрузке, приступы ангинозных болей возникали при малых нагрузках.

Утром 06.02.16 почувствовал давящие боли в левой половине грудной клетки с иррадиацией за грудину и в левую руку. Доставлен в блок интенсивного наблюдения с диагнозом «острый ИМ нижней локализации» через 3 ч после начала болей.

КГ: ПНА в проксимальном сегменте стенозирована до 50%, ранее установленный стент на границе проксимального и среднего сегментов без признаков гемодинамически значимых рестенозов. ОА: в средней трети протяженно стенозирована на 80%. АТК в проксимальной трети стенозирована до 50%, в средней трети имеет ряд стенозов до 70–80%. ПКА в дистальном сегменте субтотально стенозирована.

ЭхоКГ: толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см; толщина задней стенки ЛЖ 1,1 см; полость ЛЖ расширена; гипокинезии по переднеперегородочной стенке.

Рисунок 4. ЭКГ больного 52 лет на 10-й день острого ИМ. fQRS-T 11°, sQRS-T 10°



Стресс-ЭхоКГ: проба на выявление скрытой коронарной недостаточности положительная. Исходно по данным ЭхоКГ отмечалась зона гипокинезии по переднеперегородочной, передней стенкам (верхушечный, средний сегменты), а также зона гипокинезии по заднебоковой стенке ЛЖ (базальный, средний сегменты). На максимуме нагрузки определялись усугубление и расширение исходного нарушения локальной сократимости по передней стенке ЛЖ (расширение на переднебоковую стенку ЛЖ). Толерантность к нагрузке средняя.

Клинический пример 4

Больной с низкими значениями fQRS-T и sQRS-T. На рис. 4 представлена ЭКГ больного 52 лет, зарегистрированная на 10-й день острого ИМ. **Диагноз:** ИБС. Острый ИМ нижней локализации от 04.02.17. Ангиопластика со стентированием ПКА от 02.02.17. АГ 2-й степени, риск 4.

04.02.17 впервые возникла интенсивная давящая боль за грудиной. Больной вызвал бригаду скорой медицинской помощи, с диагнозом «острый ИМ нижней локализации» через 2 ч доставлен в блок интенсивного наблюдения.

КГ: ПКА в проксимальном сегменте окклюзирована, постокклюзионный отдел заполняется по межсистемным коллатералям.

ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, стенки не утолщены. Небольшая гипокинезия по нижней, задней стенке ЛЖ. ФВ ЛЖ 60%.

Обсуждение

Пространственный угол QRS-T определяется между основными направлениями де- и реполяризации желудочков. У здоровых лиц QRS и T ориентированы в одном направлении, и как пространственный угол QRS-T, так и фронтальный угол QRS-T невелики.

При развитии патологии появляются множественные мелкие локальные неоднородности реполяризации желудочков, что и приводит к расширению как пространственного, так и фронтального углов QRS-T. Показано, что высокие значения фронтального угла QRS-T являются маркером риска желудочковых аритмий [7].

У больных, перенесших ИМ, fQRS-T имеет прогностическое значение и в отношении смерти от всех причин. Некоторые авторы высказывают предположение, что у больных с увеличением fQRS-T могут быть ограничены компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы при развитии других форм патологии, в частности инфекционных и онкологических заболеваний [7].

В нашей группе у больных, перенесших острый ИМ нижней локализации, увеличение как fQRS-T, так и sQRS-T было связано с более тяжелым течением заболевания – наличием в анамнезе постинфарктного кар-

диосклероза, более обширным поражением миокарда и, как следствие, более низкой ФВ ЛЖ, развитием сердечной недостаточности, ранней постинфарктной стенокардии.

По данным других авторов, больные с ОКС или ИМ с увеличением fQRS-T по сравнению с меньшим fQRS-T были старше [5–8], у них чаще встречались перенесенный ИМ [5, 6, 8], сердечная недостаточность [5, 7, 8], снижение ФВ ЛЖ [4, 7]. Отмечалось более частое наличие многососудистого поражения [5] и поражение ствола левой коронарной артерии [7]. Кроме того, у больных с увеличением fQRS-T ИМбпСТ развивался чаще, чем ИМпСТ [7, 8].

В нашей группе корреляция между fQRS-T и sQRS-T была хотя и достоверной, но не очень сильной, т. е. эти показатели дублировали друг друга лишь частично, что видно из приведенных в нашем исследовании таблиц результатов.

Увеличение fQRS-T, но не sQRS-T, было связано с более частым поражением огибающей артерии и, соответственно, более частым распространением ИМ на боковую стенку ЛЖ. Больные с увеличением fQRS-T были старше, чем без увеличения fQRS-T.

Вместе с тем увеличение sQRS-T по сравнению с увеличением fQRS-T более стабильно ассоциировалось со степенью повреждения миокарда – большим количеством пораженных сегментов, наличием хронической сердечной недостаточности. Увеличение sQRS-T, но не fQRS-T было связано с наличием в анамнезе АГ, хронической болезни почек.

Механизмы увеличения fQRS-T и sQRS-T изучены пока недостаточно. У больных АГ широкое расхождение векторов QRS и ST-T в пространстве (так называемый синдром напряжения) связывают с увеличением массы миокарда ЛЖ, влиянием вегетативной нервной системы, сдвигами в электролитном и кислотно-щелочном балансе, а также процессами электрического ремоделирования миокарда, проявляющимися в изменениях ионных каналов и межклеточных взаимодействий [17]. Кроме того, показано, что у больных АГ с изменениями ST-T по сравнению с пациентами без этих изменений и здоровыми лицами при сопоставимой ФВ ЛЖ значительно снижены продольная деформация, эндомиокардиальная радиальная деформация, раннее систолическое скручивание по часовой стрелке [18, 19]. Каковы механизмы изменения sQRS-T и fQRS-T у больных ИМ, пока неизвестно.

Необходимо отметить, что по данным литературы, пока не существует общепринятых границ «нормы» sQRS-T и fQRS-T. В ряде работ статистическими методами выбирались пороговые значения fQRS-T, позволяющие с наибольшей точностью прогнозировать наличие

низкой ФВ ЛЖ [13], высокие оценки по шкале SYNTAX [14, 15], смерть от всех причин [7], смерть в стационаре [4]. В этих исследованиях оптимальные пороговые значения fQRS-T составляли от 73,5 до 91°. В некоторых исследованиях за пороговое значение fQRS-T принимались границы верхних терцилей этого показателя, причем у больных с подозрением на ИМбпСТ это значение составило 42° [6], а у больных с ОКС – 104° [8]. В популяционном исследовании [9] патологическими считались значения выше 95-го процентиля (114° для sQRS-T и 63° для fQRS-T), а пограничными – выше 75-го процентиля (83° для sQRS-T и 31° для fQRS-T).

При выборе пороговых значений в нашей работе мы пытались найти баланс между двумя требованиями:

- 1) чтобы значения fQRS-T и sQRS-T были достаточно большими для выявления связи с неблагоприятными факторами;
- 2) чтобы численность групп была достаточной для статистического анализа. Возможно, связь этих показателей с тяжестью поражения коронарного русла может ярче проявляться при более низких пороговых значениях, а связь с нарушением сократительной функции миокарда – при более высоких. Это требует дальнейших исследований на более многочисленных группах.

Заключение

В последние годы электрокардиографические показатели, характеризующие взаимоотношения процессов де- и реполяризации желудочков, привлекают большое внимание зарубежных исследователей, но в отечественной литературе эта проблема остается недостаточно освещенной. Нашу работу можно рассматривать как попытку привлечь внимание отечественных кардиологов к данной тематике.

В данной работе мы остановились на инфаркте миокарда нижней локализации, так как их электрокардиографическая диагностика нередко вызывает затруднения [20]. В анализируемой нами группе увеличение fQRS-T и sQRS-T было сопряжено с более тяжелым поражением коронарного русла, снижением фракции выброса левого желудочка и, соответственно, более тяжелым клиническим течением инфаркта миокарда. Как видно из приведенных примеров, обычная ЭКГ не могла дать полного представления о тяжести поражения миокарда у данных больных.

В том, что касается использования fQRS-T и sQRS-T у больных инфарктом миокарда, остается еще много нерешенных вопросов. Пока не выработаны оптимальные пороговые значения данных показателей; не изучена их динамика у больных острым инфарктом миокарда и, соответственно, неясно, в какие сроки от начала инфаркта миокарда наиболее целесообразно их оценивать.

К тому же пока неясно, на какие аспекты лечения больных с увеличением fQRS-T и sQRS-T следует обращать наибольшее внимание, чтобы улучшить их прогноз. Внедрение в практику sQRS-T пока затруднено в связи с необходимостью специального программного обеспечения для его расчета, но по сравнению с fQRS-T этот показате-

ль может нести более полную информацию. Все эти вопросы требуют дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 30.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sakhnova T.A., Blinova E.V., Yurasova E.S. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. *Cardiological Bulletin*. 2017;12(2):70–5. [Russian: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. *Кардиологический вестник*. 2017;12(2):70–5]
2. Zabel M, Acar B, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-Lead T-Wave Morphology for Risk Stratification After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000;102(11):1252–7. DOI: 10.1161/01.CIR.102.11.1252
3. Tse G, Gong M, Wong CW, Chan C, Georgopoulos S, Chan YS et al. Total cosine R-to-T for predicting ventricular arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Non-invasive Electrocardiology*. 2018;23(2):e12495. DOI: 10.1111/anec.12495
4. Colluoglu T, Tanriverdi Z, Unal B, Ozcan EE, Dursun H, Kaya D. The role of baseline and post-procedural frontal plane QRS-T angles for cardiac risk assessment in patients with acute STEMI. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(5):e12558. DOI: 10.1111/anec.12558
5. Sawant AC, Bhardwaj A, Srivatsa S, Sridhara S, Prakash MPH, Kanwar N et al. Prognostic value of frontal QRS-T angle in predicting survival after primary percutaneous coronary revascularization/coronary artery bypass grafting for ST-elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal*. 2019;71(6):481–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.09.008
6. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J et al. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2019;277:8–15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.040
7. Raposeiras-Roubin S, Virgós-Lamela A, Bouzas-Cruz N, López-López A, Castiñeira-Busto M, Fernández-Garda R et al. Usefulness of the QRS-T Angle to Improve Long-Term Risk Stratification of Patients With Acute Myocardial Infarction and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(8):1312–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.01.406
8. Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, West RM, Hall CA, Morrell C et al. Association of Frontal QRS-T Angle–Age Risk Score on Admission Electrocardiogram With Mortality in Patients Admitted With an Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(3):307–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.09.014
9. Zhang Z, Rautaharju PM, Prineas RJ, Tereshchenko L, Soliman EZ. Electrocardiographic QRS-T angle and the risk of incident silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of Electrocardiology*. 2017;50(5):661–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.05.001
10. May O, Graversen CB, Johansen MØ, Arildsen H. A large frontal QRS-T angle is a strong predictor of the long-term risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the diabetic population. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(3):551–5. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.001
11. Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, Ikenaga H, Ishibashi K, Fukuda Y et al. Myocardial perfusion defect assessed by single-photon emission computed tomography and frontal QRS-T angle in patients with prior anterior myocardial infarction. *Heart and Vessels*. 2019;34(6):971–5. DOI: 10.1007/s00380-018-01330-9
12. Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, Ikenaga H, Ishibashi K, Fukuda Y et al. Effects of Myocardial Perfusion Defect on the Frontal QRS-T Angle in Anterior Versus Inferior Myocardial Infarction. *Internal Medicine*. 2020;59(1):23–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.3348-19
13. Li Y-H, Ren X-J, Han Z-H, Wang Y-L, Wang Y, Zhang J-R et al. Value of the frontal planar QRS-T angle on cardiac dysfunction in patients with old myocardial infarction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2013;6(8):688–92. PMID: 24040478
14. Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2020;58:155–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.11.042
15. Erdogan G, Yontar OC, Yenercag M, Gul S, Arslan U. Frontal QRS-T angle predicts syntax score in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2020;61:86–91. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.06.008
16. 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
17. Schocken DD. Electrocardiographic left ventricular strain pattern: Everything old is new again. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(5):595–8. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.06.005
18. Nakamura N, Hirata K, Imanishi T, Kuroi A, Arita Y, Ikejima H et al. Electrocardiographic strain and endomyocardial radial strain in hypertensive patients. *International Journal of Cardiology*. 2011;150(3):319–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.049
19. Nishikage T, Takeuchi M, Nakai H, Otsuji Y, Lang RM. Possible link between strain ST-T change on the electrocardiogram and subendocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(5):451–9. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq001
20. Ryabykina G.V., Alesenko D.V., Sobolev A.V. Causes of low sensitivity ECG-diagnosis of inferoposterior and posterolateral myocardial infarction. *Cardiological Bulletin*. 2019;14(4):66–75. [Russian: Рябыкина Г.В., Алесенко Д.В., Соболев А.В. Причины низкой чувствительности ЭКГ-диагностики нижнезаднего и заднебокового инфаркта. *Кардиологический вестник*. 2019;14(4):66–75]. DOI: 10.36396/MS.2019.15.4.009

Олейников В. Э., Душина Е. В., Голубева А. В., Барменкова Ю. А.
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Цель	Выявление ранних предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).
Материал и методы	В исследовании приняли участие 113 больных ИМпST, средний возраст 52 (95% доверительный интервал от 36 до 65) года. Проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы с оценкой поздних потенциалов желудочков, дисперсии QT, турбулентности ритма сердца (TPC) и вариабельности ритма сердца (BPC); 2D-эхокардиография с методикой X-Strain с анализом объемных параметров, деформационных характеристик миокарда и их скоростей; определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP). В качестве конечной точки оценивали прогрессирование ХСН в течение 48 нед наблюдения, которое было установлено у 26 (23%) больных. В зависимости от исхода выделены 2 группы: с прогрессирующим течением (ПрТ) ХСН – 26 (23%), с относительно стабильным течением постинфарктного периода (СтТ) – 87 (77%).
Результаты	Через 12 нед после ИМ в группе ПрТ отмечено увеличение следующих показателей: конечного систолического размера (КСР) ($p < 0,05$), конечного диастолического и конечного систолического объемов (КДО, КСО) левого желудочка – ЛЖ ($p < 0,01$), индексов КДО и КСО (иКДО, иКСО; $p < 0,01$). В этой группе зафиксировано снижение глобальной продольной (GLS) через 24 нед ($p < 0,05$) и глобальной радиальной (GRS) деформации через 48 нед ($p = 0,0003$). В группе ПрТ на всех сроках регистрировались более низкие значения параметров деформации – глобальной продольной (GLS), глобальной циркулярной (GCS) и глобальной радиальной (GRS). Доля пациентов с патологической TPC на 7–9-е сутки, через 24 и 48 нед была выше в группе ПрТ – 38, 27 и 19% против 14% ($p = 0,006$), 3,4% ($p = 0,001$) и 2,3% ($p = 0,002$) в группе СтТ соответственно. Исключительно в группе СтТ фиксировалось увеличение показателей BPC – SDNNi на 13% ($p = 0,001$), rMSSD на 24% ($p = 0,0002$), TotP на 49% ($p = 0,00002$), VLfP на 23% ($p = 0,003$), LfP на 22% ($p = 0,008$), HfP на 77% ($p = 0,002$). На 7–9-е сутки ИМ в группе СтТ регистрировались более высокие значения SDANN ($p = 0,013$) и HfP ($p = 0,01$). Установлено, что с прогрессированием ХСН коррелируют патологические значения начала турбулентности (ТО), нарушенная TPC, увеличение уровня BNP и показателей КСР ЛЖ, низкие значения GLS, GCS, GRS. Сочетанная оценка TPC, КСР ЛЖ и GLS на 7–9-е сутки ИМпST позволяет выделить пациентов из группы высокого риска прогрессирования ХСН в последующие 48 нед.
Заключение	Установлено, что маркерами прогрессирования ХСН после ИМпST являются патологические значения ТО, нарушенная TPC, высокая концентрация BNP, увеличенный КСР ЛЖ, сниженные показатели GLS, GCS, GRS. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены ранние предикторы развития ХСН в постинфарктном периоде: патологическая TPC, увеличение КСР ЛЖ, снижение GLS.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; турбулентность сердечного ритма; вариабельность ритма сердца; деформационные характеристики миокарда
Для цитирования	Oleynikov V.E., Dushina E.V., Golubeva A.V., Barmenkova Ju.A. Early Predictors of Heart Failure Progression in Patients After Myocardial Infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):84–93. [Russian: Олейников В. Э., Душина Е. В., Голубева А. В., Барменкова Ю. А. Ранние предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):84–93].
Автор для переписки	Олейников Валентин Эливич. E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой быстрорастущую проблему здравоохранения всех стран мира ввиду роста продолжительности жизни больных с кардиальной патологией. Важнейшей причиной развития ХСН наряду с артери-

альной гипертензией является ишемическая болезнь сердца [1, 2]. В последнее десятилетие существенно возрос вклад в этиологию ХСН перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Применение современных технологий медицинской помощи больным ИМ позволило снизить летальность и увеличить продолжительность

жизни, однако повышение выживаемости больных сопряжено с ростом риска развития ХСН в постинфарктном периоде [1, 3].

Развитие и прогрессирование ХСН после ИМ встречаются часто и напрямую влияют на качество жизни (КЖ) больных, приводят к нетрудоспособности и значительным финансовым потерям [4]. Существует тесная связь между тяжестью ХСН и смертностью больных, перенесших ИМ. По данным регистра FAST-MI, у 37,5% больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) были признаки сердечной недостаточности, и эти пациенты имели более высокий риск смерти в течение последующего года – 26,6% против 5,2% [5]. Кроме того, прямые и непрямые затраты на лечение больных возрастают по мере прогрессирования ХСН от I к IV функциональному классу (ФК) [4, 6].

Известно, что ведущей причиной смерти больных ХСН являются желудочковые аритмии [1, 2], поэтому особый интерес представляет изучение взаимосвязи важнейших механизмов аритмогенеза с контрактильностью миокарда и основными маркерами развития и прогрессирования ХСН у постинфарктных больных.

Цель исследования

Выявление ранних предикторов развития и прогрессирования ХСН у больных, перенесших ИМпST, что позволит выявить больных группы высокого риска и своевременно провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения неблагоприятного исхода.

Материал и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование включали больных с ИМпST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко. Протокол исследования и информированное согласие были одобрены локальным этическим комитетом Пензенского университета. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Идентификационный номер клинического испытания на сайте <https://register.clinicaltrials.gov> NCT02590653.

Критерии включения в исследование: возраст 35–65 лет, ИМпST любой локализации, подтвержденный повышением уровня тропонина I в диагностически значимом диапазоне, данными электрокардиограммы (ЭКГ), коронарографии (КГ), эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критерии исключения: повторные и рецидивирующие ИМ; наличие стеноза ствола левой коронарной артерии (КА) более 30%, других КА, кроме инфарктсвязанной, – более 50% по данным КГ; ХСН III–IV ФК; нарушения ритма сердца; тяжелые сопутствующие заболевания.

Средний возраст больных составил 52 (95% доверительный интервал – ДИ от 36 до 65) года, большинство из них мужчины – 99 (88%). Обследование проводили на 7–9-е сутки ИМпST, через 12, 24 и 48 нед после ИМпST. Пациенты заполняли Миннесотский опросник КЖ больных ХСН (MLHFQ), проводились опрос и физическое обследование с определением оценок по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация В. Ю. Мареева, 2000). Начиная с 12-й недели после ИМ проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) для определения ФК ХСН.

2D-ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере MyLab90 («Esaote», Италия) с анализом общепринятых объемных параметров; фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали с помощью модифицированного метода Симпсона. Методом индексирования к площади поверхности тела определяли индекс конечного диастолического объема (ИКДО) и индекс конечного систолического объема (ИКСО) ЛЖ. С помощью программного обеспечения XStrain™ Esaote проводили спекл-трекинг ЭхоКГ. Оценивали пиковые глобальные значения на сегментарном уровне глобальной продольной (GLS), глобальной циркулярной (GCS), глобальной радиальной (GRS) деформации и соответственно их скорости – GLSR, GCSR, GRSR [7]. Так как показатели GLS и GCS имеют отрицательные значения, для удобства восприятия они представлены в виде скалярных величин.

На 7–9-е сутки, через 24 и 48 нед определяли уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови на анализаторе Olympus AU480.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ по 12 каналам проводили на 7–9-е сутки, через 24 и 48 нед с использованием комплекса «Холтеровский анализ – Astrocord». Оценивали нарушения ритма и проводимости, эпизоды ишемии. На основе ХМ ЭКГ выполняли анализ турбулентности ритма сердца (ТРС) с оценкой начала турбулентности (ТО) и наклона турбулентности (TS), определяли поздние потенциалы желудочков (ППЖ), дисперсию QT до вершины зубца Т (QTa disp) и до его окончания (QTe disp), вариабельность ритма сердца (ВРС), циркадную динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС) [8].

Конечными точками считали прогрессирование ХСН, которое определялось по развитию одного из следующих исходов [1, 2]: госпитализация пациента по поводу острой декомпенсации ХСН; снижение ФВ ЛЖ по сравнению с данными на 7–9-е сутки с переходом пациента из группы с сохраненной ФВ (СНсФВ) в группу промежуточной ФВ (СНпФВ) или низкой ФВ (СНнФВ), из группы СНпФВ – в группу СНнФВ; результаты ТШХ, соответствующие III или IV ФК.

Лечение больных осуществляли в соответствии с российскими рекомендациями по ведению больных ИМпСТ [9]. Всем пациентам в 1-е сутки ИМпСТ выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, которому у 68 (60%) человек предшествовал тромболизис. Пациенты получали следующее лечение: двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию и статины – 100%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II – 93 (82%), бета-адреноблокаторы – 86 (76%), диуретики – 21 (19%), блокаторы кальциевых каналов – 10 (8,8%), амиодарон – 5 (4,4%).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 13.0. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением критерия Ньюмена–Кейлса использовали при оценке динамики номинальных значений параметров. Все значения количественных признаков приведены с указанием 95% ДИ. При сопоставлении качественных признаков применяли критерий хи-квадрат для несвязанных выборок, МакНемара – при парном сравнении. Для определения влияния параметров на развитие конечной точки использовали метод однофакторного логистического регрессионного анализа с оценкой относительного риска (ОР) и 95% ДИ. При включении показателей в многофакторную модель с помощью множественной логистической регрессии по Коксу обязательным условием было отсутствие между ними корреляций [10]. В качестве порога статистической значимости использовали $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 125 больных ИМпСТ. За время наблюдения 2 больных умерли: 1 – на 16-е сутки от разрыва миокарда, 1 – через 10 мес от отека легких.

Выбыли из исследования 10 больных: 4 – сменили место жительства, 6 – отказались от дальнейшего наблюдения по разным причинам.

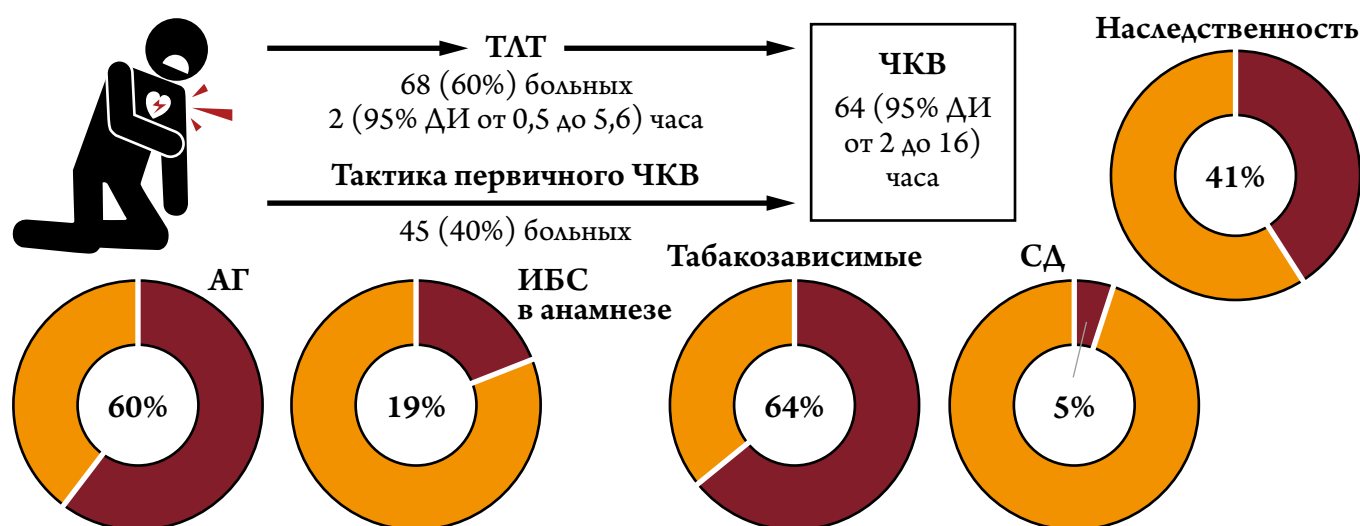
Участие в исследовании завершили 113 (90,4%) пациентов, общая характеристика которых представлена на рис. 1. Следует отметить, что лишь 20% из них страдали стенокардией до индексного события. В условиях клинической практики период боль–стент был весьма продолжительным ввиду наличия единственного центра, оснащенного ангиографической операционной.

Конечная точка – прогрессирующее течение ХСН в течение 48 нед наблюдения – зафиксирована у 26 (23%) больных: 9 (35%) были госпитализированы по причине декомпенсации ХСН; у 2 (7,7%) снизилась толерантность по результатам ТШХ до III ФК. Вместе с тем у 19 (73%) установлено снижение ФВ ЛЖ с переходом из СНсФВ в СНпФВ – у 11 (58%), в СНнФВ – у 4 (21%), из СНпФВ в СНнФВ – у 4 (21%) больных.

В зависимости от достижения конечных точек выделены 2 группы: с прогрессирующим течением ХСН – ПрТ, с относительно стабильным течением постинфарктного периода – СтТ. Группы были сопоставимы по ряду характеристик (табл. 1).

В группах СтТ и ПрТ наблюдалась противоположная динамика ФВ ЛЖ при сопоставимом исходном уровне на 7–9-е сутки – 50 (95% ДИ от 48 до 52) и 49 (95% ДИ от 47 до 51) % соответственно ($p=0,313$; рис. 2). Так, в группе ПрТ выявлено снижение ФВ ЛЖ через 12 нед после ИМпСТ ($p=0,033$), которое продолжилось через 24 ($p=0,0016$) и 48 нед ($p=0,0002$). В группе СтТ регистрировался прирост ФВ ЛЖ через 12 нед ($p=0,00004$), сохранившийся к моменту завершения наблюдения ($p=0,0005$).

Рисунок 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование



ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп СтТ и ПрТ

Показатель	Группа СтТ (n=87)	Группа ПрТ (n=26)	p
Возраст средний, годы	51 (от 49 до 53)	51 (от 48 до 55)	0,982
Мужчины/женщины, абс. (%)	77 (89)/10 (11)	22 (85)/4 (15)	0,598
ИМТ, кг/м ²	28 (от 27 до 29)	28 (от 26 до 29)	0,839
ИБС в анамнезе, абс. (%)	18 (21)	3 (12)	0,293
АГ, абс. (%)	55 (63)	13 (50)	0,228
Отягощенная наследственность, абс. (%)	34 (39)	12 (46)	0,520
Курение, абс. (%)	57 (66)	15 (58)	0,467
СД 2-го типа, абс. (%)	5 (5,7)	1 (4)	0,705
Время боль-ТАТ, ч	3,8 (от 2,6 до 5)	2,6 (от 0,6 до 4,6)	0,298
Время боль-ЧКВ, ч	8,9 (от 4,5 до 13,3)	6,9 (от 3,7 до 11,2)	0,413
ИМ передней/задней стенки левого желудочка, абс. (%)	47 (54)/40 (46)	17 (65)/9 (35)	0,306
Лекарственная терапия, абс. (%)			
двухкомпонентная антитромбоцитарная	87 (100)	26 (100)	1,000
статины	87 (100)	26 (100)	1,000
ингибиторы АПФ/БРА	73 (84)	20 (77)	0,413
бета-адреноблокаторы	67 (77)	19 (73)	0,680
диуретики	17 (20)	4 (15)	0,633
блокаторы кальциевых каналов	8 (9,2)	2 (7,7)	0,813
амиодарон	4 (5,7)	1 (4)	0,871

Значения приведены с указанием 95% доверительного интервала, если не указано иное. СтТ – стабильное течение; ПрТ – прогрессирующее течение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТАТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

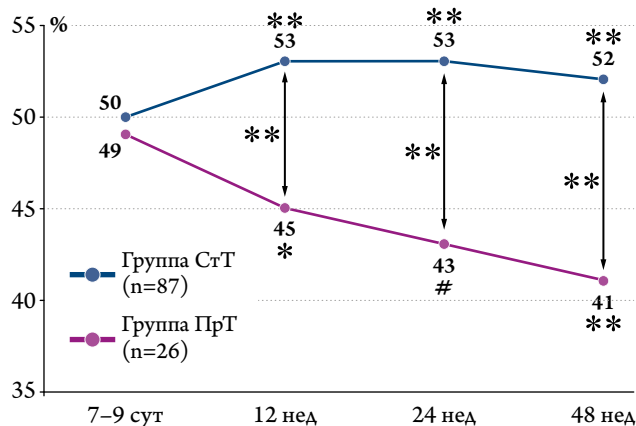
Уже к 12-й неделе после ИМпСТ в группе ПрТ наблюдалось увеличение большинства объемных параметров ЭхоКГ – КДР ЛЖ с 53,5 (95% ДИ от 51,6 до 55,4) до 55,7 (95% ДИ от 53,9 до 57,6; $p=0,041$) мм; КДО ЛЖ с 122 (95% ДИ от 106 до 133) до 150 (95% ДИ от 128 до 171; $p=0,0006$) мл; КСО ЛЖ с 66 (95% ДИ от 55 до 78) до 83 (95% ДИ от 68 до 98) мл; ИКДО с 64 (95% ДИ от 55 до 73) до 76 (95% ДИ от 66 до 85; $p=0,0032$) мл/м²; ИКСО с 35 (95% ДИ от 28 до 42) до 46 (95% ДИ от 38 до 53) мл/м². При дальнейшем

наблюдении прирост данных показателей сохранялся. В то же время в группе СтТ установлено увеличение показателей лишь через 48 нед по сравнению с таковыми на 7–9-е сутки: КДР ЛЖ с 51,4 (95% ДИ от 50,2 до 52,6) до 53,2 (95% ДИ от 51,8 до 54,5; $p=0,005$) мм, КДО ЛЖ с 116 (95% ДИ от 110 до 123) до 127 (95% ДИ от 119 до 136; $p=0,007$) мл и ИКДО с 59 (95% ДИ от 56 до 62) до 64 (95% ДИ от 60 до 68; $p=0,034$) мл/м². Через 12 нед регистрировались достоверные межгрупповые различия всех перечисленных объемных характеристик ЛЖ ($p<0,05$). Примечательно, что значения этих параметров в группах на 7–9-е сутки статистически значимо не различались, за исключением КСР ЛЖ, который был существенно выше в группе ПрТ – 39 (95% ДИ от 34 до 45) мм в сравнении с группой СтТ – 33 (95% ДИ от 31 до 35; $p=0,0018$) мм.

В группе ПрТ наблюдалось выраженное снижение показателей деформации GLS через 24 нед ($p<0,05$) и GRS через 48 нед ($p=0,0003$) (табл. 2). В группе сравнения динамика была благоприятной – отмечено увеличение GLSR через 48 нед ($p=0,005$). Исходно и в последующем в группе ПрТ по сравнению с группой СтТ регистрировались более низкие значения всех параметров деформации – GLS, GCS, GRS, выявлена более низкая скорость деформации GLSR через 12 нед ($p=0,002$), GCSR – через 12 нед ($p=0,015$), 24 нед ($p=0,002$) и 48 нед ($p=0,009$).

Суммарные оценки КЖ по опроснику MLHFQ на 7–9-е сутки ИМпСТ были сопоставимы – 12 (95% ДИ

Рисунок 2. Динамика фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии в группах СтТ и ПрТ



* – $p<0,05$, * – $p<0,01$, ** – $p<0,001$ – для отличий от исходного значения параметров. СтТ – стабильное течение; ПрТ – прогрессирующее течение.

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров деформации миокарда в группах СтТ и ПрТ

Параметр	Группа	7–9-е сутки	12 нед	24 нед	48 нед	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄
		1	2	3	4			
GLS, %	СтТ	17,4 (от 16,5 до 18,2)*	17 (от 16,1 до 17,8)**	17,2 (от 16,3 до 18,2)*	17,3 (от 16,4 до 18,1)**	0,523	0,905	0,777
	ПрТ	15 (от 13,5 до 16,6)*	13,8 (от 12,2 до 15,3)**	13,8 (от 12,4 до 15,1)*	13,8 (от 12,5 до 15)**	0,140	0,035	0,041
GLSR, %	СтТ	1,5 (от 1,4 до 1,6)	1,37 (от 1,3 до 1,44)*	1,4 (от 1,35 до 1,48)	2,3 (от 1,5 до 3,2)	0,896	0,769	0,005
	ПрТ	1,31 (от 1,2 до 1,5)	1,2 (от 1,1 до 1,25)*	1,3 (от 1,2 до 1,4)	1,7 (от 0,6 до 2,8)	0,900	0,965	0,294
GCS, %	СтТ	19,1 (от 17,8 до 20,5)*	19,3 (от 17,8 до 20,8)*	19,3 (от 17,9 до 20,6)*	18,3 (от 17 до 19,6)*	0,829	0,973	0,176
	ПрТ	15,3 (от 13,4 до 17,2)*	15,1 (от 13,4 до 16,9)*	14,9 (от 13,3 до 16,6)*	14,3 (от 12,4 до 16,2)*	0,866	0,930	0,736
GCSR, c ⁻¹	СтТ	1,9 (от 1,6 до 2,3)	1,8 (от 1,6 до 1,9)*	1,7 (от 1,6 до 1,8)*	1,7 (от 1,6 до 1,8)*	0,220	0,338	0,284
	ПрТ	1,5 (от 1,3 до 1,6)	1,4 (от 1,2 до 1,6)*	1,4 (от 1,3 до 1,6)*	1,4 (от 1,2 до 1,6)*	0,983	0,981	0,977
GRS, c ⁻¹	СтТ	32 (от 30 до 34)*	30 (от 28 до 32)*	31 (от 29 до 32)*	30 (от 28 до 32)**	0,271	0,224	0,240
	ПрТ	26 (от 23 до 29)*	24 (от 22 до 27)*	24 (от 22 до 27)*	20 (от 18 до 23)**	0,224	0,163	0,0003
GRSR, c ⁻¹	СтТ	2,8 (от 2,7 до 3)	2,9 (от 2,5 до 3,3)	3,4 (от 2,7 до 4,1)	3,3 (от 2,6 до 4)	0,832	0,366	0,334
	ПрТ	2,6 (от 2,4 до 2,9)	2,6 (от 2,4 до 2,9)	2,7 (от 2,5 до 3)	2,5 (от 2,3 до 2,8)	0,931	0,617	0,803

Значения приведены с указанием 95% доверительного интервала. * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ – для межгрупповых различий параметров. GLS – глобальная продольная деформация; GLSR – скорость глобальной продольной деформации; GCS – глобальная циркулярная деформация; GCSR – скорость глобальной циркулярной деформации; GRS – глобальная радиальная деформация; GRSR – скорость глобальной радиальной деформации.

от 9 до 14) баллов в группе СтТ и 13 (95% ДИ от 8 до 20) баллов в группе ПрТ ($p=0,253$). Через 12 нед общие оценки в обеих группах увеличились до 17 баллов (95% ДИ от 14 до 20; $p=0,0008$) и 24 баллов (95% ДИ от 18 до 31; $p=0,034$) соответственно, а через 48 нед – 16 баллов (95% ДИ от 13 до 20; $p=0,005$) в группе СтТ и 24 балла (95% ДИ от 17 до 31; $p=0,023$) – в группе ПрТ. Несмотря на схожую динамику, начиная с 12-й недели постинфарктного периода, в группе ПрТ фиксировались более высокие оценки ($p < 0,05$), что отражало снижение КЖ этих больных. Сходная тенденция наблюдалась по количеству баллов, набранных при субъективной оценке клинического состояния пациентов по шкале ШОКС в группах СтТ и ПрТ – при сопоставимом исходном уровне с 12-й недели зафиксировано увеличение суммы баллов в обеих группах с явным их превалированием в группе ПрТ ($p < 0,05$). Тенденция сохранялась, и к 48-й неделе количество баллов увеличилось по сравнению с таковым на 7–9-е сутки в группе СтТ с 1 (95% ДИ от 0,8 до 1,1) балла до 1,3 балла (95% ДИ от 1 до 1,5; $p=0,021$), а в группе ПрТ – с 1,1 балла (95% ДИ от 0,6 до 1,6) до 2 баллов (95% ДИ от 1,4 до 2,7; $p=0,006$), что свидетельствует о прогрессировании симптомов ХСН во второй группе.

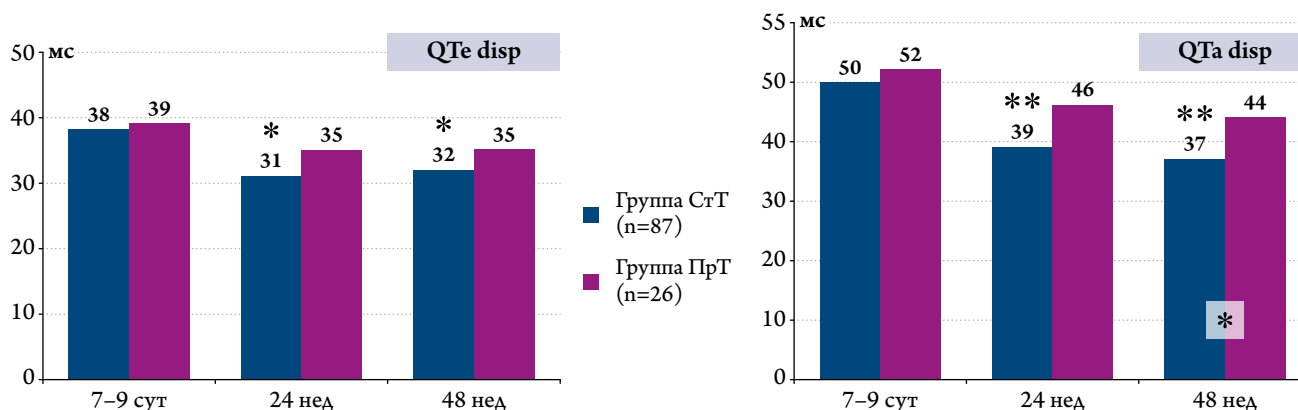
Через 12 нед после ИМпСТ расстояние, пройденное при ТШХ, в группе ПрТ было существенно меньше – 459 м (95% ДИ от 417 до 502) против 502 м (95% ДИ от 481 до 522; $p=0,041$). При последующем определении толерантности к физической нагрузке через 24 и 48 нед в группе СтТ регистрировалось ее увеличение: ТШХ со-

ставлял 528 (95% ДИ от 507 до 549; $p=0,004$) и 531 (95% ДИ от 513 до 549; $p=0,0035$) м соответственно, тогда как в группе ПрТ толерантность к физической нагрузке статистически значимо не изменилась – к моменту завершения наблюдения расстояние при ТШХ составило 492 м (95% ДИ от 448 до 536; $p=0,256$).

В то время как в группе СтТ уровень BNP снижался с 126 (95% ДИ от 64 до 188) пг/мл на 7–9-е сутки ИМпСТ до 64 (95% ДИ от 26 до 118) пг/мл через 24 нед ($p=0,007$) и до 56 (95% ДИ от 35 до 77) пг/мл через 48 нед ($p=0,0009$), в группе ПрТ уровень BNP статистически значимо не изменился – 192 (95% ДИ от 95 до 289), 145 (95% ДИ от 24 до 266) и 138 (95% ДИ от 36 до 241) пг/мл на соответствующих сроках наблюдения. Кроме того, концентрация BNP в группе ПрТ явно превышала таковую в группе сравнения как исходно ($p=0,028$), так и при повторных измерениях ($p=0,038$ и $p=0,008$).

Особый интерес представляет сравнительная оценка динамики вегетативной регуляции ритма сердца по данным ХМ ЭКГ в группах наблюдения. Как исходно на 7–9-е сутки, так и при повторном обследовании через 24 и 48 нед доля пациентов с патологической ТРС в группе ПрТ (38, 27 и 19%) была больше, чем в группе СтТ – 14% ($p=0,006$), 3,4% ($p=0,001$) и 2,3% ($p=0,002$) соответственно. Эти результаты обусловлены тем, что только в последней группе регистрировалось снижение доли больных с нарушенным быстрым ответом на желудочковую экстрасистолу – ТО, по сравнению с начальным уровнем 9,2% до 4,3% через 24 нед ($p=0,012$) и до 2,3% через

Рисунок 3. Динамика дисперсии QT в группах СтТ и ПрТ



* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – для различий между параметрами. QTa disp – дисперсия длительности интервала QT до вершины зубца Т; QTe disp – дисперсия длительности интервала QT до окончания зубца Т.

48 нед ($p=0,008$), в то время как в группе ПрТ доля больных статистически значимо не изменилась (38, 27 и 19% в соответствующие сроки) и оставалась больше, чем в группе СтТ ($p < 0,001$). Число больных с патологическими значениями TS на протяжении всего периода наблюдения достоверно не менялось.

В обеих группах больных уже через 24 нед после ИМПСТ регистрировалась благоприятная трансформация параметров ВРС, отражающая восстановление вегетативных воздействий на синусовый ритм: возрастание SDNN ($p < 0,001$), SDANN ($p < 0,05$), TINN ($p < 0,05$), pNN50 ($p < 0,05$), ULfP ($p < 0,05$), снижение L/H ($p < 0,01$). Однако только в группе СтТ дополнительно фиксировался прирост других показателей: SDNNi на 13% ($p=0,001$), rMSSD на 24% ($p=0,0002$), TotP на 49% ($p=0,00002$), VLfP на 23% ($p=0,003$), LfP на 22% ($p=0,008$), HfP на 77% ($p=0,002$).

Межгрупповые различия ВРС на 7–9-е сутки ИМПСТ получены для параметров SDANN и HfP. В группе СтТ значения были выше – 98 (95% ДИ от 92 до 105) мс и 794 (95% ДИ от 639 до 949) мс² соответственно против 88 (95% ДИ от 75 до 101; $p=0,013$) мс и 288 (95% ДИ от 94 до 670; $p=0,009$) мс² в группе ПрТ.

Несмотря на статистически значимые различия в состоянии и динамике ВРС, исходно группы не различались по средней ЧСС за сутки по данным ХМ ЭКГ – 71 (95% ДИ от 69 до 73) уд/мин в группе СтТ и 72 (95% ДИ от 69 до 75) уд/мин в группе ПрТ ($p=0,462$). В дальнейшем на фоне приема бета-адреноблокаторов и в условиях нивелирования симпатических влияний по сравнению с острым периодом ИМПСТ в обеих группах ЧСС снизилась через 24 нед – 68 (95% ДИ от 67 до 70) и 68 (95% ДИ от 64 до 71) уд/мин соответственно ($p < 0,05$).

Только в группе СтТ зафиксирована благоприятная трансформация маркеров электрической нестабильности миокарда – параметров ППЖ и дисперсии QT. Установ-

лено снижение длительности потенциалов низкой амплитуды в конце QRS (HFLA) с 28 (95% ДИ от 27 до 30) мс на 7–9-е сутки до 25 (95% ДИ от 23 до 27) мс через 48 нед ($p=0,0023$), прирост среднеквадратичного значения последних 40 мс QRS (RMS) с 48 (95% ДИ от 41 до 54) до 62 (95% ДИ от 52 до 71) мкВ ($p=0,0014$). Однако в группах не выявлены статистически значимые изменения доли пациентов с ППЖ, также отсутствовали межгрупповые различия. В группе СтТ получен регресс параметров дисперсии QT – QTe disp и QTa disp уже к 24-й неделе (рис. 3). Через 48 нед QTa disp в группе ПрТ была больше, чем в группе сравнения ($p=0,042$).

Благоприятная динамика маркеров электрической нестабильности миокарда в группе СтТ сочеталась с малой долей больных, имевших опасные для жизни нарушения ритма – пробежки желудочковой тахикардии: 5% на 7–9-е сутки, 1% – через 48 нед наблюдения ($p=0,17$). В противоположность этому в группе ПрТ доля больных увеличилась с 0 до 15% ($p=0,038$), что превышало таковую в группе СтТ ($p=0,01$).

С целью определения предикторов прогрессирования ХСН после ИМПСТ был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ переменных, по которым получены статистически значимые межгрупповые различия на 7–9-е сутки ИМПСТ (табл. 3). Установлено, что факторами прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде являются патологические значения ТО, нарушенная ТРС, уровень BNP, значения КСР ЛЖ, GLS, GCS, GRS, полученные в ранние сроки – на 7–9-е сутки ИМПСТ.

Корреляции установлены между ТО и ТРС, BNP и GLS, GCS и КСР ЛЖ, GLS. На основании результатов, полученных в ходе однофакторного анализа, методом пошагового включения переменных с учетом корреляций, была создана многофакторная логистическая регрессионная модель прогрессирования ХСН у больных ИМПСТ,

Таблица 3. Показатели, коррелирующие с прогрессированием ХСН у пациентов, перенесших ИМпСТ

Переменная	Коэффициент регрессии (В)	Хи-квадрат	р	ОР (95% ДИ)
Патологическое ТО	1,01	5,62	0,018	2,75 (от 1,191 до 6,326)
Патологическая ТРС	0,97	5,5	0,019	2,64 (от 1,17 до 5,92)
SDANN	-0,011	2,49	0,109	0,98 (от 0,97 до 1,0)
HfP	0,00028	1,49	0,221	1,0 (от 0,99 до 1,01)
BNP	0,0011	5,18	0,023	1,001 (от 1,0001 до 1,0002)
ШОКС, баллы	0,13	0,39	0,534	1,14 (от 0,75 до 1,74)
КСР ЛЖ	0,039	9,41	0,0022	1,04 (от 1,01 до 1,07)
GLS	-0,11	5,69	0,017	0,89 (от 0,82 до 0,98)
GCS	-0,085	6,6	0,011	0,92 (от 0,86 до 0,98)
GRS	-0,049	6,38	0,012	0,95 (от 0,92 до 0,99)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ТО – начало турбулентности; ТРС – турбулентность ритма сердца; SDANN – среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин; HfP – высокочастотный компонент спектра; BNP – мозговой натрий-уретический пептид; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; GCS – глобальная циркулярная деформация; GRS – глобальная радиальная деформация.

Таблица 4. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Переменная	Коэффициент регрессии (В)	Хи-квадрат	р	ОР (95% ДИ)
Патологическая ТРС	1,37	9,75	0,0018	3,92 (от 1,66 до 9,25)
КСР ЛЖ	0,043	8,97	0,0027	1,044 (от 1,015 до 1,07)
GLS	-0,11	4,82	0,028	0,9 (от 0,815 до 0,98)

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ТРС – турбулентность ритма сердца; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация.

в которую вошли патологическая ТРС, КСР ЛЖ и GLS, определенные на 7–9-е сутки ИМпСТ (табл. 4).

Как видно из данных, представленных в табл. 4, нарушенная ТРС на 7–9-е сутки ИМпСТ ассоциирована с повышением риска прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде в 3,9 раза, увеличение КСР ЛЖ на 1 мм повышает вероятность развития ХСН после ИМпСТ на 4,4%, а возрастание GLS на 1,1% сопряжено со снижением риска прогрессирования ХСН на 10%.

Обсуждение

Реализация «Сосудистой программы» [11] обеспечила явный прогресс в лечении больных ИМпСТ, однако доступность ЧКВ в условиях клинической практики остается недостаточной. Серьезной проблемой является задержка с проведением эндоваскулярного вмешательства как по причине географической удаленности, так и из-за недостаточного числа ангиографических установок в регионах. Необходимо также отметить несвоевременное поступление больных в стационары по причине позднего обращения за медицинской помощью [12]. Например, по данным настоящего исследования, интервал боль-стент» составил 6,4 (95% ДИ от 2 до 16) ч, что существенно превышает опыт некоторых стран [13].

Отсроченная реваскуляризация при ИМпСТ ведет к увеличению времени экспозиции острой ишемии и, как следствие, расширению зоны некроза, что в последующем сопряжено с систолической дисфункцией ЛЖ и прогрессирова-

нием ХСН. По представленным данным, прогрессирующее течение ХСН наблюдалось у 23% больных, о чем свидетельствовало снижение ФВ ЛЖ с 12-й недели наблюдения при увеличении всех объемных характеристик – КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ, ИКДО, ИКСО уже через 24 нед. При этом в группе относительно благоприятного течения фиксировалось умеренное увеличение отдельных параметров (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, ИКДО) лишь через 48 нед.

Поскольку в настоящей работе отрицательная динамика ФВ ЛЖ в постинфарктном периоде вполне закономерно использовалась в качестве одного из критериев прогрессирующего течения ХСН, значения ФВ ЛЖ не были включены в многофакторный логистический регрессионный анализ.

У пациентов, перенесших ИМ, повышен риск развития фатальных аритмий, поэтому для профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) им по показаниям имплантируют кардиовертер-дефибриллятор (КД) [14]. Однако невозможность точной стратификации риска ВСС у больных с ХСН приводит к тому, что не всегда КД имплантируют тем пациентам, которые наиболее остро в них нуждаются [15].

В исследовании Kr. H. Naugaa и соавт. [16] показано, что комбинация нарушения биомеханики и глобальных деформационных характеристик может улучшить отбор больных ИМ для имплантации КД, особенно с ФВ ЛЖ >35%.

Вероятно, сочетанный подход с оценкой объемных и деформационных характеристик миокарда ЛЖ в комбинации с определением маркеров электрической нестабиль-



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. <http://med-info.ru/content/view/6032>
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 1328225/LCZ/All/0420/1

ности миокарда и вегетативной регуляции ритма у больных ИМпСТ повысит точность прогнозирования развития ХСН и угрозы ВСС, так как падение контрактильности в сочетании с аритмогенным субстратом создают критический риск ВСС.

Известно, что снижение GLS наряду с ФВ ЛЖ является индикатором неблагоприятного течения ХСН [17, 18] и сопряжено с ростом ФК ХСН и объемом ЛЖ [19–21]. По нашим данным, на 7–9-е сутки ИМпСТ фиксировались более низкие значения всех видов деформации в группе с явлениями ХСН, и, что особенно важно, в дальнейшем отмечен регресс GLS и GRS в постинфарктном периоде.

BNP – один из часто используемых индикаторов ХСН [2, 22]. Мы обнаружили противоположную динамику в группах: при относительно благоприятном течении концентрации BNP снижались к 24-й неделе, тогда как у больных с симптомами прогрессирования ХСН уровни маркера сохранялись на существенно более высоком уровне.

Ряд исследований показал, что низкая ВРС является надежным предиктором высокого риска общей смертности и прогрессирования ХСН [23, 24], что нашло подтверждение и в настоящем исследовании. В случае прогрессирования ХСН у постинфарктных больных наблюдалась вялая динамика роста отдельных параметров ВРС на фоне положительной эволюции вегетативных воздействий на синусовый ритм в группе стабильного течения.

ТРС является весьма перспективной методикой стратификации риска развития ХСН после ИМ [23]. I. Sygankiewicz [25] выявил взаимосвязь между ТРС, ФВ ЛЖ и ФК ХСН. По нашим данным, среди больных с клиническими проявлениями прогрессирования ХСН доля пациентов с нарушенной барорефлекторной чувствительностью оставалась стабильно высокой по отношению к группе сравнения, что свидетельствует о дисбалансе автономной регуляции синусового ритма.

Таким образом, в настоящей работе предложена многофакторная модель прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных, перенесших ИМпСТ, с использованием объемных и деформационных характеристик миокарда ЛЖ, а также маркеров электрической нестабильности миокарда и вегетативной регуляции ритма сердца. Комплексная диагностика на 7–9-е сутки ИМпСТ с оценкой ТРС, КСР ЛЖ и GLS, являющихся независимыми переменными, позволяет прогнозировать прогрессирование ХСН в постинфарктном периоде. На-

дежная стратификация риска прогрессирующего течения ХСН после ИМпСТ необходима для выявления больных, которым могут потребоваться мероприятия, направленные на предотвращение неблагоприятного исхода – активная антиремоделлирующая терапия, возможно, имплантация КД и/или кардиохирургическое лечение.

Выводы

1. В условиях клинической практики у 23% больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с инвазивной или фармакоинвазивной реваскуляризацией, в течение года наблюдались явления прогрессирования хронической сердечной недостаточности.
2. Установлено, что маркерами прогрессирования хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST являются патологические значения начала турбулентности, нарушенная турбулентность ритма сердца, высокая концентрация мозгового натрийуретического пептида, увеличенный конечный систолический размер левого желудочка, снижение показателей глобальной продольной, циркулярной и радиальной деформации.
3. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены ранние предикторы развития хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде: патологическая турбулентность ритма сердца, увеличение конечного систолического размера левого желудочка, снижение продольной деформации.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой помощи Гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов и докторов наук. Название проекта: «Взаимосвязь важнейших механизмов аритмогенеза с контрактильностью миокарда и основными маркерами развития и прогрессирования сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST» (МК-553.2020.7) и РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90024 (RFBR, project number 19-315-90024).

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 14.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian:

Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475

2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Ziaeean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews. Cardiology*. 2016;13(6):368–78. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25
5. Juillière Y, Cambou JP, Bataille V, Mulak G, Galinier M, Gibelin P et al. Heart failure in acute myocardial infarction: a comparison between patients with or without heart failure criteria from the FAST-MI registry. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(4):326–33. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.10.027
6. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):74. DOI: 10.1186/s12872-018-0815-3
7. Fabiani I, Pugliese NR, Santini V, Conte L, Di Bello V. Speckle-Tracking Imaging, Principles and Clinical Applications: A Review for Clinical Cardiologists. In: *Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology*. Lakshmanadoss U, editor. - InTech;2016. ISBN: 978-953-51-2738-3 [DOI: 10.5772/64261].
8. Makarov L.M. Holter Monitoring. 4th ed. -M.: Medpraktika-M;2017. - 504 p. [Russian: Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. - М.: Медпрактика-М., 2017. - 504с]. ISBN 978-5-98803-362-2
9. Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doletsky A.A., Krasnitsky V.B., Lebedev E.V., Lyamina N.P. et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(1):6–52. [Russian: Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П. и др. Национальные Российские рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский Кардиологический Журнал*. 2015;20(1):6–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52
10. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. -M.: Practical medicine;2011. - 480 p. [Russian: Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. - М.: Практическая Медицина, 2011. - 480с]. ISBN 978-5-98811-173-3
11. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation No. 331 of July 11, 2008 "On the procedure for monitoring the implementation of measures aimed at improving the provision of medical care to patients with vascular diseases". Av. at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12061630/>. 2008. [Russian: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 июля 2008 г. № 331 «О порядке организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствования оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12061630/>]
12. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Leonova V.O., Erlikh A.D. Management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in interventional cardiology units: RECORD-3 registry data. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(3):6–13. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Кочергина А.М., Леонова В.О., Эрлих А.Д. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016;1(3):6–13]
13. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG et al. Association of Door-In to Door-Out Time With Reperfusion Delays and Outcomes Among Patients Transferred for Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011;305(24):2540–7. DOI: 10.1001/jama.2011.862
14. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
15. Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2020;60(4):101–8. [Russian: Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101–8]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487
16. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH et al. Strain Echocardiography Improves Risk Prediction of Ventricular Arrhythmias After Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):841–50. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.03.005
17. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):356–64. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
18. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Yushuk E.N., Scherbak M.M. Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography. *Kardiologiia*. 2019;59(7):68–75. [Russian: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Юшук Е.Н., Щербак М.М. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. *Кардиология*. 2019;59(7):68–75]. DOI: 10.18087/cardio.2019.7.2651
19. Zhang KW, French B, May Khan A, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK et al. Strain Improves Risk Prediction Beyond Ejection Fraction in Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000550. DOI: 10.1161/JAHA.113.000550
20. Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248–55. [Russian: Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):248–55]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
21. Obrezan A.G., Baranov D.Z. Myocardial Strain Properties in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiia*. 2019;59(8):88–96. [Russian: Обрезан А.Г., Баранов Д.З. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(8):88–96]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.2579
22. Fazlinezhad A, Rezaeian MK, Yousefzadeh H, Ghaffarzadegan K, Khajedaluee M. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) as an Indicator of Left Ventricular Function, Early Outcome and Mechanical Complications after Acute Myocardial Infarction. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2011;5:77–83. DOI: 10.4137/CMC.S7189
23. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55–96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
24. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Barlera S, Bernardinelli M, Veniani M et al. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(12):1410–9. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs126
25. Cygankiewicz I. Heart Rate Turbulence. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013;56(2):160–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.08.002

Чашкина М. И.¹, Андреев Д. А.¹, Козловская Н. Л.^{2,3}, Салпагарова З. К.¹,
Суворов А. Ю.¹, Сучкова С. А.¹, Быкова А. А.¹, Сыркин А. Л.¹

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

² ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАБАНА ПО СРАВНЕНИЮ С ВАРФАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОЗДНИХ СТАДИЙ

Цель	Оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 4-й стадии или транзиторным устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 15–29 мл/мин/1,73 м ² при наличии фибрилляции предсердий (ФП).
Материал и методы	Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, включившее пациентов кардиологических отделений с 2017 по 2019 г. Из 10 224 госпитализированных больных 109 (3%) пациентов с ФП и ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м ² были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг/сут. (n=73) или варфарина (n=36). Первичная конечная точка: развитие больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH. Средний период наблюдения – 18 месяцев.
Результаты	У пациентов, принимавших варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC (n=26 (72,2%) против n=31 (42,4%), p<0,01) и ISTH (n=22 (61,1%) против n=27 (36,9%), p<0,01) и все клинически значимые (малые клинически значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH [n=10 (27,7%) против n=8 (10,9%), p=0,03]. Число повторных госпитализаций составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана, 27 (48% пациентов) в группе варфарина (p=0,57), из них 24 (36,9%) и 11 (40,7%) (в группах ривароксабана и варфарина соответственно) – по экстренным причинам (p=0,96). Выявлено значимое улучшение динамики уровня креатинина, СКФ (по CKD-EPI и Кокрофту–Голту) в группе ривароксабана.
Заключение	Исследование предоставляет фактические данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; антикоагулянтная терапия; ривароксабан; варфарин
Для цитирования	Chashkina M. I., Andreev D. A., Kozlovskaya N. L., Salpagarova Z. K., Suvorov A. Yu., Suchkova S. A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М. И., Андреев Д. А., Козловская Н. Л., Салпагарова З. К., Суворов А. Ю., Сучкова С. А. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):94–100].
Автор для переписки	Чашкина Мария Игоревна. E-mail: vebmar@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) – широко распространенные осложнения ведущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. По мере ухудшения функции почек повышается риск развития ФП [1]. В то же время у пациентов с ФП значительно повышен риск развития терминальной стадии ХБП [2]. Сочетание ФП и ХБП, с одной стороны, приводит к повышенному риску тромбоэмболических осложнений, а с другой – является фактором риска кровотечений [3]. Пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) является стандартом профилактики тромбоэмболиче-

ских осложнений (ТЭО), и в первую очередь острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при ФП. При ФП и ХБП 1–3-й стадий прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) не уступают антагонистам витамина К по показателям эффективности и превосходят их по параметрам безопасности (некоторые представители этой группы) [4]. Пациенты с ХБП 4–5-й стадий не включались в исследования ППОАК при ФП, тем не менее на основании фармакокинетических исследований прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан одобрены для использования (с осторожностью) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 15–30 мл/мин/1,73 м² [5]. Клинические данные по использованию ППОАК в данной

группе пациентов с ФП ограничены, что определяет актуальность проведения исследований в сопоставлении с антагонистами витамина К. Практически не исследован вопрос осложнений АКТ и алгоритма мониторинга функции почек у больных с впервые выявленным снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² и «плавающей» СКФ, что часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Другая недостаточно исследованная область – динамика функции почек на фоне терапии антикоагулянтами у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

Цель исследования

Оценка параметров безопасности применения ривароксана у пациентов с ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м² при ФП.

Материал и методы

Пациенты

В исследование включались больные, госпитализированные в кардиологические отделения пяти стационаров г. Москвы, ориентированных на оказание преимущественно экстренной медицинской помощи, в период с 2017 по 2019 г. в соответствии со следующими критериями: возраст старше 18 лет; любая форма ФП неклапанного происхождения, зарегистрированная документально; наличие показаний к АКТ; установленный ранее диагноз ХБП 4-й стадии или выявленное впервые при госпитализации транзитное снижение СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение всего стационарного периода (не менее 3-х последовательных измерений в течение госпитализации). Критериями невключения являлись инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение предшествующих 12 месяцев; ОНМК по ишемическому типу в течение месяца и ОНМК по геморрагическому типу независимо от срока давности; кровотечение в анамнезе, потребовавшее госпитализации; снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л, числа тромбоцитов ниже 100×10^9 /л; показания к приему антиагрегантной терапии; постоянный прием препаратов, повышающих риск кровотечений (например, нестероидные противовоспалительные препараты), а также ингибиторов СYP3A4; цирроз печени.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO. Помимо расчета СКФ по рекомендованной в настоящее время формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), мы также использовали формулу Кокрофта–Голта [6]. Расчет СКФ по двум формулам использован для того, чтобы корректно сравнить собственные результаты с результатами проводимых ранее исследований, поскольку для оценки функции почек во всех крупных рандомизированных контролируемых ис-

следованиях (РКИ), посвященных ППОАК, использовалась формула Кокрофта–Голта [7–10]. Показания к АКТ определяли согласно российским и европейским рекомендациям по ФП с использованием шкал оценки риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений – HAS-BLED [11, 12]. Классификацию анемии проводили согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения [13]. Время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона – TTR (англ. «Time in therapeutic range») оценивалось по методу Розендаала, для каждого пациента составлялась индивидуальная таблица учета МНО с автоматическим расчетом TTR. Целевым считалось TTR >70% [14]. Все пациенты, включенные в исследование, ранее либо не принимали оптимальную терапию ППОАК, либо в случае приема варфарина TTR был ниже 60%.

Дизайн исследования

Проспективное открытое рандомизированное исследование. Рандомизация осуществлялась с использованием программы MS Excel в соотношении 2:1 в группу ривароксана 15 мг или варфарина. Терапия варфарином была инициирована по алгоритму, основанному на более низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут.) и более частому (каждые 2–3-е сут.) контролю МНО на этапе подбора оптимальной дозы. Визиты назначались каждые 3 месяца или чаще при необходимости. Проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений; согласно рекомендациям анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом СКФ. Для контроля МНО и экстренных консультаций допускались телефонные звонки и сообщения по электронной почте. Оценка МНО осуществлялась в сертифицированных лабораториях. Допускалось использование портативного коагулометра CoaguChek XS Plus и CoaguChek XS.

Конечная точка

Первичная комбинированная конечная точка включала частоту развития больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH [15, 16].

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью языка программирования R. Использованы стандартные методы описательной статистики: оценена нормальность распределения непрерывных переменных (тест Шапиро–Уилка), нормально распределенные данные представлены в виде среднего значения и модуля стандартного отклонения, ненормально распределенные – в виде медианы и 25/75 процентилей, для категориальных и порядковых переменных определены доли. Сравнительный анализ непрерывных числовых переменных проведен с помощью U-критерия

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов		Группа ривароксабана (n=73)	Группа варфарина (n=36)	p
Возраст (лет)		77,0 [72,0;81,0]	78,0 [74,0;83,2]	0,38
Мужчины, n (%)		32 (44)	14 (39)	–
Вес (кг)		76,0 [70,0;84,0]	76,5 [68,8;82,5]	0,49
Гипертоническая болезнь, n (%)		72 (98)	34 (96)	0,28
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	Перенесенный инфаркт миокарда	29 (40)	16 (44)	0,23
	ЧКВ или АКШ	4 (5,5)	0	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		41 (56)	16 (44)	0,62
Ишемическое ОНМК, n (%)		7 (10)	13 (36)	<0,01
Венозная тромбоземболия, n (%)		6 (8,2)	1 (2,8)	0,69
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		27 (37)	16 (44)	0,51
Анемия, n (%)	Легкой степени	19 (26)	11 (31)	0,88
	Средней степени тяжести	15 (20)	7 (19)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)		4,6 (среднее)	4,7 (среднее)	0,58
HAS-BLED (баллы)		3,0 (среднее)	3,1 (среднее)	0,6

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Манна–Уитни, порядковых и категориальных – с помощью критерия χ^2 Пирсона, если он не мог быть применен в силу небольших значений – с помощью точного теста Фишера.

Для оценки динамики изменений уровня креатинина и СКФ во времени по каждой группе были построены линейные смешанные модели. В качестве фиксированных эффектов выбрано время в месяцах и принимаемый антикоагулянт (ривароксабан или варфарин). Оценка различий динамики в каждой группе представлена в виде коэффициента взаимодействия между переменными времени и группы. Значимость коэффициента предполагала наличие различной динамики изменения уровня креатинина и СКФ в каждой из групп.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Результаты

Проанализированы данные 10 224 пациентов (истории болезни, анамнестическая медицинская документация), в 3517 случаях диагностирована неклапанная ФП. У 502 (15%) пациентов выявлена ХБП 4-й стадии или устойчивое снижение СКФ до 15–29 л/мин/1,73 м² в течение госпитализации. Из них 109 (3%) больных соответствовали критериям включения и были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана 15 мг (n=73) или варфарина (n=36).

Пациенты достоверно не различались по клинико-демографическим характеристикам, за исключением ишемического ОНМК в анамнезе – в группе варфарина его частота выше, однако риски ТЭО (шкала CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (шкала HAS-BLED) оказались сопоставимы (табл. 1).

Перечень групп препаратов, применяемых для лечения, и частота их использования представлены в таблице 2.

Средний период наблюдения составил 18 месяцев. Из 109 включенных пациентов 2 отказались от участия в исследовании, связь с 9 была потеряна, 8 больных начали прием другого ППОАК, у 4 пациентов отмечено прогрессирование ХБП до 5 ст., в 6 случаях были добавлены антиагреганты.

В группе варфарина TTR >70% достигнут у 34 (94%) пациентов. После получения не менее трех последовательных результатов МНО в диапазоне 2–3 в государственной или коммерческой лаборатории ряд пациентов (n=17) перешли на контроль МНО с помощью портативного коагулометра. В среднем для поддержания целевого TTR у одного больного за 18 месяцев потребовалось 57 измерений МНО.

Таблица 2. Перечень групп принимаемых препаратов

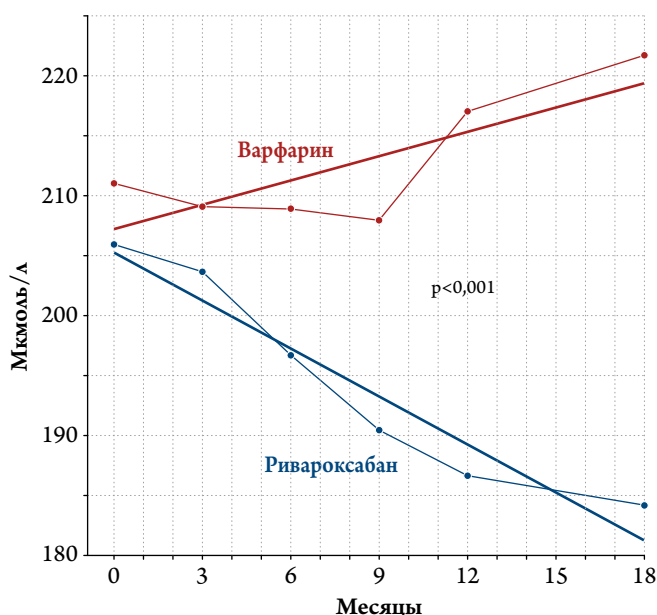
Фармакологическая группа	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
иАПФ/БРА II	30 (41)	15 (42)	0,67
Блокатор кальциевых каналов	51 (70)	25 (69)	1,00
Петлевой диуретик	30 (41)	19 (53)	0,34
Тиазидный диуретик	16 (22)	11 (31)	0,45
β -адреноблокатор	57 (78)	33 (92)	0,13
Гипогликемический препарат	17 (23)	8 (22)	1,00
Инсулин	7 (9,6)	5 (13,9)	0,52
Статин	63 (86)	35 (97)	0,09
Эритропоэтин	8 (11)	3 (8)	1,00
Препараты железа	45 (61)	24 (67)	0,69
Ингибитор протонной помпы	34 (47)	15 (42)	0,78
Препарат, влияющий на обмен мочевой кислоты	40 (55)	26 (72)	0,12

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА II – блокатор рецепторов к ангиотензину II

Таблица 3. Кровотечения в группе приема ривароксабана (n=73) и варфарина (n=36)

Шкала кровотечения	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
BARC			
Малые	31 (42,4)	26 (72,2)	<0,01
Малые клинически значимые	2 (2,74)	3 (8,33)	0,32
Большие	2 (2,74)	3 (8,33)	0,32
Все клинически значимые	4 (5,4)	6 (16,6)	0,06
ISTH			
Малые	27 (36,9)	22 (61,1)	0,01
Малые клинически значимые	6 (8,2)	7 (19,4)	0,06
Большие	2 (2,74)	3 (8,33)	0,32
Все клинически значимые	8 (10,9)	10 (27,7)	0,03

Рисунок 1. Динамика уровня креатинина



У пациентов, принимающих варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC и ISTH и все клинически значимые (большие и малые клинически значимые) кровотечения по шкале ISTH (табл. 3).

Достоверных различий в отношении частоты развития любого ОНМК, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин не получено (табл. 4).

Число повторных госпитализаций по всем причинам составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана и 27 (48% пациентов) в группе варфарина ($p=0,57$). Среди этих пациентов 24 (36,9%) и 11 (40,7%) (в группах ривароксабана и варфарина, соответственно) госпитализированы по экстренным причинам ($p=0,96$).

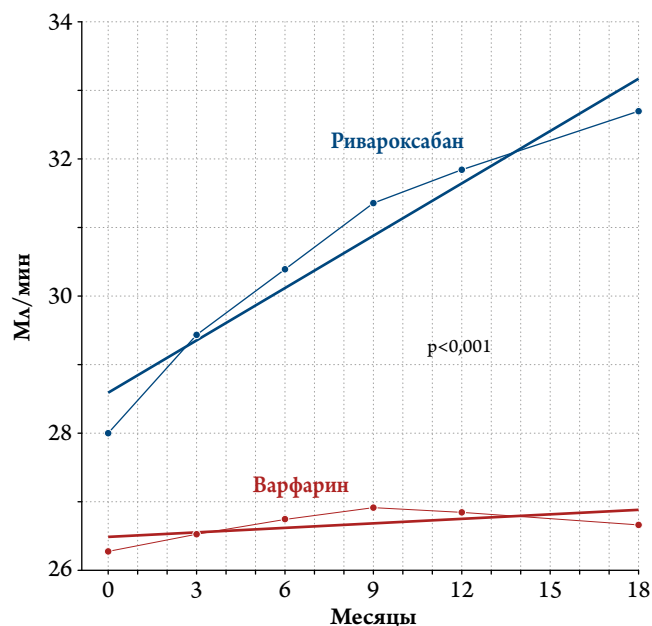
Для оценки динамики изменений уровня креатинина и СКФ построены смешанные линейные модели, где в качестве случайных эффектов выбраны индивидуальная дина-

Таблица 4. Частота развития ОНМК, инфаркта миокарда и смертность от всех причин

Событие	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
ОНМК	1 (1,4)	2 (5,6)	0,25
Инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия	5 (6,9)	1 (2,8)	0,66
Смертность от всех причин	5 (6,8)	3 (8,3)	0,78

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Рисунок 2. Динамика клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта



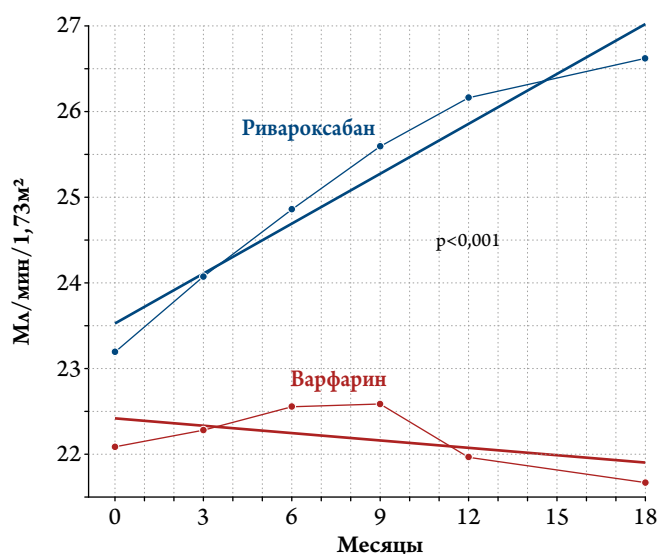
мика показателей каждого пациента, в качестве фиксированных эффектов – время и прием варфарина или ривароксабана. Графическая интерпретация динамики и различий представлена на рисунках 1–3. Отмечается значимое улучшение динамики креатинина и СКФ (по формулам СКД-EPI и Кокрофта–Голта) в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина (табл. 5, рис. 1–3): если у пациентов, получавших ривароксабан, наблюдалось увеличение СКФ и снижение уровня креатинина, то больные, принимавшие варфарин, напротив, демонстрировали обратную динамику показателей функции почек. При этом подоб-

Таблица 5. Линейная модель динамики уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации

Показатели	Коэффициент взаимодействия, время × препарат	Значимость, p
Уровень креатинина	-1,3	менее 0,001
СКФ по СКД-EPI	0,21	менее 0,001
СКФ по формуле Кокрофта–Голта	0,20	менее 0,001

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

Рисунок 3. Динамика скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ



ная динамика отчетливо проявилась только при применении формулы СКД-ЕРІ (рис. 3), тогда как при расчете клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта ее значения практически не изменились (рис. 2). Следует отметить, что в ходе исследования зарегистрирован переход из 4-й ст. ХБП в 3-ю ст. у 32 (43%) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34%) – в группе варфарина ($p=0,26$).

Медианы креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ и КК по Кокрофту–Голту представлены в таблицах 6–8.

Анализ уровня гемоглобина не выявил существенной динамики и достоверных различий между группами: медиана уровня гемоглобина при включении составила 129 г/л [110; 136] в группе ривароксабана и 123 г/л [112; 131] в группе варфарина ($p=0,3$), через 18 месяцев – 130 г/л [112; 138] и 121 г/л [114; 138] соответственно ($p=0,7$).

Обсуждение

Благоприятные показатели безопасности и эффективности ППОАК при ФП, в частности, ривароксабана, продемонстрированы в крупных клинических испытаниях [7–9]. ППОАК рекомендованы к использованию при ФП и ХБП по результатам ряда суб- и мета-анализов. Так, изучение клинических исходов 12 545 пациентов с ХБП (12 155 с ХБП 3-й ст., 390 – с 4-й ст.), которые участвовали в РКИ, показало сопоставимую с варфарином частоту ТЭО (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,65–1,00) и больших кровотечений (ОР 0,79, 95% ДИ: 0,59–1,04) на фоне приема ППОАК [4]. ХБП поздних стадий со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (ниже 25 мл/мин/1,73 м² для апиксабана) являлась критерием исключения во всех исследованиях. Прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан одобрены для использования при СКФ 15–30 мл/мин (с осторожностью) как препараты с низким

Таблица 6. Динамика уровня креатинина в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Уровень креатинина, мкмоль/л	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	p
При включении	195 [180;220]	203 [183;229]	0,39
Через 3 мес.	190 [176;216]	202 [178;222]	0,2
Через 6 мес.	186 [170;210]	206 [194;223]	0,01
Через 9 мес.	189 [165;212]	204 [192;230]	0,02
Через 12 мес.	184 [160;202]	221 [186;250]	0,003
Через 18 мес.	180 [158;205]	221 [192;248]	<0,001

Таблица 7. Динамика скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ в зависимости от принимаемого антикоагулянта

СКФ, мл/мин/1,73 м²	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	p
При включении	23,0 [20,0;26,0]	22,0 [19,0;24,2]	0,16
Через 3 мес.	24,0 [21,0;28,0]	22,0 [19,0;25,0]	0,03
Через 6 мес.	24,0 [21,0;28,0]	21,0 [20,0;24,2]	0,02
Через 9 мес.	24,0 [21,0;29,0]	22,0 [19,0;24,0]	0,03
Через 12 мес.	25,0 [21,0;29,0]	20,0 [18,5;24,0]	0,007
Через 18 мес.	25,5 [21,8;30,0]	20,0 [19,0;23,5]	0,002

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 8. Динамика клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Клиренс креатинина, мл/мин	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	p
При включении	27,0 [23,0;33,0]	25,0 [21,8;29,2]	0,2
Через 3 мес.	29,0 [25,0;33,0]	26,0 [21,0;29,2]	0,04
Через 6 мес.	29,0 [24,0;36,0]	25,0 [21,0;31,2]	0,02
Через 9 мес.	30,0 [24,0;35,5]	24,5 [20,0;31,2]	0,01
Через 12 мес.	31,0 [26,8;36,5]	25,0 [19,5;31,0]	0,01
Через 18 мес.	31,0 [26,8;38,0]	25,0 [19,5;30,5]	0,003

почечным клиренсом. Прямой ингибитор тромбина дабигатран, который выводится почками до 80%, может быть назначен только при СКФ более 30 мл/мин.

Настоящая работа – одно из немногих рандомизированных проспективных исследований по сравнению ривароксабана и антагонистов витамина К у пациентов с ФП и СКФ 15–29 мл/мин/1,72 м². Показано, что на фоне приема варфарина достоверно чаще развивались малые клинически незначимые кровотечения, в основном носовые и подкожные кровоизлияния, а также кровоточивость десен. Следует отметить, что по шкале ISTH суммарно малые клинически значимые и большие кровотечения также развивались достоверно чаще в группе варфарина. Та же тенденция отмечалась при анализе кровотечений по шкале BARC.

Полученные нами данные наиболее близки к результатам ретроспективного исследования Weir с соавт. [17], в котором сравнивались пациенты с ФП и ХБП 4-й (81,3%) и 5-й (18,7%) стадий. Из них 781 получал рива-

роксaban (469 (60,1%) 15 мг/сут., 115 (14,7%) 20 мг/сут. и 165 (21,1%) <15 мг/сут.) и 1536 – варфарин (среднее TTR составило 38%), средний срок наблюдения 12 мес. ОР в группе ривароксана по сравнению с варфарином составило 0,91 (95% ДИ: 0,65–1,28, $p=0,60$) для больших кровотечений и 0,93 (95% ДИ: 0,46–1,90, $p=0,85$) для риска ишемического инсульта и системных эмболий. По результатам нашего исследования, частота развития ишемических событий в обеих группах также достоверно не различалась. Высокая коморбидность в обеих группах объясняет частые повторные госпитализации. Около трети всех госпитализаций связаны с экстренными причинами, среди которых преобладали декомпенсация ХСН и пароксизмальная форма ФП.

Известно, что при ХБП поздних стадий достижение целевого TTR >70% затруднено [18]. С целью повышения безопасности терапия варфарином была инициирована по новому алгоритму, основанному на низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут.) и более частому (каждые 2–3 суток) контролю МНО на этапе подбора дозы. В некоторых случаях подбор дозы занимал до шести месяцев и каждый эпизод значимого изменения уровня креатинина требовал еще более тщательного мониторинга МНО (до 14 измерений в месяц), СКФ и коррекции терапии. Для уменьшения количества визитов в лабораторию 17 больных использовали индивидуальные портативные коагулометры, для пациентов и их родственников проводился инструктаж по использованию прибора. О каждом измерении МНО сообщалось врачу-исследователю, при необходимости проводилась коррекция дозы антикоагулянта. Видимое удобство измерения МНО в домашних условиях нивелировалось необходимостью более частого контроля МНО и дистанционного консультирования у врача. Только подобная тактика позволила достичь TTR >70% у 94% больных. Описанный алгоритм разработан в исследовании, посвященном антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике у больных с ФП, где удалось достичь TTR >70% у всех пациентов, принимающих варфарин ($n=234$) [19]. Следует отметить, что фатальное геморрагическое ОНМК развилось в группе варфарина у пациента с TTR 83%.

Другим важным аспектом работы являлся анализ динамики уровня креатинина и СКФ в ходе АКТ. Для оценки динамики изменений СКФ (клиренса креатинина) и уровня креатинина за время наблюдения использовались смешанные линейные модели. Преимущество этих моделей перед традиционными статистическими тестами состоит в возможности оценить временную динамику и минимизировать индивидуальные различия между пациентами. Динамика уровня креатинина и СКФ в группах ривароксана и варфарина достоверно различалась: в группе ППОАК зафиксировано улучшение функции почек, прием варфарина не сопровождался значимыми изменениями, при этом расхождение кривых отмечалось

уже через 6 месяцев (табл. 5, рис. 1–3). Сравнение показателей СКФ, рассчитанных по обеим формулам, дает основание рекомендовать для оценки состояния функции почек у пациентов с ФП формулу СКД-ЕРІ, как более точно характеризующую клубочковую фильтрацию. Это наглядно демонстрируют рисунки 1–3. Не может не вызывать удивления тот факт, что при постепенном нарастании уровня креатинина (рис. 1) у пациентов, получающих варфарин, расчет по формуле Кокрофта–Голта демонстрирует стабильные показатели клиренса креатинина с тенденцией к увеличению (рис. 2), что противоречит реальной ситуации. Расчет по формуле СКД-ЕРІ устраняет это противоречие (рис. 3), демонстрируя тренд к уменьшению СКФ.

Обращает на себя внимание явление «плавающей» СКФ у ряда пациентов, что, естественно, отражает закономерное транзитное ухудшение функции почек при декомпенсации ХСН, о чем свидетельствуют колебания уровня креатинина в зависимости от выраженности ее симптомов в период госпитализации. И если для таких пациентов доза ривароксана оставалась прежней, то больным, получавшим варфарин, практически в каждом случае приходилось корректировать дозы. Анализ этой подгруппы пациентов представляется важным, поскольку истинное состояние функции почек с обозначением стадии ХБП определить бывает трудно. Это обусловлено довольно частым отсутствием анамнестических сведений об уровне креатинина у больных, поступающих в кардиологические отделения, и четкого представления о дальнейшей его динамике. В нашем исследовании у подгруппы пациентов с транзитным снижением СКФ после выписки из стационара анализ уровня креатинина проводился не реже 1 раза в 3 недели. В ряде случаев СКФ варьировала в довольно широких пределах, меняясь, ее значения могли соответствовать разным стадиям ХБП несколько раз в течение месяца, пока по мере наблюдения не достигали стабилизации, позволяющей четко определить стадию.

Переход из ст. 4 ХБП в ст. 3 по формуле СКД-ЕРІ недостоверно чаще наблюдался у пациентов, получающих ривароксaban – 43% против 34% ($p=0,26$), что в целом может свидетельствовать о положительном влиянии АКТ на функцию почек у пациентов с ФП.

Среди включенных больных распространенность анемии составила 50%, дальнейшего снижения уровня гемоглобина не отмечалось. В исследование не включались пациенты с анемией тяжелой степени; развитие кровотечений не приводило к нарастанию анемии.

Основным ограничением нашего исследования является прежде всего малая выборка пациентов ($n=109$). Это связано с довольно жесткими критериями включения, а также относительно невысокой распространенностью пациентов с подобной сочетанной патологией в кардиологических отделениях. Проведенный post-hoc анализ

продемонстрировал низкую достигнутую статистическую мощность 62,3% и 35,5% для оценки первичной конечной точки по шкалам BARC и ISTH соответственно. Следующим ограничением является меньший срок наблюдения за рядом пациентов в связи с критериями исключения. Важно также отметить, что нередко установить длительность ХБП не представлялось возможным из-за отсутствия анамнестических данных об уровне креатинина, что могло повлиять на динамику этого показателя и СКФ.

Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП

и ХБП поздних стадий. Прием ривароксана сопровождался улучшением функции почек, что, возможно, свидетельствует о нефропротективном эффекте препарата. Для оценки функции почек у пациентов с ФП предпочтительным представляется использование формулы СКД-ЕРІ. Не выявлено достоверной динамики уровня гемоглобина в обеих группах. Тем не менее с учетом малой выборки пациентов для подтверждения полученных нами данных необходимы широкомасштабные исследования. Подтверждение этих данных может стать ключевым в выборе антикоагулянта у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
- Leung KC-W, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *Journal of Nephrology*. 2019;32(5):719–31. DOI: 10.1007/s40620-019-00592-4
- Hwang HS, Park M-W, Yoon HE, Chang YK, Yang CW, Kim SY et al. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Nephrology*. 2014;40(4):345–52. DOI: 10.1159/000368422
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukushima S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;11(11):CD011373. DOI: 10.1002/14651858.CD011373.pub2
- Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(10):1503–19. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.018
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150. [Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf]
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- 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
- Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CP382). 2016. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (МКБ-10: I148. KP382). Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf>]
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. 2011.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;69(3):236–9. PMID: 8470047
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *American Heart Journal*. 2020;223:3–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.01.010
- Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(11):818–26. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309266
- Salpagarova Z.K., Andreev D.A., Sychev D.A., Bykova A.A., Syrkin S.A., Suchkova S.A. Anticoagulant therapy control in primary healthcare setting. *Sechenov Medical Journal*. 2016;2(24):8–12. [Russian: Салпарова З.К., Андреев Д.А., Сычев Д.А., Быкова А.А., Сыркин С.А., Сучкова С.А. Опыт работы кабинета по контролю антикоагулянтной терапии в клинической практике. Сеченовский вестник. 2016;2(24):8–12]

Гиляревский С. Р.¹, Ланцова Е. В.², Акимов А. В.²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия² ООО «Сайнсфайлз», Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИВАБРАДИНА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ СТЕНОКАРДИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

В статье представлены результаты систематического обзора, который был выполнен для оценки влияния сочетанного приема ивабрадина и метопролола на частоту сердечных сокращений, частоту приступов стенокардии и частоту использования короткодействующих нитратов, а также на тяжесть стенокардии. В анализ были включены данные, полученные в ходе выполнения 3 крупных обсервационных исследований по оценке эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола тартрата у пациентов с хроническим течением стенокардии. Результаты анализа свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метопролола и ивабрадина в клинической практике, которое обуславливало эффективное снижение частоты сердечных сокращений и уменьшение частоты развития приступов стенокардии, потребности в применении короткодействующих нитратов и уменьшение степени тяжести стенокардии. Полученные данные указывали на хорошую переносимость исследуемой терапии.

Ключевые слова Хроническая стенокардия; ишемическая болезнь сердца; метопролол; ивабрадин

Для цитирования Giliarevskii S.R., Lantsova E.V., Akimov A.A. Efficacy and Safety of Combined Treatment with Ivabradine and Metoprolol in Patients with Stable Angina Pectoris – a Systematic Review. *Kardiologia*. 2020;60(11):101–109. [Russian: Гиляревский С.Р., Ланцова Е.В., Акимов А.В. Эффективность и безопасность сочетанного применения ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильным течением стенокардии: результаты систематического обзора. *Кардиология*. 2020;60(11):101–109].

Автор для переписки Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Предпосылки к проведению анализа

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умерли 17,9 млн человек, что составляет 31% от числа всех умерших. Причем 85% таких случаев смерти были обусловлены инфарктом миокарда или инсультом [1].

Стабильная стенокардия представляет собой распространенное и прогрессирующее заболевание, которое имеет общественное значение в связи с большими финансовыми затратами и влиянием на здравоохранение в целом. Имеется связь между симптомами стенокардии и ограничениями физической активности, а также ухудшением качества жизни. Установлено, что после выполнения реваскуляризации миокарда по поводу стабильной коронарной болезни сердца (КБС) примерно у 30% пациентов сохраняются симптомы стенокардии и требуется применение дополнительной противоишемической терапии. Следовательно, имеется очевидная необходимость усовершенствования лекарственной терапии у пациентов со стабильной стенокардией.

Отсутствует общепринятое определение стабильной стенокардии, но обычно ее диагностируют на основании определенных клинических характеристик, включая характер, локализацию и связь с провоцирующими факторами [2]. Болевой синдром при стенокардии характеризуется чувством сдавления в грудной клетке или шее, плечах, нижней челюсти или руках, которое вызывается

физической нагрузкой и обычно проходит в покое или после приема короткодействующих нитратов в течение нескольких минут. Стенокардия считается типичной при соответствии таким характеристикам [2]. Наиболее частой причиной стенокардии становится макрососудистая КБС, но в некоторых случаях она может быть обусловлена и микрососудистой КБС [3]. Следует также отметить, что другие факторы (отличные от КБС) могут быть причиной развития типичной стенокардии, включая аортальный порок сердца и гипертрофическую кардиомиопатию [2]. Макрососудистая КБС обусловлена поражением крупных эпикардиальных коронарных артерий и их основных ветвей, в отличие от микрососудистой КБС, патологические звенья которой связаны с дисфункцией коронарных артериол размером менее 500 мкм [4].

Диагноз стабильной стенокардии, обусловленной КБС, может быть установлен на основании только клинических данных или с помощью дополнительных диагностических тестов [2]. Несмотря на то что в соответствии с современными рекомендациями Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) считается необоснованным выполнение нагрузочного теста с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), при обследовании пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией использование такого теста может быть полезным в связи с простотой его проведения

и широкой доступностью [3]. Более того, в соответствии с рекомендациями, принятыми в США [5] и Европе [6], выполнение теста с физической нагрузкой с регистрацией ЭКГ считается обоснованным при выполнении теста с физической нагрузкой и применением методов визуализации у пациентов со средней предстеновой вероятностью КБС и стабильной стенокардией, у которых на основании данных коронарографии об отсутствии поражения крупных эпикардиальных артерий можно предположить нарушение функции микрососудов [7].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) считается важным фактором, влияющим на течение и клинические проявления КБС, что обуславливает обоснованность применения терапии, влияющей на ЧСС. Бета-адреноблокаторы относятся к наиболее часто применяемым препаратам для снижения ЧСС. Следует, однако, отметить, что результаты большинства недавно выполненных исследований свидетельствовали о недостаточной эффективности применения бета-адреноблокаторов для желаемого снижения ЧСС, и это отчетливо указывает на необходимость использования дополнительной терапии. Добавление к бета-адреноблокаторам ивабрадина – селективного ингибитора каналов If синоатриального (синусного) узла, применение которого изолированно влияет только на ЧСС, представляет собой относительно новый подход к лечению пациентов со стабильным течением КБС и сердечной недостаточности.

Тактика лечения пациентов с таким течением КБС включает изменение образа жизни, применение лекарственной терапии и выполнение вмешательств, направленных на реваскуляризацию миокарда. Цели лечения в таких случаях состоят в улучшении прогноза (за счет профилактики инфаркта миокарда и смерти) и уменьшении выраженности или устранения клинических проявлений заболевания. Применение каждого из методов лечения способствует достижению обеих целей лечения [3]. Однако основная задача антиангинальной терапии состоит в предупреждении приступов стенокардии. Дополнительные цели включают профилактику таких осложнений ССЗ, как инфаркт миокарда и инсульт [8]. Антиангинальные препараты разделяют на препараты первого ряда (бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция) и средства второго ряда (длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин) [9]. Антиангинальную терапию рекомендуют начинать с монотерапии с использованием одного из препаратов первого ряда. При сохранении симптомов рекомендуют сочетанный прием двух препаратов первого ряда. Использование препаратов, относящихся ко второму ряду, рекомендуют в качестве дополнительной терапии при невозможности сочетанного приема препаратов первого ряда, а также в виде монотерапии при невозможности применения любого из препаратов первого ряда [3, 8]. Добавление третьего

антиангинального средства считается обоснованным только в случае, если не может быть выполнена реваскуляризация миокарда, или в качестве временной терапии в период ожидания предполагаемой реваскуляризации [8].

Цель анализа

Оценить влияние сочетанного приема ивабрадина и метопролола на ЧСС, частоту приступов стенокардии и частоту использования короткодействующих нитратов, а также на тяжесть стенокардии.

Материал и методы анализа

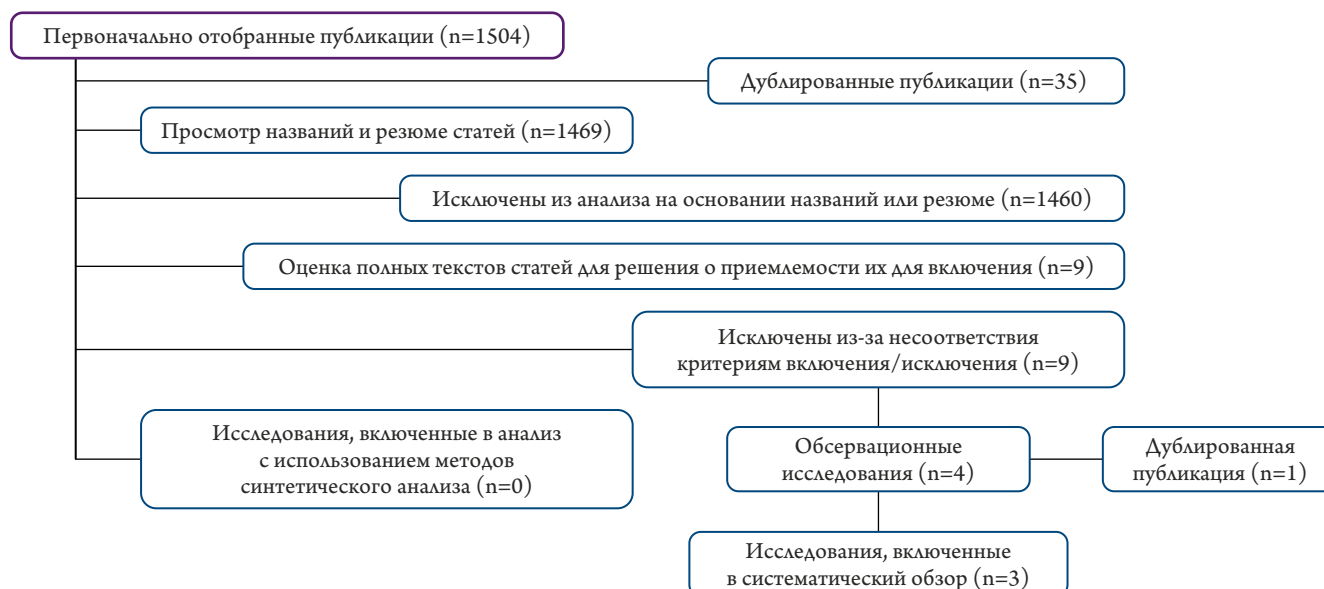
Поиск статей проводили в таких базах данных, как PubMed (<https://www.nlm.nih.gov/>); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/central/>); National Institutes of Health Ongoing Trials Register Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov/); World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://www.who.int/ictrp/en/>); Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>); eLIBRARY.RU (<http://elibrary.ru/>); Cyberleninka (<http://cyberleninka.ru/>); «Российская медицина» (<http://www.scsml.rssi.ru/>) по ключевым терминам «ivabradine», «metoprolol», «stable angina pectoris», «randomized controlled trial» или «controlled clinical trial».

В результате такого поиска найдено 1504 резюме статей с заранее определенными ключевыми словами. При более детальном анализе 1495 публикаций было решено не включать в анализ (дублирование публикаций, отсутствие полного текста статьи, несоответствие протоколу). Таким образом, для дальнейшего анализа было отобрано 9 статей, для которых был доступен полный текст. К сожалению, ни одна из таких статей не содержала отчет о рандомизированном клиническом исследовании (РКИ). Таким образом, не удалось найти статей с отчетом о РКИ по оценке эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола для лечения пациентов со стабильной стенокардией. Схема отбора статей представлена на рис. 1.

В ходе выполнения повторного анализа было отобрано 4 статьи с отчетом о результатах крупных обсервационных исследований по оценке эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола при лечении пациентов со стабильной стенокардией. Причем в двух статьях были представлены результаты дополнительного анализа данных об участниках одного и того же исследования. Таким образом, в анализ были включены данные, представленные в полностью опубликованных текстах 3 статей с отчетом о результатах проспективных обсервационных когортных исследований.

Были обобщены данные 3 отобранных проспективных многоцентровых обсервационных исследований: 2 исследования были выполнены в Германии (D. Divchev,

Рисунок 1. Схема отбора статей для анализа



G. Stöckl [10]) и K. Werdan и соавт. [11]) и одно исследование – в Греции (J. Zafiris и соавт. [12]); в исследовании были включены 747, 877 и 636 пациентов соответственно. Исследования были сходными по критериям включения пациентов и методам их обследования, а также по критериям оценки и продолжительности наблюдения. Кроме того, в представленных исследованиях использовали одинаковые методы описательной статистики. Все исследователи заполняли стандартизованную анкету, в которой отражались такие клинические данные, как анамнез и применение сопутствующей терапии, ЧСС, тяжесть стенокардии в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по ССЗ (Canadian Cardiovascular Society – CCS) и потребность в применении короткодействующих нитратов. В отчете о двух исследованиях сообщалось также о частоте развития нежелательных явлений. Дизайн всех исследований был сходным, и в ходе их выполнения пациенты должны были 3 раза посещать исследовательский центр: до начала исследования, и затем примерно через 1 и 4 мес после начала применения исследуемого препарата. В табл. 1

представлены основные характеристики трех исследований, включенных в анализ.

В статьях были представлены исходные характеристики пациентов, включавшие пол, ЧСС, тяжесть стенокардии (в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по ССЗ), сопутствующая терапия и наличие сопутствующих заболеваний (ранее перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушение функции почек), частота приступов стенокардии и потребность в применении короткодействующих нитратов (табл. 2).

Вероятность систематических ошибок в исследованиях, включенных в анализ

Для каждого исследования суммарно представляли риск возникновения систематических ошибок определенного типа. Кроме того, был выполнен дополнительный ручной поиск опубликованных протоколов исследований для установления систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований. При учете эф-

Таблица 1. Изучаемые показатели и характеристики пациентов в трех анализируемых исследованиях

Показатель	D. Divchev, G. Stöckl [10]	K. Werdan и соавт. [11]	J. Zafiris и соавт. [12]
Число пациентов	747	877	636
Продолжительность сочетанного приема ивабрадина и метопролола, мес	4	4	4
Указание доли пациентов с определенным ФК	Да	Да	Да
Оценка средней ЧСС с указанием стандартного отклонения	Да	Да	Да
Среднее число приступов стенокардии в неделю с указанием стандартного отклонения	Да	Да	Да
Средняя частота применения КДН с указанием стандартного отклонения	Да	Да	Да
Оценка частоты развития нежелательных явлений	Да	Да	Нет

ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДН – короткодействующие нитраты.

фекта лечения принимали во внимание риск возникновения систематических ошибок в исследованиях, которые могли повлиять на оцениваемый клинический исход (рис. 2). Каждый возможный источник систематических ошибок оценивали как высокий, средний или низкий. Такую оценку выполняли согласно рекомендациям, приведенным в руководстве Кокрановского сотрудничества по выполнению систематических обзоров исследований вмешательств [13].

Измеряемые показатели и статистические методы

Эффективность сочетанного применения ивабрадина и метопролола оценивали с помощью анализа, в который были включены обобщенные данные. При этом такие показатели, как изменение числа приступов стенокардии, потребности в короткодействующих нитратах, ЧСС и тяжести стенокардии оценивали по величине эффекта в каждом исследовании. Все виды статистического анализа проводили с помощью методов описательной статисти-

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в каждое из исследований, и обобщенные данные

Показатель	D. Divchev, G. Stöckl [10]	K. Werdan и соавт. [11]	J. Zafiris и соавт. [12]	В целом
Число пациентов	747	877	636	2260
Средний возраст, годы	66,4±10,8	65,5±10,9	66,5±10,7	66,1
Возраст ≥75 лет, число пациентов, %	25	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Мужской пол, число пациентов, %	62	62	70,1	64,3
ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ, число пациентов, %				
I	25	29	41,7	31,3
II	55	51	42,9	50,0
III	19	19	13,8	17,5
IV	<1	1	1,6	1,2
Средняя ЧСС, уд/мин	76,8±11,8	84,9±12,0	80,8±9,6	80,9
Среднее число приступов стенокардии в неделю	1,0±2,5	1,7±2,2	2,0±2,0	1,6
Средняя частота применения КДН в неделю	1,3±3,0	2,4±3,4	1,4±1,9	1,6
Частота применения сопутствующей терапии, относящейся к определенному классу, число пациентов, %				
антагонисты кальция	15,4	17	21,4	17,7
ДДН	6,3	15	23,6	14,5
моксидомин	Нет данных	10	Нет данных	3,9
ингибиторы АПФ или БРА	76,3	–	56,4	–
ингибиторы АПФ	–	56	–	62,8
БРА	–	25	–	9,7
статины	70,8	76	68,9	72,3
ацетилсалициловая кислота	67,5	81	–	53,7
диуретики	34,5	36	18,7	30,6
клопидогрел	–	18	–	7,0
АМКР	8,7	4	–	4,4
ПОАК	10,7	–	74,1	24,4
Наличие в анамнезе определенных сопутствующих заболеваний или вмешательств, число пациентов, %				
реваскуляризация	50	60	–	39,8
артериальная гипертензия	86,4	89	71,2	83,1
дислипидемия	65,2	69	74,2	69,2
сахарный диабет	34,9	34	28,1	32,6
ХОБЛ	15,1	11	–	9,3
ЗПА	–	7	13,7	6,6
ИМ	31	40	35,1	35,6
СМЗ	–	–	6,4	1,8
ожирение	42	–	–	13,9
ХБП	9	–	1,3	3,3

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. ФК – функциональный класс; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДН – короткодействующие нитраты; ДДН – длительно действующие нитраты; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИМ – инфаркт миокарда; СМЗ – сосудисто-мозговое заболевание; ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 2. Риск систематических ошибок в исследованиях, включенных в анализ. График-светофор

	Категория систематической ошибки							В целом
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Divchev D, 2017	—	—	+	+	+	—	—	—
Werdan K, 2016	—	+	+	+	+	—	—	—
Zarifis J, 2016	—	+	+	+	+	—	—	—

Категории систематических ошибок, связанные:

D1: с вмешивающимися факторами

D2: с отбором пациентов

D3: с классификацией вмешательств

D4: с отклонениями в протоколе применения вмешательства

D5: с пропущенными данными

D6: с оценкой исходов

D7: с отбором результатов исследований

Оценка

— Умеренный риск

— Низкий риск

стики с использованием пакета программ Stata software (версия 14) в отсутствие формальной проверки заранее определенной статистической гипотезы.

Результаты

Влияние сочетанного приема ивабрадина и метопролола на частоту сердечных сокращений

Сочетанное применение ивабрадина и метопролола в течение 4 мес сопровождалось снижением ЧСС в среднем с 81 до 65 уд/мин (рис. 3 и 4).

Результаты анализа данных об изменении ЧСС с оценкой величины эффекта в каждом исследовании свидетельствовали о снижении ЧСС на 12,5% в исследовании D. Divchev, G. Stöckl [10] и на 23 и 20,5% в исследованиях K. Werdan и соавт. [11] и J. Zarifis и соавт. [12] соответственно. В целом снижение ЧСС при сочетанном приеме ивабрадина и метопролола достигало 19,2%.

Антиангинальная эффективность сочетанного приема ивабрадина и метопролола

В целом результаты анализа, в который были включены данные обо всех участниках исследований, свидетельствовали о прогрессирующем уменьшении числа приступов стенокардии в неделю: в среднем с 1,6 приступа при включении в исследование до 0,2 приступа через 4 мес после начала лечения (рис. 5 и 6).

Статистический анализ частоты приступов стенокардии в неделю, который выполняли с оценкой величины эффекта в каждом исследовании, свидетельствовал о снижении числа приступов на 80% в исследовании D. Divchev,

Рисунок 3. Влияние сочетанного приема ивабрадина и метопролола на частоту сердечных сокращений (ЧСС)

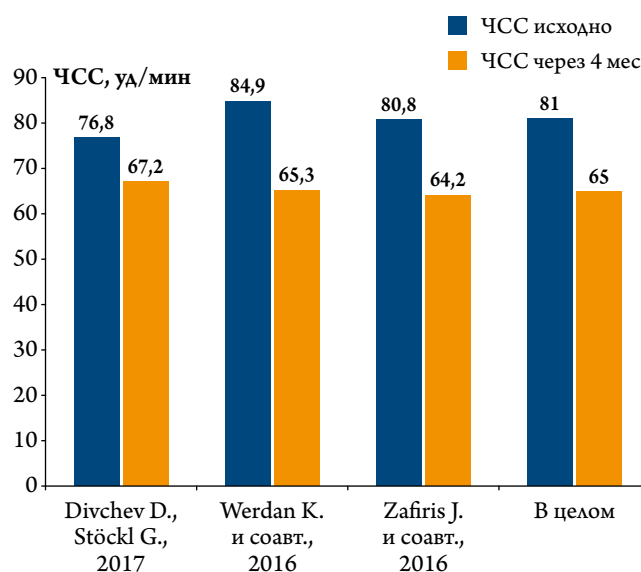
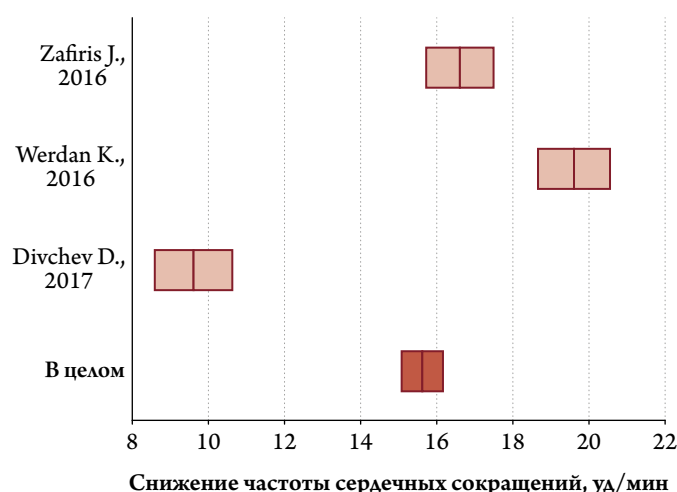


Рисунок 4. Величина снижения частоты сердечных сокращений в каждом из исследований и в целом



Гетерогенность исследований по такому показателю составляла: $\chi^2=203,09$ ($p=0,000$) и $I^2=99,0\%$.

G. Stöckl [10] и на 88 и 90% в исследованиях K. Werdan и соавт. [11] и J. Zarifis и соавт. [12] соответственно. В целом число приступов стенокардии в неделю сократилось на 87,5% (см. рис. 5).

Сходное снижение отмечено и по частоте применения короткодействующих нитратов (с 1,6 раза в неделю при включении в исследование до 0,4 раза в неделю через 4 мес после начала лечения; рис. 7 и 8).

Результаты анализа данных об изменении частоты применения короткодействующих нитратов с оценкой величины эффекта в каждом исследовании свидетельствовали о снижении потребности в применении короткодействующих нитратов на 84,6% в исследовании D. Divchev,

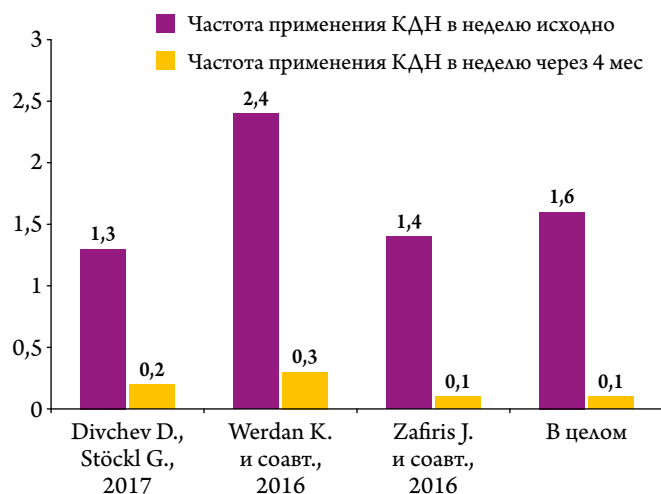
Рисунок 5. Антиангинальная эффективность сочетанного применения ивабрадина и метопролола в целом (по данным оценки числа приступов стенокардии в неделю)



G. Stöckl [10] и на 87,5 и 92% в исследованиях K. Werdan и соавт. [11] и J. Zafiris и соавт. [12] соответственно. В целом частота применения короткодействующих нитратов в неделю снижалась на 89,3% (см. рис. 7).

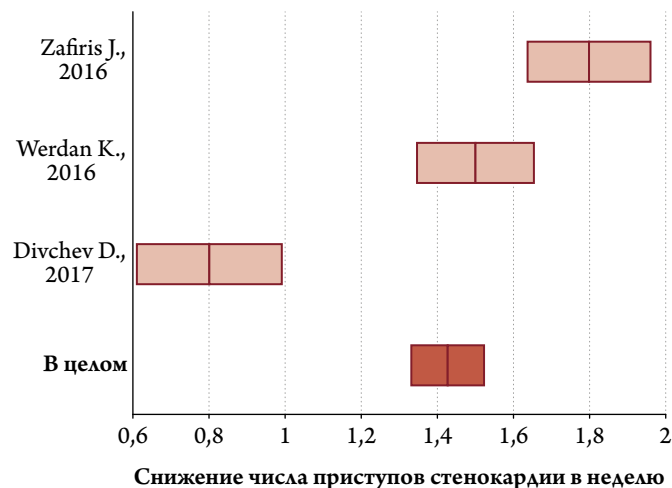
Сочетанный прием ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией сопровождался снижением интенсивности клинических проявлений стенокардии. В ходе объединенного анализа продемонстрировано изменение функционального класса (ФК) стенокардии по данным оценки с помощью классификации Канадского общества специалистов по ССЗ. А именно, у большинства пациентов отмечалось снижение ФК (т.е. улучшение функционального состоя-

Рисунок 7. Антиангинальная эффективность сочетанного приема ивабрадина и метопролола в целом (по данным оценки средней частоты применения КДН в течение недели)



КДН – короткодействующие нитраты.

Рисунок 6. Выраженность снижения частоты приступов стенокардии в неделю в каждом из исследований и в целом



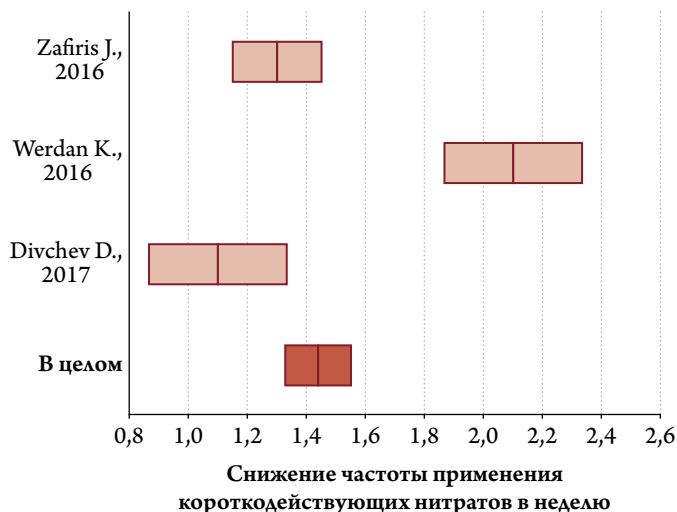
Гетерогенность исследований по такому показателю достигала $\chi^2=62,77$ ($p=0,000$) и $I^2=96,8$.

ния) до I или II (число пациентов с I ФК увеличилось с 31,3% при включении в исследование до 70,4% через 4 мес после начала терапии, а число пациентов со II ФК соответственно уменьшилось с 50% при включении в исследование до 26,8% через 4 мес после начала терапии; рис. 9).

Безопасность и переносимость сочетанного применения ивабрадина и метопролола

Данные о безопасности сочетанного применения ивабрадина и метопролола были представлены только в отчетах о результатах двух исследований: в исследовании K. Werdan и соавт. [11] и исследовании D. Divchev,

Рисунок 8. Величина снижения частоты применения короткодействующих нитратов в неделю в каждом из исследований и в целом



Гетерогенность исследований по такому показателю достигала $\chi^2=42,27$ ($p=0,000$) and $I^2=95,3$.

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ

Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

**В 6 раз меньше
приступов стенокардии¹**

**Лучше переносимость
физической нагрузки¹**

**Выше качество
жизни пациента¹**

**Отличная
переносимость лечения¹**

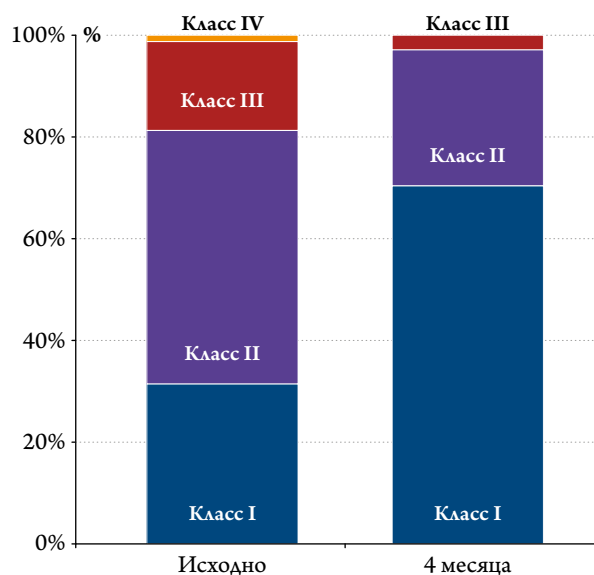
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

СОСТАВ Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/50мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монотерапии ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекции дозы следует проводить монотерапиями ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреномиметиками; пациенты, зависящие от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов, нелеченная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (флуконазол, итраконазол), антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефавир, ритонавир) и нефазодол, одновременное применение с верапамилом, дигоксином; беременность, грудное вскармливание и применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола или отменить лечение. Комбинированное применение с бета-блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. AV I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе «феохромоцитома» применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета-1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилатирующими. Псориаз: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*** Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4; умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (диализем или верапамилом), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP2D6, ингибиторы изофермента CYP2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мефлохин, диридамом (b/b), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флоксафенил, антиациды. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ*** Противопоказан. **ВНИМАНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ*** Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут возникнуть на фоне приема любого из компонентов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Очень часто: изменение световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочно-кишечная экстрастомалия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение поколодания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, урты, нарушение либидо. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гиперурикемия, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, поминания, эпизоды потери сознания, парестезии, спутанность зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, нарушение зрения, суправентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрастома, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающееся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гиперидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астенция, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алопеция, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, аннезия, керофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и усиление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезнь Пейрони. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный бета-блокатор, блокирующий бета-1-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования бета-2-адренорецепторов (локализованные главным образом в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

1. Divchev D. et al. Cardiol Ther. 2017;6: 239-249. Дивчев Д. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249

Рисунок 9. Распределение пациентов по функциональному классу стенокардии в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям в каждом из исследований и в целом



G. Stöckl [10]. Нежелательные явления в указанных исследованиях развивались редко. Так, в исследовании K. Werdan и соавт. [11] частота нежелательных явлений составляла менее 1%: симптомы нарушения зрения, головокружение и головная боль, а также брадикардия у 4, 3 и 1 пациента соответственно. Сходные результаты получены и в ходе выполнения исследования D. Divchev, G. Stöckl [10]: частота развития таких нежелательных явлений, как головокружение, повышение артериального давления, головная боль и одышка отмечались в целом у 1% пациентов, а брадикардия и артериальная гипотония – у 0,3%. В целом нежелательные явления были редкими (менее чем у 1% пациентов), а тяжелые нежелательные явления не были зарегистрированы. Результаты анализа данных, свидетельствующие об очень низкой частоте развития нежелательных явлений отличаются от данных, полученных в ходе выполнения РКИ [14].

Вмешивающиеся факторы

В ходе выполнения исследований, включенных в анализ, не оценивали влияние пола, возраста, длительности и тяжести заболевания, а также сопутствующей терапии на эффективность применения исследуемых препаратов.

Обсуждение

Следует отметить, что несмотря на применение терапевтических доз бета-адреноблокаторов в анализируемых исследованиях и высокую исходную ЧСС (в среднем 81 уд/мин), сочетанный прием ивабрадина и метопролола в течение 4 мес приводил к клинически значимому сни-

жению ЧСС (в среднем до 65 уд/мин) в отсутствие существенного увеличения риска развития брадикардии, частота которой составляла менее 1%. Следует также отметить, что в ходе выполнения анализируемых исследований пациенты принимали рекомендуемую терапию, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины, антиагреганты или антикоагулянты и диуретики. Тем не менее добавление к терапии ивабрадина и метопролола сопровождалось уменьшением выраженности симптомов стенокардии, а также уменьшением их частоты и частоты приема короткодействующих нитратов, что свидетельствует об усилении антиангинального эффекта при сочетанном приеме двух препаратов.

К наиболее важным целям лечения пациентов со стенокардией, включая сочетанную терапию, относят увеличение переносимости физических нагрузок и улучшение качества жизни пациентов. Результаты выполненного анализа подтвердили мнение о том, что сочетанный прием ивабрадина и метопролола обуславливает снижение ФК стенокардии в соответствии с классификацией Канадского общества специалистов по ССЗ, что, без сомнения, представляет собой главную задачу антиангинальной терапии у пациентов со стенокардией. Через 4 мес после начала терапии у 70,4% пациентов ФК стенокардии соответствовал I классу, в то время как доля пациентов со стенокардией III или IV ФК уменьшилась до 2,8%. Таким образом, сочетанный прием ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией может считаться эффективным подходом к снижению ЧСС и уменьшению выраженности симптомов стабильной стенокардии.

Обобщенные данные, полученные нами при анализе трех обсервационных исследований, свидетельствовали о низкой частоте нежелательных явлений при сочетанном приеме ивабрадина и метопролола, которая составляла менее 1%. Это подтверждает безопасность такой комбинированной терапии у пациентов, применяющих большое число сопутствующих лекарственных препаратов, т. е. при наличии полифармакотерапии.

Устойчивость результатов анализа трех исследований, которые были выполнены у пациентов, проживающих в разных географических регионах (в частности, в Греции и Германии), позволяет предположить, что полученные результаты в целом отражают современную клиническую практику лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Следует отметить ряд ограничений данного анализа. Во-первых, в анализ удалось включить лишь небольшое число нерандомизированных исследований с высокой гетерогенностью полученных результатов. Другое ограничение данного анализа обусловлено открытым и обсервационным характером включенных в анализ исследований, так что при интерпретации результатов следует учитывать возможность систематических ошибок.

В то же время выраженный клинический эффект вмешательства и относительно большой объем выборки позволяют, по крайней мере отчасти, уменьшить вероятность систематических ошибок, связанных с указанными факторами. Следует также отметить, что недооценка нежелательных явлений в целом характерна для наблюдательных исследований. На основании полученных результатов трудно сделать более определенный вывод о частоте развития нежелательных явлений, особенно с учетом того, что о таких явлениях сообщалось только в двух из трех исследований.

Выводы

1. Результаты анализа свидетельствуют об эффективности сочетанного применения ивабрадина и метопролола для лечения пациентов со стабильной стенокардией.
2. Сочетанный прием ивабрадина и метопролола сопровождался следующими эффектами: статистически значимым снижением частоты сердечных сокращений в сред-

нем с 81 до 65 уд/мин (на 19,2%); статистически значимым уменьшением числа приступов стенокардии в неделю в среднем с 1,6 до 0,2 (на 87,5%); статистически значимым уменьшением частоты применения короткодействующих нитратов в среднем с 1,6 до 0,1 раза в неделю (на 89,3%); снижением функционального класса стенокардии у большинства пациентов: через 4 мес стенокардия соответствовала I и II функциональным классам у 70,4 и 26,8% пациентов соответственно.

3. Результаты обобщенного анализа свидетельствуют о том, что сочетанное применение ивабрадина и метопролола можно считать эффективным и безопасным подходом к антиангинальной терапии, которая расширяет рекомендуемые возможности лечения пациентов с коронарной болезнью сердца и стабильной стенокардией, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Статья поступила 20.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. [Internet] 2017. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. Clinical guideline [CG95]. 2010. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>
3. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
4. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac Syndrome X and Microvascular Coronary Dysfunction. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2012;22(6):161–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.07.014
5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83
6. National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. Final version. NICE guideline CG95. Methods, evidence and recommendations. Av. at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-245282221>. 2016.
7. Di Fiore DP, Beltrame JF. Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac? *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2013;11(1):56–68. DOI: 10.1111/1744-1609.12002
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. 23 July 2011. Last updated: 25 August 2016. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>
9. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clinical Medicine*. 2013;13(1):63–70. DOI: 10.7861/clinmedicine.13-1-63
10. Divchev D, Stöckl G. Treatment of Stable Angina with a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. *Cardiology and Therapy*. 2017;6(2):239–49. DOI: 10.1007/s40119-017-0099-1
11. Werdan K, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Stöckl G, Müller-Werdan U et al. Ivabradine in Combination with Metoprolol Improves Symptoms and Quality of Life in Patients with Stable Angina Pectoris: A post hoc Analysis from the ADDITIONS Trial. *Cardiology*. 2016;133(2):83–90. DOI: 10.1159/000439584
12. Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, on behalf of the investigators of the Prospective, Non-interventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population With Coronary Artery Disease. *Antianginal Efficacy of Ivabradine/Metoprolol Combination in Patients With Stable Angina*. *Clinical Cardiology*. 2016;39(12):697–702. DOI: 10.1002/clc.22585
13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
14. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. [Internet] Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-24>

Берштейн Л. Л.

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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНОГО РИСКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия, частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с манифестированной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) остается высокой. При этом данная группа пациентов неоднородна: наличие ряда сопутствующих состояний, а также развитие острых форм ИБС на фоне терапии позволяют выделить среди них лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Такие пациенты нуждаются в наиболее агрессивной терапии, воздействующей на основные компоненты повышенного риска. Даже после назначения оптимальной терапии риск развития осложнений у таких лиц остается высоким (резидуальный риск). В статье обсуждаются липидный, воспалительный и тромботический компоненты резидуального риска у лиц с ИБС, а также возможности их медикаментозного контроля. Особое внимание уделено возможностям медикаментозной коррекции тромботического компонента риска у лиц с ИБС и сахарным диабетом.

Ключевые слова	Стабильная ишемическая болезнь сердца; резидуальный тромботический риск; ривароксабан
Для цитирования	Bershtein L.L. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients With Ischemic Heart Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):110–116. [Russian: Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска у больных ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):110–116].
Автор для переписки	Берштейн Леонид Львович. E-mail: leonid.berstein@szgmu.ru

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [1], пациентов с клинически выраженными формами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе лиц со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), относят к категории очень высокого риска развития ССО. Напомним, это подразумевает риск смерти более 10% за 10 лет; для получения величины суммарного риска фатальных и нефатальных исходов рассчитанный риск смерти умножают на 3 (для мужчин) или 4 (для женщин) [1]. В то же время понятно, что пациенты со стабильной ИБС представляют собой гетерогенную группу, и в ней могут быть выделены пациенты с наибольшим риском, нуждающиеся в наиболее агрессивном лечении. В рамках этого подхода в Рекомендациях американских эндокринологических сообществ по дислипидемии 2017 г. [2] была впервые выделена категория экстремального риска развития ССО. Данный подход нашел отражение и в последних рекомендациях ЕОК по лечению дислипидемии [1], в которых выделена группа пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которым требуются «более интенсивные» мероприятия вторичной профилактики ССЗ, а также в публикациях российских экспертов [3, 4]. Категории пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые имеют наиболее высокий риск и нуждаются в наиболее агрессивной терапии, согласно приведенным источникам, перечислены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в обоих случаях для пациентов с атеросклеротическими ССЗ, имеющих экстремальный/повышенный риск, установлены более низкие целевые уровни холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), чем для лиц с атеросклеротическими ССЗ, не имеющих характеристик повышенного риска. В американских рекомендациях этот уровень составляет 1,4 ммоль/л (для лиц с атеросклеротическими ССЗ, не относящихся к группе экстремального риска, – 1,8 ммоль/л); в европейских рекомендациях – 1,0 ммоль/л (для лиц с атеросклеротическими ССЗ, не относящихся к группе повышенного риска, – 1,4 ммоль/л).

В обоих источниках экстремальный риск определяется как развитие острой формы ИБС на фоне оптимальной терапии, снижающей уровень ХС ЛНП. Многочисленные исследования действительно демонстрируют, что эпизод острого коронарного синдрома приводит к повышению риска, который превышает таковой у лиц, не переносивших острый коронарный эпизод, в течение нескольких лет [5].

В американских рекомендациях, кроме того, к группе экстремального риска относят пациентов с атеросклеротическими ССЗ, имеющих наиболее значимые в отношении неблагоприятного прогноза сопутствующие состояния – сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек (ХБП) III и IV стадии, гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию.

В недавнем исследовании в последовательной выборке лиц со стабильной ИБС к категории экстремального риска относились 55% [6].

Таблица 1. Категории больных ИБС с экстремальным/повышенным риском

Категории пациентов с атеросклеротическими ССЗ с экстремальным/повышенным риском	Целевой уровень ХС ЛНП	Источник
Прогрессирующее атеросклеротическое ССЗ, в том числе нестабильная стенокардия у пациентов, у которых было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л Атеросклеротические ССЗ у пациентов с СД, ХБП III–IV стадии или гетерозиготной СГХС Ранний дебют атеросклеротического ССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	<1,4 ммоль/л	[2]
Пациенты со вторым острым сосудистым событием (в том числе в разных бассейнах) за последние 2 года на фоне максимально переносимой дозы статина	<1,0 ммоль/л	[1]

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Резидуальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Под резидуальным риском у лиц с атеросклеротическими ССЗ понимают риск развития ССО, который сохраняется после назначения в полном объеме рекомендованной терапии и достижения целевых уровней факторов риска в соответствии с действующими рекомендациями. У пациентов с ИБС, имеющих повышенный/экстремальный риск, резидуальный риск, как правило, остается значительным.

Резидуальный риск, связанный с дислипидемией

Контроль дислипидемии, в первую очередь ХС ЛНП – основа вторичной профилактики ССО. В последние годы разработан ряд новых классов препаратов, снижающих уровень ХС [7], однако пока алгоритм коррекции дислипидемии заключается в назначении статина высокой интенсивности, который при необходимости комбинируется с ингибитором абсорбции ХС эзетимибом или/и ингибитором пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). В результате достигается значительное снижение уровня ХС ЛНП: от 50% (монотерапия статинам высокой мощности) до 85% (трехкомпонентная терапия) [1].

Тем не менее известно, что у большинства лиц с ИБС в клинической практике целевой уровень ХС ЛНП не достигается. Так, среди пациентов со стабильной ИБС – участников крупного международного исследования ISCHEMIA – уровень ХС ЛНП находился при включении в целевом диапазоне (<1,8 ммоль/л, согласно актуальным на тот период рекомендациям) в среднем лишь в 32% случаев [8, 9].

Значительный резидуальный риск, связанный с дислипидемией, имеется и при ее «оптимальной» коррекции. Например, в исследовании FOURIER [10] даже среди пациентов группы активного лечения, получавших статин в максимально переносимой дозе в сочетании с ингибитором PCSK9 эволокумабом и достигших среднего уровня ХС ЛНП 0,78 ммоль/л, что значительно ниже целевого уровня, суммарная частота развития ССО (смерть от ССЗ, инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарной

реваскуляризации) составила 9,8% за 2,2 года. При равномерном приросте числа событий это соответствует 44,5% за 10 лет. Следует отметить, что при анализе исходов у пациентов – участников исследования FOURIER, достигших «ультранизких» уровней ХС ЛНП, наблюдалось дополнительное снижение риска: число ССО было наименьшим среди пациентов с наименьшим достигнутым уровнем ХС ЛНП (<0,5 ммоль/л) и составило 10,3% через 3 года [11]. В результате показано линейное снижение числа событий, пропорциональное снижению уровня ХС ЛНП. Тем не менее нетрудно заметить, что частота развития осложнений даже у пациентов с максимальным снижением уровня ХС ЛНП оставалась высокой (34,3% в перерасчете на 10 лет при равномерном приросте), очевидно, за счет нелипидных факторов резидуального риска.

Кроме того, известно, что для большинства традиционных факторов риска (ФР) развития ССЗ действует U-образная зависимость между выраженностью ФР и исходом, например, смерти от всех причин. Это справедливо для артериального давления на фоне терапии, уровня ХС липопротеидов высокой плотности, индекса массы тела, гликированного гемоглобина при СД, уровня физической активности [12–15]. С учетом общих биологических закономерностей можно предполагать, что при определенном снижении уровня ХС ЛНП частота развития ССО (прежде всего, смерти от всех причин) может начать расти, подобно тому, как это происходит в отношении других ФР. Это является потенциальным недостатком подхода «чем ниже, тем лучше», хотя пока и не подтвержденным в рамках относительно короткого наблюдения за пациентами – участниками рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Резидуальный риск, связанный с воспалением

Хорошо известно, что хроническое воспаление – фактор прогрессирования атеросклеротических ССЗ. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов на фоне хронического воспаления усугубляет дисфункцию эндотелия и окислительный стресс, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза. В связи с этим состояния, характеризующиеся хроническим системным воспалением

ем малой интенсивности, в первую очередь центральное ожирение и СД 2-го типа, – ведущие ФР развития ИБС. Риск развития ИБС повышен также на фоне ревматологических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника и т. д. [16–18]. Наиболее распространенный биомаркер воспаления – высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) – является предиктором ССО. В мета-анализе данных более 160 тыс. пациентов из 54 долгосрочных проспективных исследований более высокие уровни циркулирующего вч-СРБ были связаны с увеличением риска развития ИБС и смерти от ССО [19].

Исследования ряда препаратов, подавляющих воспаление, показали их положительные эффекты в отношении ФР развития атеросклероза и ССО. Мета-анализ 8 РКИ антагонистов альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО – провоспалительный цитокин), включавших суммарно 260 участников, продемонстрировал снижение инсулинорезистентности у лиц с ревматоидным артритом [19]. РКИ с ингибитором интерлейкина-1-бета канакинумабом, в которое были включены более 10 тыс. пациентов с анамнезом ИМ и повышенным уровнем вч-СРБ, показало снижение риска развития нефатального ИМ, нефатального инсульта и смерти от ССЗ в группе активной терапии по сравнению с плацебо, несмотря на отсутствие различий по уровню ХС ЛНП [20].

В современном исследовании уровень вч-СРБ в отдаленные сроки был повышен (>2 мг/л) у 40% пациентов после ИМ (несмотря на прием статинов) [21]. Таким образом, терапия для снижения резидуального риска, связанного с воспалением, может быть актуальна для значительной доли лиц с ИБС.

Ограничением противовоспалительной терапии канакинумабом при хронической ИБС является его высокая стоимость – это один из наиболее дорогих кардиологических препаратов, представляющий собой моноклональные антитела. Стоимость лечения составляет около 200 тыс. долларов в год, что соответствует 6,4 млн долларов за каждый добавленный год жизни с поправкой на ее качество (QALY) [22]. Изучается возможное использование при ИБС противовоспалительной терапии колхицином, который подавляет различные механизмы воспаления, но гораздо доступнее [23].

Резидуальный риск развития тромбозов

Антитромботическая терапия является важным компонентом вторичной профилактики ССО. У пациентов с явным атеросклеротическим ССЗ антитромботическая монотерапия имеет положительный баланс выгоды и риска [1]. Наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота (АСК). В минимальной дозировке 75–100 мг/сут АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, подавляя синтез тромбоксана. Более

Таблица 2. Состояния с высоким и умеренным дополнительным риском ишемических событий

Высокий риск	Умеренный риск
Диффузная многососудистая ИБС в сочетании по меньшей мере с одним из следующих состояний <ul style="list-style-type: none"> • СД, требующий медикаментозного лечения • повторный ИМ • ЗПА • ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² 	Хотя бы одно из следующего <ul style="list-style-type: none"> • диффузная многососудистая ИБС • СД, требующий медикаментозного лечения • повторный ИМ • ЗПА • ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² • сердечная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЗПА – заболевание периферических артерий; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет.

Таблица 3. Состояния с высоким риском кровотечения

<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез геморрагического инсульта • Анамнез ишемического инсульта • Анамнез другой внутричерепной патологии • Недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной кровопотери в желудочно-кишечном тракте • Другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения • Печеночная недостаточность • Геморрагический диатез или коагулопатия • Старческий возраст или «хрупкость» • Почечная недостаточность, требующая диализа, или с СКФ <15 мл/мин/1,73 м²
--

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

высокие дозы приводят к увеличению риска кровотечения без повышения эффективности [24, 25]. Следует отметить, что антагонист тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂ клопидогрел в качестве монотерапии у пациентов с анамнезом ИМ, инсульта и заболевания периферических артерий (ЗПА) показал несколько большую эффективность, чем АСК, при равной безопасности [26].

Новым положением рекомендаций ЕОК-2019 [1] является добавление второго антитромботического препарата лицам с хронической ИБС и синусовым ритмом при наличии высокого или умеренного дополнительного риска развития ишемических осложнений и низком риске кровотечения.

В табл. 2 перечислены состояния с высоким и умеренным дополнительным риском развития ишемических осложнений, в табл. 3 – состояния с высоким риском кровотечения.

Выбор второго антитромботического препарата при стабильной ИБС и синусовом ритме

В качестве второго антитромботического препарата может быть выбран один из ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ или селективный ингибитор фактора Ха

Таблица 4. Результаты РКИ двухкомпонентной терапии АСК и ингибитором рецепторов P2Y₁₂ по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с хронической ИБС и синусовым ритмом

Второй анти-тромботический препарат – ингибитор рецепторов P2Y ₁₂	Исследование	Основные результаты
Тикагрелор**	PEGASUS-TIMI 54 [27]	Снижение числа случаев конечной точки*: 7,85% против 9,04% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p=0,008)
		Снижение числа случаев ИМ: 4,40% против 5,25% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,69 до 0,95; p=0,01)
		Отсутствие различий по смертности от ССЗ: 2,94% против 3,39% (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,71 до 1,06)
		Отсутствие различий в общей смертности: 5,15% против 5,16% (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,86 до 1,16; p=0,99);
		Повышение частоты больших кровотечений (TIMI) [28]: 2,6% против 1,06% (ОР 2,69 при 95% ДИ от 1,96 до 3,70; p<0,001)
Клопидогрел или прасугрел	DAPT [29, 30]	Уменьшение числа случаев конечной точки* только среди лиц с ИМ в анамнезе: 3,9% против 6,8% (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,42 до 0,76; p<0,001)
		Уменьшение числа случаев ИМ: 2,1% против 4,1% (ОР 0,47 при 95% ДИ от 0,37 до 0,61; p<0,001)
		Отсутствие различий по смертности от ССЗ: 0,9% против 1,0%, ОР 1,36 при 95% ДИ от 1,00 до 1,85; p=0,05)
		Отсутствие различий по общей смертности среди лиц с ИМ в анамнезе и повышение смертности среди лиц без ИМ в анамнезе: 2,1% против 1,5% (ОР 1,43 при 95% ДИ от 1,02 до 2,00; p=0,04)
		Повышение частоты умеренных/тяжелых кровотечений (GUSTO) [31]: 1,9% против 0,8% (ОР 2,38 при 95% ДИ от 1,27 до 4,43; p=0,005)

* – суммарная частота смерти, развития ИМ или инсульта; ** – представлены результаты групп пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг против плацебо. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

ривароксабан в низкой дозе (другие антикоагулянты по этим показаниям в рекомендациях не упоминаются). В табл. 4 приведены результаты важнейших исследований по оценке двухкомпонентной терапии АСК и ингибитором рецепторов P2Y₁₂ (двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия – ДАТТ) по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с хронической ИБС. В обоих исследованиях удалось показать уменьшение частоты развития стандартной кумулятивной сердечно-сосудистой конечной точки (смерть, ИМ или инсульт), причем в исследовании DAPT – только среди участников с ИМ в анамнезе, а также снижение частоты развития нефатального ИМ. Тем не менее ДАТТ по сравнению с АСК не снижала общую смертность (в исследова-

нии DAPT даже повышала ее у лиц без ИМ в анамнезе) и сопровождалась увеличением частоты больших кровотечений.

В РКИ COMPASS [32] были включены 27 395 пациентов с ИБС (91%) или ЗПА (27%), а также их комбинацией. Пациенты с ИБС могли быть включены в следующих случаях:

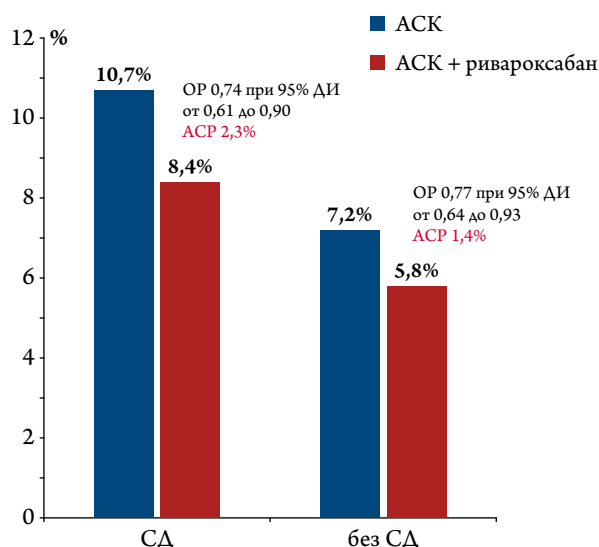
- 1) были старше 65 лет или
- 2) имели доказанное поражение ≥ 2 сосудистых бассейнов, или
- 3) имели ≥ 2 дополнительных факторов риска – статус курильщика, СД, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт ≥ 1 мес назад.

Таблица 5. Основные результаты исследования COMPASS*

Параметр, %	Ривароксабан + АСК	АСК	ОР (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка**	4,1	5,4	0,76 (от 0,66 до 0,86)	<0,001
Нефатальный ИМ	1,9	2,2	0,86 (от 0,70 до 1,05)	0,14
Смерть от ССЗ	1,7	2,2	0,78 (от 0,64 до 0,96)	0,02
Смерть от всех причин	3,4	4,1	0,82 (от 0,71 до 0,96)	0,01
Большие кровотечения (модифицированные критерии ISTH [28])***	3,1	1,9	1,70 (от 1,40 до 2,05)	<0,001

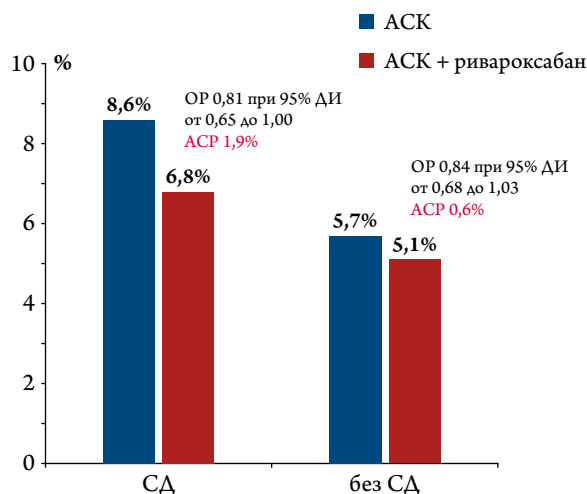
* – приводятся только результаты сравнения монотерапии АСК и двухкомпонентной терапии АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. В группе монотерапии ривароксабаном результаты были хуже, чем в группе двухкомпонентной терапии; ** – суммарная частота смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта; *** – критерии ISTH были расширены для применения в исследовании: учитывались и кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью без оставления пациента на ночь. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

Рисунок 1. Суммарная частота смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта в группах АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК у лиц с СД и без СД через 3 года



АСР – абсолютное снижение риска; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет.

Рисунок 2. Частота смерти от всех причин в группах АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки против АСК у лиц с СД и без СД через 3 года



АСР – абсолютное снижение риска; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет.

Высокий риск кровотечения являлся важнейшим критерием исключения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в следующие группы:

- 1) ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день + АСК 100 мг 1 раз в день;
- 2) ривароксабан 5 мг 2 раза в день;
- 3) АСК 100 мг 1 раз в день.

По окончании наблюдения (в среднем 23 мес) были получены основные результаты, представленные в табл. 5.

Таким образом, добавление ривароксабана к монотерапии АСК обеспечивало снижение частоты стандартной суммарной конечной точки, а также, в отличие от ингибитора P2Y₁₂ – сердечно-сосудистой и общей смертности. Как и в случае ДАТТ, отмечено увеличение числа больших кровотечений, хотя в исследовании COMPASS критерии больших кровотечений по сравнению с критериями в РКИ с ДАТТ были более мягкими. С учетом этих данных выбор ривароксабана в качестве второго антитромботического препарата представляется более предпочтительным, чем назначение ДАТТ.

Результаты терапии ривароксабаном + АСК против монотерапии АСК у лиц с СД: анализ в подгруппах исследования COMPASS

СД, при котором требуется медикаментозное лечение, – наиболее распространенное из состояний, сопутствующих ИБС, при которых, согласно предложенным в 2019 г. критериям ЕОК, должна рассматриваться ДАТТ. Так, по данным крупных исследований [8, 33–

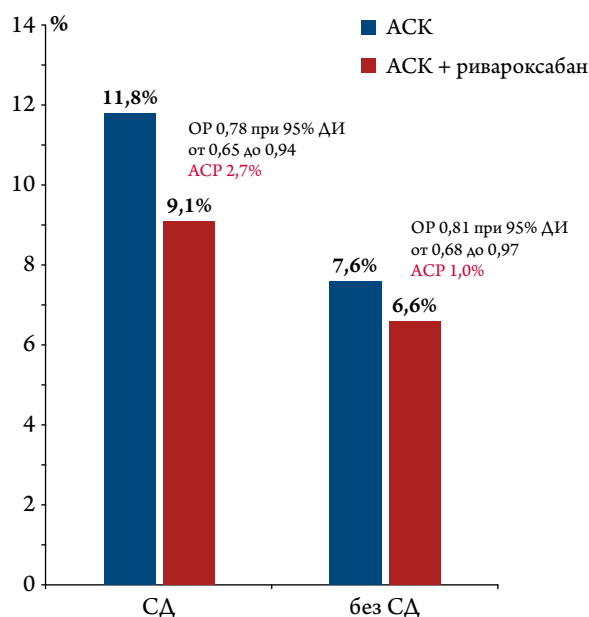
35], в типичных выборках пациентов со стабильной ИБС СД выявляли у 41,8%, ЗПА (снижение лодыжечно-плечевого индекса) – у 26%, анамнез ИМ – у 19,2%, ХБП – у 24,8%.

В связи с этим особый интерес представляют результаты анализа терапии в подгруппах, применявшейся в исследовании COMPASS, у лиц с СД. На рис. 1 и 2 приводятся основные результаты сравнения режимов АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК у участников исследования COMPASS с СД и без СД [36].

Из графиков видно, что при сравнении важнейших исходов: стандартной суммарной сердечно-сосудистой конечной точки, а также смерти от всех причин были выявлены общие закономерности. У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ДАТТ сопровождалась примерно равным снижением относительного риска. В то же время ДАТТ давала значительно более выраженное абсолютное снижение риска у лиц с СД, чем у лиц без СД, в том числе в 3 раза большее снижение смертности от всех причин. Такой результат представляется закономерным с учетом повышенного исходного риска развития осложнений при сочетании ИБС и СД.

При отдельном подсчете частоты больших кровотечений она составила у пациентов без СД в группе АСК + ривароксабан 4,4% против 3,2% в группе АСК (ОР 1,69 при 95% ДИ от 1,33 до 2,15; $p < 0,0001$); у пациентов с СД, соответственно 4,5% против 3,4% (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,25 до 2,31; $p = 0,0006$). Таким образом, у пациентов с СД и без СД наблюдалось практически одинаковое от-

Рисунок 3. Суммарная частота смерти, развития инфаркта миокарда, инсульта, фатального кровотечения или клинически проявляющегося кровотечения в жизненно важный орган в группах АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки против АСК у лиц с СД и без СД через 3 года



АСР – абсолютное снижение риска; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет.

носительное и абсолютное увеличение числа больших кровотечений в группе ДАТТ.

На рис. 3 представлены результаты анализа заранее сформулированной комбинированной конечной точки, включающей ишемические осложнения и тяжелые кровотечения у лиц с СД и без СД (суммарный клинический эффект).

Из графика следует, что на фоне ДАТТ снижение частоты развития комбинированной конечной точки, включа-

ющей ишемические осложнения и тяжелые кровотечения, у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД было приблизительно в 3 раза большим в абсолютных цифрах.

Заключение

В последние годы в рекомендации ведущих кардиологических сообществ введена дополнительная стратификация риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, которая позволяет выделить лиц с повышенным (экстремальным) риском. Даже после назначения стандартной терапии резидуальный риск у этих лиц остается высоким. Его основные компоненты – липидный, воспалительный и тромботический. Для коррекции тромботического компонента резидуального риска у пациентов с ишемической болезнью сердца оптимальной является комбинированная продленная терапия ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном в низкой дозе. У лиц с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом применение указанной схемы антитромботической терапии давало суммарный клинический эффект, который был в 3 раза более выражен, чем у лиц с ишемической болезнью сердца без сахарного диабета. Поскольку сахарный диабет – наиболее распространенное состояние, определяющее повышенный риск при ишемической болезни сердца, пациенты с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, не имеющие высокого риска кровотечений, являются оптимальными кандидатами для применения схемы лечения ацетилсалициловая кислота + ривароксабан с целью снижения резидуального тромботического риска.

Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер», PP-XAR-RU-0648-1.

Статья поступила 20.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine Practice. 2017;23(Supplement 2):1–87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL
- Expert Committee, Sergienko I.V., Shestakova M.V., Boitsov S.A., Ametov A.S., Antsiferov M.B. et al. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. Consensus council of experts. Pharmateca. 2019;26(4):138–43. [Russian: Совет экспертов, Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Фарматека. 2019;26(4):138–43]
- Kukharchuk V.V. On the extreme risk of cardiovascular diseases. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2018;4(33):5–7. [Russian: Кухарчук В.В. Об экстремальном риске сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемия. 2018;4(33):5–7]
- Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P et al. Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(23):2886–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.052
- Rallidis LS, Kiouri E, Katsimardos A, Kotakos C. Extreme-risk category: High prevalence among stable coronary patients and an emerging widening treatment gap in achieving LDL-cholesterol less than 55 mg/dL. Atherosclerosis. 2018;275:262–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.821
- Wójcik C. Emerging lipid lowering agents targeting LDL cholesterol. Postgraduate Medicine. 2020;132(5):433–40. DOI: 10.1080/00325481.2020.1751422
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2020;382(15):1395–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922
- Bershteyn L.L., Zbyshevskaya E.V., Katamadze N.O., Kuzmina-Krutetskaya A.M., Volkov A.V., Andreeva A.E. et al. ISCHEMIA –

- the Largest Ever Randomized Study in Stable Coronary Artery Disease. Baseline Characteristics of Enrolled Patients in One Russian Site. *Kardiologiia*. 2017;57(10):12–9. [Russian: Берштейн Л.А., Збышевская Е. В., Катамадзе Н. О., Кузьмина-Крутецкая А.М., Волков А.В., Андреева А.Е. и др. ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. *Кардиология*. 2017;57(10):12–9]. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10038
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
11. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolucumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*. 2017;390(10106):1962–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
12. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-Stage Renal Disease Among a Large, Diverse Hypertension Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(6):588–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.065
13. Abdelhafiz AH, Loo BE, Hensey N, Bailey C, Sinclair A. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. *Aging and Disease*. 2012;3(6):454–64. PMID: 23251851
14. Lee A, Morrison B, Isserow S, Heilbron B, Krahn AD. The Impact of Excessive endurance exercise on the heart. *British Columbia Medical Journal*. 2016;58(4):203–9. [Av. at: <https://bcmj.org/articles/impact-excessive-endurance-exercise-heart>]
15. Arnold LW, Wang Z. The HbA1c and All-Cause Mortality Relationship in Patients with Type 2 Diabetes is J-Shaped: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Review of Diabetic Studies*. 2014;11(2):138–52. DOI: 10.1900/RDS.2014.11.138
16. Arida A, Protogerou A, Kitas G, Sfikakis P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890
17. Sun H-H, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(15):1623–31. DOI: 10.1177/2047487318792952
18. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*. 2019;25(12):1822–32. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0
19. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0128889. DOI: 10.1371/journal.pone.0128889
20. 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
21. Munkhaugen J, Otterstad JE, Dammen T, Gjertsen E, Moum T, Husebye E et al. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(9):923–31. DOI: 10.1177/2047487318768940
22. Sehested TSG, Bjerre J, Ku S, Chang A, Jahansouz A, Owens DK et al. Cost-effectiveness of Canakinumab for Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. *JAMA Cardiology*. 2019;4(2):128–35. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4566
23. Imazio M, Andreis A, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020;106(20):1555–60. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317108
24. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
25. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
28. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
29. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2211–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.003
30. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
31. GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(10):673–82. DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
33. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
34. Liu H, Yu J, Chen F, Li J, Hu D. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China. *Heart and Vessels*. 2007;22(4):223–8. DOI: 10.1007/s00380-006-0964-7
35. Kownator S, Cambou J-P, Cacoub P, Léger P, Luizy F, Herrmann M-A et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: Data in primary care from the IPSILON study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2009;102(8–9):625–31. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.05.004
36. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448

Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Бланкова З. Н., Борисов А. А., Агеев Ф. Т.

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

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Клиническое и гемодинамическое ухудшение при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) во многом связано с прогрессией диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Ключевую роль в нормальном поддержании диастолической функции играет высокий уровень активности внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанил-монофосфат–протеинкиназа G, активность которой при СНсФВ существенно снижена. Повысить активность этой оси можно путем увеличения биодоступности натрийуретических пептидов (НУП) с помощью блокады фермента нейтральной эндопептидазы (неприлизина), ответственной за разрушение НУП. В обзоре представлены имеющиеся экспериментальные и клинические данные по применению ингибиторов неприлизина при СНсФВ, рассмотрены перспективы этого способа лечения.

Ключевые слова	Натрийуретический пептид; неприлизин; сакубитрил; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
Для цитирования	Ovchinnikov A. G., Gvozdeva A. D., Blankova Z. N., Borisov A. A., Ageev F. T. The Role of Neprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):117–127. [Russian: Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Бланкова З. Н., Борисов А. А., Агеев Ф. Т. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):117–127].
Автор для переписки	Гвоздева Анна Дмитриевна. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Современная парадигма «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса – хроническое микрососудистое воспаление миокарда»

У 50% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеется сохраненная фракция выброса (СНсФВ) [1]. Распространенность СНсФВ по отношению к другому фенотипу СН – с низкой фракцией выброса (СНнФВ) – ежегодно увеличивается на 1% [2, 3]. СНсФВ – это не менее тяжелое заболевание, чем СНнФВ: согласно обсервационным исследованиям, каждый второй больной с СНсФВ повторно попадает в больницу в течение первого полугодия после выписки [3, 4], а годовичная смертность среди больных с СНсФВ, выписавшихся из стационара после госпитализации, связанной с декомпенсацией гемодинамики, достигает 30% [5].

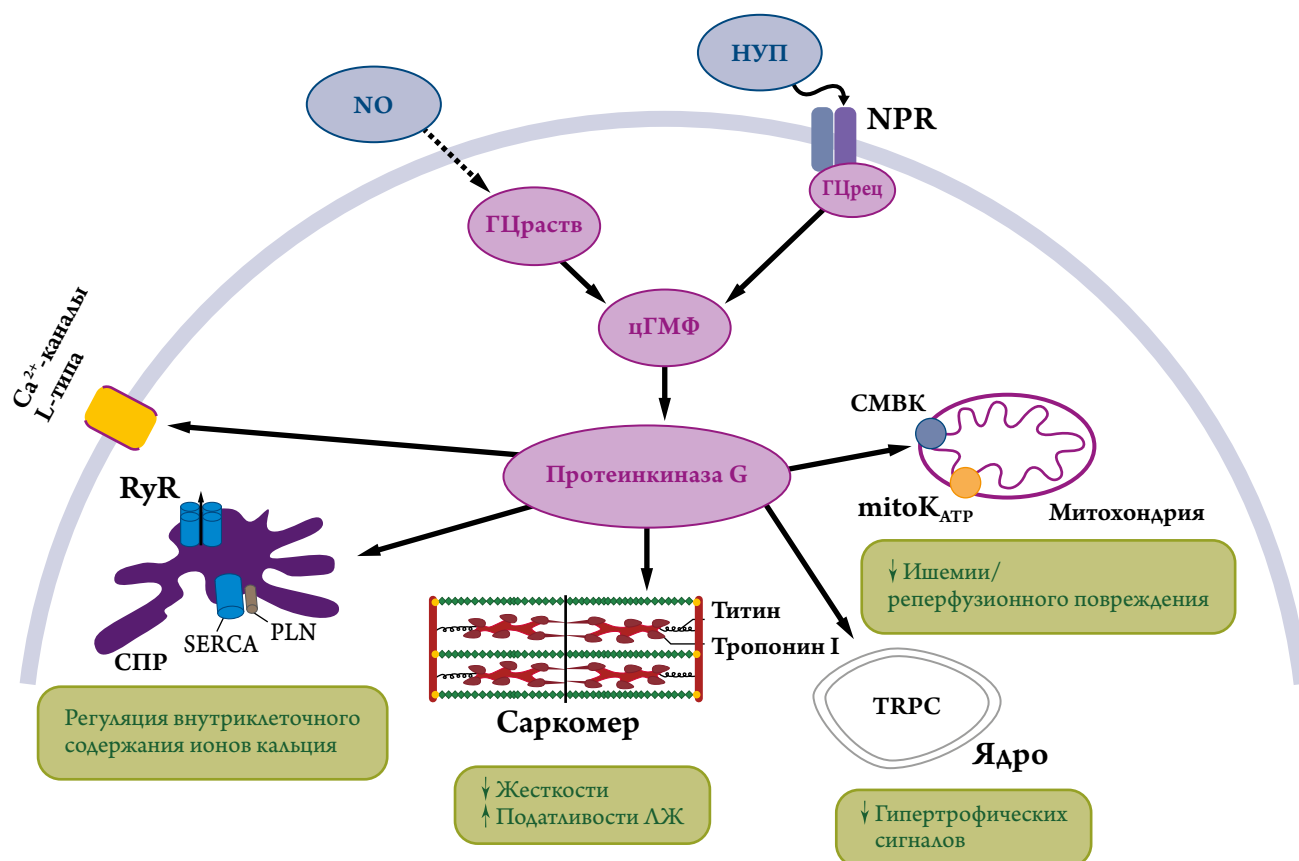
Несмотря на большую роль СНсФВ, до сих пор отсутствуют эффективные средства лечения этого заболевания. Все классы препаратов, улучшающие прогноз при СНнФВ, оказались недостаточно эффективными при СНсФВ, что, по всей видимости, связано с различием в механизмах развития этих двух основных фенотипов СН. В основе СНнФВ лежит гибель кардиомиоцитов; при СНсФВ основными патофизиологическими изменениями являются замедление расслабления и снижение податливости левого желудочка (ЛЖ), при которых ключевую роль играет микрососудистое воспаление миокарда [6]. В настоящее время данная «воспалительная» концепция поддерживается большинством экспертов и подтверждена целым рядом клинических доказательств.

Считается, что при СНсФВ такие сопутствующие заболевания, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия [7, 8] наряду с пожилым возрастом индуцируют в организме провоспалительный статус, который «запускает» системную дисфункцию эндотелия, в том числе коронарного микроциркуляторного русла [9]. Под действием провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках в большом количестве накапливаются активные формы кислорода, что приводит к субстратному разобщению эндотелиальной синтазы оксида азота, уменьшается его выработка и поступление в близлежащие кардиомиоциты.

Ключевая роль внутриклеточной оси циклический гуанилмонофосфат–протеинкиназа G в поддержании нормальной диастолической функции

Оксид азота (NO) легко проникает через мембрану кардиомиоцитов и активирует в цитоплазме растворимую гуанилатциклазу (ГЦ_{раств}) с последующим образованием вторичного внутриклеточного мессенджера циклического гуанилмонофосфата (цГМФ). С помощью цГМФ поддерживается высокая активность протеинкиназы G (PKG) – фермента, играющего ключевую роль в нормальном функционировании миокарда в диастолу и ряде других физиологических процессов (рис. 1). В условиях нехватки NO в кардиомиоцитах уменьшается образование цГМФ и снижается активность PKG.

Рисунок 1. Роль внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанилмонофосфат (цГМФ)–протеинкиназа G в поддержании нормальной диастолической функции



Протеинкиназа G способствует нормальному активному расслаблению миокарда путем фосфорилирования титина, тропонина I, фосфоламбана и блокирования внутриклеточных ростовых сигналов. Протеинкиназа G также оказывает защитное действие через воздействие на молекулы SERCA и калиевые каналы митохондрий (mitoKATP, SMVK). Повысить активность оси цГМФ–протеинкиназа G можно двумя способами: 1) через увеличение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками коронарного микроциркуляторного русла; 2) через повышение биодоступности натрийуретических пептидов. Выработка обеих субстанций существенно снижена при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. ГЦраств – растворимая гуанилатциклаза; ГЦрец – рецепторная гуанилатциклаза; НУП – натрийуретические пептиды; СПР – саркоплазматический ретикулум; Ca^{2+} – ионы кальция; SMVK – кальций-чувствительные калиевые каналы кардиомиоцитов; mitoKATP – АТФ-чувствительные калиевые каналы митохондрий; NO – оксид азота; PLN – фосфоламбан; SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикула.

PKG экспрессируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и фибробластах. В экспериментальных исследованиях введение PKG подавляло активность ключевого цитокина фиброза – трансформирующего ростового фактора-бета (TGF- β) и предотвращало превращение фибробластов в активные миофибробласты в сердце и других тканях [10]. В норме PKG блокирует внутриклеточные ростовые сигналы, и устранение этого тормозящего влияния вызывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов [11]; введение же цГМФ через активацию PKG подавляло транскрипцию зародышевых прогипертрофических генов [12, 13].

PKG участвует во внутриклеточном круговороте ионов кальция и способствует нормальному активному расслаблению. В норме высокая растяжимость миокарда поддерживается путем фосфорилирования пружинных элементов молекул титина, что достигается за счет высокой активности PKG и ряда других протеиназ [14]. В ус-

ловиях низкой активности PKG молекулы титина находятся в «недофосфорилированном» состоянии, что приводит к росту остаточного напряжения кардиомиоцитов (F_{passive}) и, соответственно, более крутому подъему давления наполнения ЛЖ [11, 15]. Показано, что при СНсФВ степень «недофосфорилирования» титина выражена в большей степени, чем при СНнФВ [16].

При низкой активности PKG нарушается фосфорилирование и других белков, участвующих в процессах активного расслабления – фосфоламбана, регулирующего функцию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула (молекул SERCA, из-за чего снижается скорость выведения ионов кальция из цитозоля), и тропонина I, регулирующего скорость размыкания поперечных мостиков между актином и миозином (в результате чего замедляется размыкание этих мостиков и, соответственно, растяжение саркомеров в диастолу). При биопсии в миокарде больных с СНсФВ внутриклеточная концентрация цГМФ и уро-

вень активности PKG были существенно ниже, а F_{passive} существенно выше, чем у больных с СНнФВ [17].

Имеются многочисленные экспериментальные доказательства того, что активация PKG способствует улучшению расслабления и повышению податливости ЛЖ [17–19] и уменьшению фиброза миокарда [20, 21]. Свое защитное действие PKG может оказывать, воздействуя на молекулы SERCA, а также через активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов митохондрий (mitoKATP) и кальцийчувствительных калиевых каналов кардиомиоцитов (CMBK) [22, 23].

Натрийуретические пептиды – альтернативный механизм активации внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанилмонофосфат–протеинкиназа G

Помимо NO существует еще один механизм активации внутриклеточной сигнальной оси цГМФ–PKG – через натрийуретические пептиды (НУП) (см. рис. 1). Семейство НУП включает 3 пептида: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-пептид (CNP). Мозговой пептид вырабатывается преимущественно в желудочках сердца, предсердный – в предсердиях, С-пептид – в эндотелии сосудов.

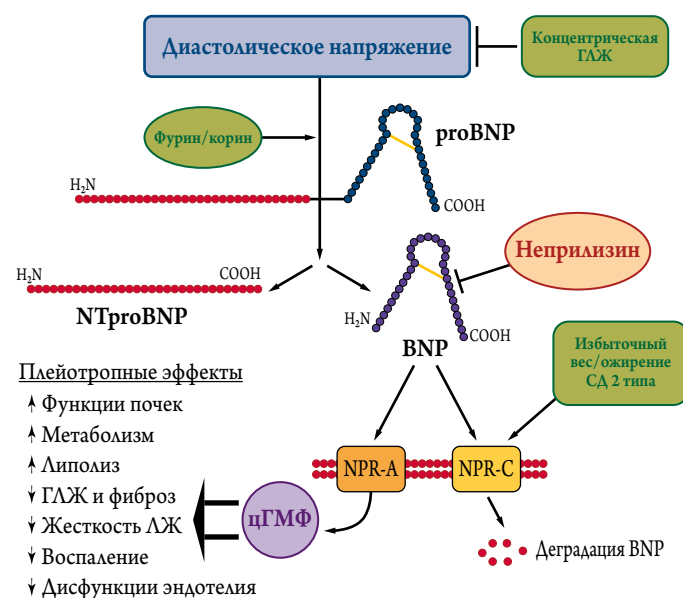
Биологические эффекты НУП обусловлены их взаимодействием с рецепторами типов А и В. Прикрепляясь к этим рецепторам, НУП активируют рецепторную (корпускулярную) гуанилатциклазу ($\text{ГЦ}_{\text{рец}}$), представляющую собой внутриклеточный каталитический домен этих рецепторов, поэтому эти рецепторы обычно обозначают как pGC-рецепторы (pGC – particulate guanylyl cyclase, корпускулярная гуанилатциклаза). ANP и BNP действуют через рецепторы типа А (или pGC-А-рецепторы), CNP – через рецепторы типа В (или pGC-В-рецепторы). Под действием $\text{ГЦ}_{\text{рец}}$ образуется вторичный внутриклеточный мессенджер цГМФ, который затем активирует PKG (см. рис. 1).

Основным стимулом к синтезу предсердного и мозгового НУП является механическое растяжение кардиомиоцитов [24]. В норме НУП поступают в кровь в малых количествах, однако при гемодинамической перегрузке сердца содержание пептидов в крови возрастает [25]. Синтезированный de novo ANP не сразу поступает в кровоток, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах в виде предшественника предсердного пептида (proANP). При растяжении предсердий, например, во время пароксизма наджелудочковой тахикардии, концентрация ANP резко возрастает за счет поступления в кровоток этих ранее запасенных молекул [26]. При этом выделяющийся наружу proANP расщепляется с помощью фермента корина – специальной миокардиальной трансмембранной протеазы – на С- и N-концевые фрагменты [27].

В отличие от предсердного пептида мозговой пептид не запасается внутри клеток, а сразу поступает в кровоток. При переходе в кровоток proBNP расщепляется на биологически активный С-концевой фрагмент (собственно BNP), состоящий из 32 аминокислотных остатков, и биологически неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP), состоящий из 76 аминокислотных остатков (рис. 2). В процессинге предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP) помимо корина участвует фермент фурин – протеаза аппарата Гольджи. Поскольку расщепление одной молекулы прогормона proBNP приводит к образованию одной молекулы BNP и одной молекулы NT-proBNP, о синтезе мозгового пептида можно судить по содержанию как BNP, так и NT-proBNP [28].

НУП относятся к сосудорасширяющим нейрогормональным системам: они выделяются в ответ на повышение напряжения в стенке сердца и вызывают расширение сосудов и усиление диуреза. Последнее достигается за счет уменьшения реабсорбции натрия в собирательных тру-

Рисунок 2. Метаболизм мозгового натрийуретического пептида (BNP) и причины снижения его биодоступности



BNP секретируются в виде прогормона (proBNP) и при переходе в кровоток подвергаются процессингу с помощью ферментов фурина и корина с образованием биологически активного С-концевого фрагмента (BNP) и биологически неактивного N-концевого фрагмента (NT-proBNP). BNP через рецепторы А-типа (NPR-A-рецепторы) увеличивает внутриклеточное содержание циклического гуанилмонофосфата (цГМФ), что приводит к многочисленным положительным плейотропным эффектам. При СН эффекты BNP ослабевают, что связано с нарушением его процессинга и ускорением его элиминации через расщепление ферментом неприлизином и связывание с рецепторами типа С (NPR-C-рецепторами), плотность которых увеличивается при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Выработка BNP также снижается при концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) за счет нормализации диастолического напряжения на стенку ЛЖ.

бочках и увеличения скорости клубочковой фильтрации (через расширение приносящей артериолы) [29]. Кроме того, НУП ослабляют почечные эффекты антидиуретического гормона и ангиотензина II и уменьшают выделение ренина и альдостерона [30]. НУП может уменьшать активность симпатической нервной системы [31].

Помимо этого НУП оказывают ряд дополнительных эффектов: ускоряют процессы расслабления миокарда, уменьшают пролиферативный ответ на повреждение сердца и сосудов, препятствуют отложению соединительной ткани в миокарде, поддерживают целостность эндотелиального барьера, участвуют в ангиогенезе и, что очень важно, оказывают противовоспалительное действие (рис.2) [32, 33]. В эксперименте ANP подавлял синтез коллагена в фибробластах и продукцию некоторых провоспалительных цитокинов [10, 34], а BNP – пролиферацию клеток под действием TGF- β и уменьшал синтез белков внеклеточного матрикса коллагена I типа и фибронектина [34]. У мышей с генным дефицитом ANP отмечалось развитие артериальной гипертензии, гипертрофии и фиброза миокарда, расширение полости ЛЖ [35]. У мышей с генным дефицитом BNP артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) отсутствовали, однако также отмечался фиброз миокарда с повышением жесткости ЛЖ и снижением его сократимости [36]. Нарушение синтеза рецепторов рGC-A сопровождалось развитием артериальной гипертензии и ГЛЖ, повышенной экспрессией генов TGF- β и коллагена I типа [34].

В сердечно-сосудистой системе CNP высоко экспрессируется в сосудистой эндотелии, но в малых количествах может вырабатываться и миокардом. Дефект образования CNP приводит к дисфункции эндотелия, артериальной гипертензии, атеросклерозу и склонности к образованию аневризм аорты [37], а нарушенная способность CNP активировать рецепторы рGC-B вызывает артериальную гипертензию, тахикардию и систолическую дисфункцию [38]. Поскольку при СН повышаются как уровень CNP (правда, не в такой степени, как ANP и BNP) [39], так и экспрессия рецепторов рGC-B, CNP может оказывать кардиопротективное действие. В частности, CNP может участвовать в регуляции тонуса сосудов и сократимости кардиомиоцитов, оказывать антифибротический, антигипертрофический и противовоспалительный эффекты [40].

Снижение биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности, или натрийуретический парадокс

СН на развернутых стадиях заболевания характеризуется выраженной задержкой натрия и воды в организме, сужением системных и почечных сосудов и ухудшением структуры и функции сердца, чему в немалой степени способствует хроническая активация симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем. Повы-

шение уровня НУП при СН принято рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на сдерживание негативного влияния этих сосудосуживающих нейrogормонов. Действительно, НУП могут оказывать ряд положительных эффектов на ранних стадиях СН, однако со временем эти эффекты ослабевают, поскольку организм перестает реагировать на НУП, и, несмотря на высокий уровень НУП в крови, натрий и вода задерживаются в организме все больше, а дисфункция ЛЖ неуклонно нарастает.

Данный феномен снижения восприимчивости организма к действию НУП получил название натрийуретического парадокса. Хорошо известно, что чем выше уровень НУП, тем хуже прогноз у больного; при этом BNP и NT-proBNP давно используют для диагностики и стратификации риска развития СН, а по степени снижения уровня мозгового пептида делают вывод об эффективности терапии [41, 42]. В основе натрийуретического парадокса лежат постепенное снижение плотности и уменьшение восприимчивости рецепторов к НУП по мере прогрессирования СН, что связывают с преобладанием в кровотоке незрелых форм НУП, неспособных активировать эти рецепторы в должной мере. Появление в кровотоке незрелых форм НУП, по-видимому, связано с нарушением процессинга пептидов – «доведения» их до зрелого, биологически активного состояния. Т. Ichiki и соавт. [43] показали, что у собак с СН уровень экспрессии корина (фермента, участвующего в процессинге НУП) был значительно снижен как на генном, так и на белковом уровне. В эксперименте R. Tripathi и соавт. [44] экспрессия гена корина в миокарде мышей с кардиомиопатией была снижена уже на ранних стадиях СН, в то время как повышение экспрессии ANP и BNP отмечалось лишь на конечных стадиях. У больных с СН уровень корина в плазме был значительно снижен [45, 46], что ассоциировалось с повышением уровня предшественника ANP в плазме [46]. Таким образом, нарушение расщепления предшественников НУП вследствие уменьшения активности корина и других ферментов, участвующих в процессинге НУП, может способствовать снижению биодоступности НУП и прогрессированию СН. X. Zhou и соавт. [47] показали, что низкий уровень корина ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, прогрессированием СН и ухудшением прогноза.

Важно отметить, что с помощью иммуноферментного теста на BNP, используемого в повседневной практике, определяют суммарное содержание молекул мозгового пептида, и тест реагирует не только на зрелую форму пептида (собственно биологически активный BNP), но и на его предшественник (proBNP). При СН в результате неполноценного процессинга proBNP может оказаться основной молекулярной формой BNP, циркулирующей в крови. Однако proBNP не может в полной мере воспроизвести эффекты зрелого BNP. В эксперименте с почеч-

ными клетками человека proBNP по сравнению со зрелым BNP в меньшей степени активировал рецепторы рGC-A и повышал внутриклеточное содержание цГМФ [48].

Наибольшее значение в снижении биодоступности НУП имеет их ускоренная элиминация. НУП из кровотока выводятся посредством двух механизмов: 1) за счет связывания НУП с рецепторами НУП С-типа (рецепторами NPR-C) с последующим эндоцитозом и внутриклеточным протеолизом [49]; 2) за счет расщепления НУП особым ферментом – нейтральной эндопептидазой (рис. 2). При СН отмечается ускорение обоих процессов [50].

Ферментативная деградация НУП происходит в просвете микрососудов под действием трансмембранной нейтральной эндопептидазы II типа, или неприлизина. Неприлизин разрушает все биологически активные НУП [51], а также брадикинин, субстанцию Р, адренормедулин и вазоактивные кишечные пептиды. Неприлизин не разрушает N-концевые фрагменты предшественников НУП, и при проведении клинических испытаний с ингибиторами неприлизина для оценки эффективности терапии следует ориентироваться на NT-proBNP, а не на BNP, уровень которого может повышаться за счет уменьшения его элиминации, даже несмотря на нормализацию давления наполнения ЛЖ и снижение выработки пептида [52]. Установлено, что у больных с СН концентрация растворимой формы неприлизина повышена [53].

Способы повышения биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности

В свое время было высказано предположение, что, если преодолеть проблему низкой биодоступности НУП при СН, это позволит в полной мере воспользоваться ценными эффектами данных пептидов. Вначале для «усиления» эффектов НУП было предложено вводить их в организм извне. В ранних клинических исследованиях была выявлена способность рекомбинантного препарата BNP неситритида оказывать выраженный натрийуретический эффект, а также снижать давление наполнения ЛЖ и повышать сердечный выброс [54, 55]. В испытании NSG были подтверждены положительные гемодинамические эффекты неситритида при острой декомпенсации СН [56]. В нескольких других испытаниях неситритид превосходил нитроглицерин по скорости и степени снижения давления заклинивания легочных капилляров [57, 58]. На основании этих результатов неситритид стали рассматривать как препарат первой линии для лечения больных с острой декомпенсацией СН.

Первые опасения в отношении безопасности неситритида были высказаны в мета-анализе J.D. Sackner-Bernstein и соавт. [59, 60], в ходе которого было выявлено повышение смертности и частоты развития дисфункции

почек при использовании препарата у больных с острой декомпенсацией СН. Эти данные в определенной мере были подтверждены в крупном испытании ASCEND-HF, в котором больному с острой декомпенсацией СН внутривенно вводили неситритид или плацебо на протяжении от 1 до 7 сут [61]. К концу испытания между группами отсутствовали достоверные различия по влиянию на смертность и частоту повреждения почек, при этом стандартные дозы неситритида вызывали симптомную и бессимптомную гипотонию. В настоящее время неситритид не рекомендован для назначения при острой декомпенсации СН в повседневной клинической практике.

Перечисленные недостатки неситритида относятся главным образом к применению препарата в условиях острой декомпенсации гемодинамики, однако мало что известно о длительном применении BNP в условиях хронической СН. В 2012 г. Н. Chen и соавт. [62] доложили результаты одноцентрового исследования, выполненного в клинике Мейо (США), в ходе которого больным с хронической СНнФВ на протяжении 8 нед 2 раза в день подкожно вводили BNP. Введение препарата сопровождалось уменьшением выраженности симптомов и активности ренина плазмы, улучшением структуры и функции ЛЖ (в частности, снижением давления наполнения ЛЖ и объема левого предсердия) и не вызывало дисфункцию почек [62].

Повысить биодоступность НУП при СН можно еще одним способом – путем уменьшения деградации эндогенных НУП. F. Martin и соавт. [63] показали, что прием ингибитора неприлизина кандоксатрила у собак с СН сопровождался увеличением продолжительности фазы компенсации заболевания, а также усиливал почечные эффекты НУП, уменьшал задержку натрия и подавлял активацию альдостерона [63]. Однако помимо НУП неприлизин разрушает и ангиотензины [64], поэтому блокада неприлизина чревата накоплением ангиотензина II, что может привести к ослаблению гемодинамических эффектов НУП. Прием изолированного ингибитора неприлизина кандоксатрила у здоровых добровольцев повышал уровень не только НУП, но и ангиотензина II и эндотелина I [65], а у больных с СН кандоксатрил не давал значимых клинических эффектов [66]. Это послужило стимулом к созданию комбинированных препаратов, способных одновременно повышать биодоступность НУП (за счет блокады неприлизина) и подавлять активность РААС.

Первым комбинированным препаратом, сочетающим в себе свойства ингибитора неприлизина (сакубитрила) и блокатора РААС (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – АПФ), стал препарат омапатрилат, эффекты которого были тщательно изучены в рандомизированных клинических исследованиях при СНнФВ. В этих исследованиях были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании IMPRESS омапатрилат превзошел ингиби-

тор АПФ лизиноприл по влиянию на показатели гемодинамики [67]. В отличие от этого, в испытании OVERTURE не было выявлено различий между омапатрилатом и эналаприлом по влиянию на общую смертность и частоту госпитализаций. В этом же исследовании в группе омапатрилата чаще возникал ангионевротический отек (0,8% по сравнению с 0,5% в группе эналаприла) [68].

Поскольку блокаторы ангиотензиновых рецепторов не подавляют деградацию кининов, риск развития ангионевротического отека при их использовании существенно ниже, чем при использовании ингибиторов АПФ. Поэтому следующим шагом в развитии «неприлизиновой» стратегии стало создание комбинированного препарата, сочетающего в себе свойства ингибитора неприлизина сакубитрила и блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана.

Валсартан + сакубитрил продемонстрировали исключительно высокую клиническую и прогностическую эффективность при СНнФВ. Наиболее весомые доказательства положительного влияния препарата при СНнФВ были получены в крупном испытании PARADIGM-HF, в котором 8442 больных с СНнФВ были рандомизированы в группы приема эналаприла или валсартана + сакубитрила. Исследование было прекращено раньше запланированного срока ввиду значительного преимущества комбинации перед эналаприлом по влиянию на смертность и частоту госпитализаций из-за СН [69]. Хотя в группе приема препарата валсартан + сакубитрил отмечалась тенденция к более частому развитию гипотонии и ангионевротического отека, эти осложнения не привели к серьезным последствиям.

В открытом испытании PROVE-HF были уточнены механизмы, лежащие в основе столь выраженного положительного влияния препарата валсартан + сакубитрил при его применении. В этом испытании применение препарата у 794 больных с СНнФВ в течение года сопровождалось достоверным повышением фракции выброса ЛЖ, уменьшением объема левых камер сердца, снижением давления наполнения ЛЖ и уровня NT-proBNP [70]. Доказаны высокая эффективность и безопасность валсартана + сакубитрила при его применении больными с обострением СН по факту стабилизации их состояния (испытания PIONEER-HF и TRANSITION) [71, 72], а также при лечении больных с гемодинамически значимой функциональной митральной недостаточностью (испытание PRIME) [73].

Причины низкой биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

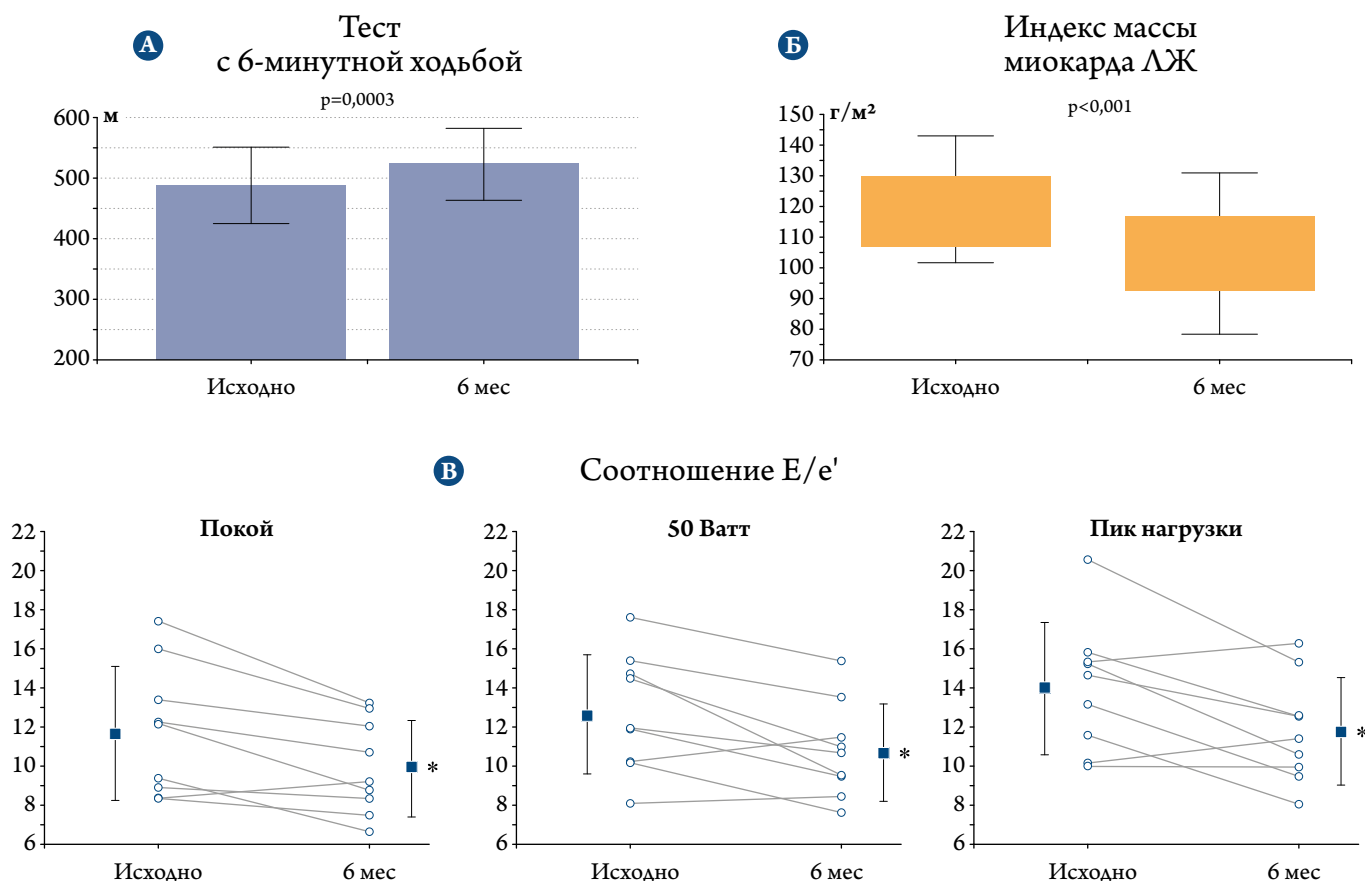
При СНсФВ активность внутриклеточной оси цГМФ–PKG снижается не только из-за малого поступления NO внутрь кардиомиоцитов, но и в результате нарушения вы-

работки миокардом НУП, прежде всего BNP (см. рис. 1). При этом эксперты признают, что повысить активность оси цГМФ–PKG через восстановление биодоступности NO крайне сложно, поскольку пока практически отсутствуют способы восстановления функции эндотелиальных клеток коронарного микроциркуляторного русла (пожалуй, за исключением статинов) [6, 74]. Гораздо проще и быстрее можно повысить активность оси цГМФ–PKG путем повышения биодоступности НУП с помощью ингибиторов неприлизина.

С патофизиологической точки зрения, валсартан + сакубитрил при СНсФВ оправдан чуть ли не в большей степени, чем при СНнФВ. Дело в том, что при СНсФВ в силу ряда причин биодоступность НУП исключительно низкая, из-за чего многие эксперты называют этот фенотип СН не иначе как синдромом «дефицита НУП», при котором пептиды синтезируются в небольшом количестве и быстро разрушаются, не успевая оказать клинически значимого эффекта [6]. Помимо общих причин уменьшения восприимчивости организма к действию НУП, указанных в разделе «Снижение биодоступности натрийуретических пептидов», при СНсФВ имеются собственные причины, свойственные именно этому фенотипу СН. Как отмечено ранее, основным пусковым механизмом выделения BNP является избыточное растяжение миокарда, что обычно выражается в виде повышения диастолического напряжения на стенке ЛЖ. Однако многие больные с СНсФВ имеют концентрическую гипертрофию ЛЖ, при которой влияние давления наполнения на диастолическое напряжение нивелируется утолщенными стенками и небольшим размером полости. Поэтому диастолическое напряжение (а значит, и уровень мозгового пептида) у таких больных может быть нормальным, несмотря на повышенное давление наполнения (рис. 2) [75]. Именно этим объясняется более низкое содержание мозгового НУП у больных с СНсФВ по сравнению с таковым у пациентов с СНнФВ. Неслучайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень мозгового НУП больше не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев [76].

Большую роль в снижении биодоступности мозгового НУП играют также ожирение и резистентность к инсулину [77]. При этих состояниях увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока НУП (см. рис. 2). Низкая биодоступность НУП при СНсФВ может быть обусловлена и высоким содержанием в миокарде фосфодиэстеразы-9 – фермента, ответственного за разрушение молекул цГМФ, образованных через ГЦ_{рец} [78]. В эксперименте с перегрузкой давлением у мышей подавление активности фосфодиэстеразы-9 с помощью генетиче-

Рисунок 3. Влияние валсартан + сакубитрил на переносимость нагрузки и структурно-функциональное состояние левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертрофией левого желудочка



Прием препарата в течение 6 мес сопровождался достоверным увеличением расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (А), уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка (Б) и снижением давления его наполнения (доплеровского соотношения E/e'), причем как в покое, так и на всех ступенях нагрузочного диастолического стресс-теста (В). СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ских и фармакологических манипуляций сопровождалось уменьшением выраженности гипертрофии и фиброза миокарда [78].

Данные экспериментальных исследований подтверждают наличие у препарата валсартан + сакубитрил антифибротических свойств. Так, в мышинной модели с перегрузкой давлением эта комбинация уменьшала общее количество миокардиальных фибробластов и препятствовала трансформации фибробластов в активные миофибробласты, ответственные за выработку коллагена [19]. У мышей с сахарным диабетом и реперфузионным повреждением ЛЖ валсартан + сакубитрил снижал экспрессию TGF- β , что сопровождалось уменьшением фиброза и гипертрофии миокарда и улучшением сократимости ЛЖ [79].

У препарата валсартан + сакубитрил обнаружены противовоспалительные свойства, что особенно важно при СНсФВ с учетом той роли, которую хроническое воспаление миокарда играет в патогенезе данного состояния [80]. Так, у мышей с дефицитом апополипротеина Е и атеросклерозом сонных артерий введение этой ком-

бинации замедляло рост атеросклеротических бляшек. Это сопровождалось более выраженным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-8, моноцитарного хемотаксического белка-1) по сравнению с изолированным введением валсартана [81].

В исследовании PARAMOUNT (многоцентровое пилотное) с участием 301 больного с СНсФВ и повышенным уровнем NT-proBNP прием комбинированного препарата валсартан + сакубитрил по сравнению с валсартаном в течение 36 мес сопровождался более выраженным снижением уровня NT-proBNP в крови и уменьшением объема левого предсердия [52]. С учетом положительного результата этого исследования было организовано и проведено крупное многоцентровое международное испытание III фазы PARAGON-HF по оценке влияния валсартана + сакубитрила на заболеваемость и смертность при СНсФВ. В этом испытании приняли участие 4822 пациента с СНсФВ и повышенным уровнем НУП, которые были рандомизированы в группы приема валсартана или препарата валсартан + сакуби-

трил. Комбинированная терапия не привела к достоверному снижению комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу СН (снижение составило 13% по сравнению с группой валсартана; $p=0,06$), хотя были отмечены достоверное уменьшение количества госпитализаций и улучшение качества жизни [82]. В ходе анализа в подгруппах была выявлена неоднородность эффектов комбинированной терапии с возможным преимуществом данной терапии у больных с более низкой ФВ и у женщин [83, 84].

В испытание PARAGON-HF были включены больные с высоким уровнем NT-proBNP, что свидетельствовало о наличии у участников испытания развернутых стадий заболевания, при которых по факту высокого уровня пептида в крови исключена максимальная выраженность синдрома «дефицита НУП». Вероятно, идеальными кандидатами для терапии препаратом валсартан + сакубитрил являются больные с СНсФВ и выраженной гипертрофией ЛЖ, приводящей к максимально выраженному синдрому «дефицита НУП» [85]. В настоящее время в НМИЦ кардиологии проводится рандомизированное клиническое испытание по оценке клинических и гемодинамических эффектов препарата валсартан + сакубитрил в сравнении с валсартаном у больных с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ (индексом массы миокарда ЛЖ ≥ 109 г/м² у женщин и ≥ 132 г/м² у мужчин; номер регистрации на ClinicalTrials.gov NCT03928158). Согласно предварительным результатам этого испытания, 6-месячный прием препарата сопровождался улучшением переносимости нагрузки, реверсией ГЛЖ и снижением давления наполнения ЛЖ (рис. 3).

Заключение

Натрийуретические пептиды оказывают многочисленные положительные эффекты, которыми больные с сердечной недостаточностью, к сожалению, не могут воспользоваться в полной мере из-за нарушения восприимчивости их организма к действию натрийуретических пептидов. В связи с этим высокий уровень этих пептидов скорее является зловещим признаком, чем свидетельствует о способности организма справляться с последствиями сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса биодоступность натрийуретических пептидов особенно низкая, что приводит к снижению активности внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанилмонофосфат–протеинкиназа G, играющей важнейшую роль в нормальном функционировании миокарда в диастолу.

Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных и ранних клинических испытаний по при-

менению препарата валсартан + сакубитрил при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, в крупном испытании PARAGON-HF данная комбинация оказалась недостаточно эффективной по влиянию на прогноз заболевания. Вместе с тем большинство больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса – это люди пожилого и старческого возраста, и ожидаемая продолжительность жизни у них в силу возраста невелика, поэтому многие эксперты в области сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса считают, что основные усилия у таких больных должны быть направлены в первую очередь на поддержание приемлемого качества жизни. В связи с этим выявленная в ходе испытания PARAGON-HF способность валсартан + сакубитрил улучшать качество жизни и снижать риск обострений заболевания может иметь решающее значение при выборе терапии у таких больных.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса является крайне гетерогенным состоянием, поэтому те или иные лечебные вмешательства, эффективные у одних больных, могут оказаться бесполезными у других. Наглядным примером может служить применение ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, когда назначение этого препарата всем больным с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса не оказало клинически значимого влияния на клинические и гемодинамические показатели [86], но оказалось крайне эффективным в подгруппе больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и смешанной пре- и посткапиллярной легочной гипертензией [87, 88]. В связи с этим определенные надежды возлагаются на применение препарата валсартан + сакубитрил у больных с максимально выраженным синдромом «дефицита натрийуретических пептидов» – у больных с выраженной концентрической гипертрофией левого желудочка. Продолжает оставаться актуальной идея повышения биодоступности натрийуретических пептидов путем их экзогенного введения, получившая продолжение в виде создания и тестирования синтетических натрийуретических пептидов, характеризующихся большей устойчивостью к действию неприлизина по сравнению с природными натрийуретическими пептидами [89].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке Минздрава России (Гос. задание по темам АААА-А19-119022290045-1 и АААА-А18-118022290061-2).

Статья поступила 05.09.20

1. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ehf.442
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
3. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
4. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
6. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
7. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
8. Dhirra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(4):354–65. DOI: 10.1007/s11897-014-0223-7
9. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
10. Hofmann F. A concise discussion of the regulatory role of cGMP kinase I in cardiac physiology and pathology. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113(4):31. DOI: 10.1007/s00395-018-0690-1
11. LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;63(3):207–12. DOI: 10.1097/FJC.000000000000007
12. Colliva A, Braga L, Giacca M, Zacchigna S. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *The Journal of Physiology*. 2020;598(14):2923–39. DOI: 10.1113/JP276758
13. Kong Q, Blanton RM. Protein Kinase G I and Heart Failure: Shifting Focus From Vascular Unloading to Direct Myocardial Antiremodeling Effects. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1268–83. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000575
14. Leite-Moreira AM, Almeida-Coelho J, Neves JS, Pires AL, Ferreira-Martins J, Castro-Ferreira R et al. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load. *Cardiovascular Research*. 2018;114(5):656–67. DOI: 10.1093/cvr/cvy026
15. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(5):165–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.10.005
16. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM, Linke WA. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Research*. 2013;97(3):464–71. DOI: 10.1093/cvr/cvs353
17. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075
18. Krüger M, Linke WA. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2009;46(4):490–8. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.004
19. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine*. 2005;11(2):214–22. DOI: 10.1038/nm1175
20. Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, Small EM. Sacubitril/Valsartan Decreases Cardiac Fibrosis in Left Ventricle Pressure Overload by Restoring PKG Signaling in Cardiac Fibroblasts. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(4):e005565. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565
21. Sandner P, Stasch JP. Antifibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: A review of the preclinical evidence. *Respiratory Medicine*. 2017;122(Suppl 1):S1–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.08.022
22. Methner C, Buonincontri G, Hu C-H, Vujic A, Kretschmer A, Sawiak S et al. Riociguat Reduces Infarct Size and Post-Infarct Heart Failure in Mouse Hearts: Insights from MRI/PET Imaging. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83910. DOI: 10.1371/journal.pone.0083910
23. Park M, Sandner P, Krieg T. cGMP at the centre of attention: emerging strategies for activating the cardioprotective PKG pathway. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113(4):24. DOI: 10.1007/s00395-018-0679-9
24. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87(2):464–9. DOI: 10.1161/01.CIR.87.2.464
25. Heart failure: scientific principles and clinical practice. Poole-Wilson PA, editor -Edinburgh: Churchill Livingstone;1997. - 929 p. [Francis GS. Vasoactive hormone systems. P. 215-234]. ISBN 978-0-443-07501-8
26. Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, Hollister AS, Robertson D, Inagami T. Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8(1):18–26. DOI: 10.1016/S0735-1097(86)80086-9
27. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q, Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(15):8525–9. DOI: 10.1073/pnas.150149097
28. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The Amino-Terminal Portion of Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP) Circulates in Human Plasma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995;214(3):1175–83. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2410
29. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circulation Research*. 1986;59(3):237–46. DOI: 10.1161/01.RES.59.3.237
30. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney International*. 1996;49(6):1732–7. DOI: 10.1038/ki.1996.257
31. Espiner EA, Richards AM, Nicholls MG. Physiology of Natriuretic Peptides. [P. 121-135. DOI: 10.1007/978-1-4615-5569-8_7]. In: Endocrinology of Cardiovascular Function. Series Title: Endocrine Updates. [ISBN: 978-1-4613-7547-0]. Levin ER, Nadler JL, editors -Boston, MA: Springer US;1998.
32. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1746. DOI: 10.3390/jcm8101746

33. Forte, Madonna, Schiavon, Valenti, Versaci, Zoccai et al. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3874. DOI: 10.3390/ijms20163874
34. Kapoun AM. B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- in Primary Human Cardiac Fibroblasts: Fibrosis, Myofibroblast Conversion, Proliferation, and Inflammation. *Circulation Research*. 2004;94(4):453–61. DOI: 10.1161/01.RES.0000117070.86556.9F
35. Wang D, Gladysheva IP, Fan T-HM, Sullivan R, Houg AK, Reed GL. Atrial Natriuretic Peptide Affects Cardiac Remodeling, Function, Heart Failure, and Survival in a Mouse Model of Dilated Cardiomyopathy. *Hypertension*. 2014;63(3):514–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02164
36. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(8):4239–44. DOI: 10.1073/pnas.070371497
37. Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubbs KJ, Baliga RS, Lumsden NG et al. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(9):4039–51. DOI: 10.1172/JCI74281
38. Buttgeriet J, Shanks J, Li D, Hao G, Athwal A, Langenickel TH et al. C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor B signaling inhibits cardiac sympathetic neurotransmission and autonomic function. *Cardiovascular Research*. 2016;112(3):637–44. DOI: 10.1093/cvr/cvw184
39. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2003;16(4):327–33. DOI: 10.3122/jabfm.16.4.327
40. Rubattu S, Volpe M. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3991. DOI: 10.3390/ijms20163991
41. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
42. Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, Rehman SU, Gregory SA, Weiner RB et al. Heart Failure Outcomes and Benefits of NT-proBNP-Guided Management in the Elderly: Results From the Prospective, Randomized ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(8):626–34. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.05.005
43. Ichiki T, Boerrigter G, Huntley BK, Sangaralingham SJ, McKie PM, Harty GJ et al. Differential expression of the pro-natriuretic peptide convertases corin and furin in experimental heart failure and atrial fibrosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;304(2):R102–9. DOI: 10.1152/ajp-regu.00233.2012
44. Tripathi R, Wang D, Sullivan R, Fan T-HM, Gladysheva IP, Reed GL. Depressed Corin Levels Indicate Early Systolic Dysfunction Before Increases of Atrial Natriuretic Peptide/B-Type Natriuretic Peptide and Heart Failure Development. *Hypertension*. 2016;67(2):362–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06300
45. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zheng D et al. Plasma Soluble Corin in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(2):207–11. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903849
46. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houg AK, Reed GL. Decompensated Heart Failure Is Associated With Reduced Corin Levels and Decreased Cleavage of Pro-Atrial Natriuretic Peptide. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):114–20. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.895581
47. Zhou X, Chen J-C, Liu Y, Yang H, Du K, Kong Y et al. Plasma Corin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(8):664–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.006
48. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, Sangaralingham SJ, Burnett JC, Ichiki T. Pro-B-Type Natriuretic Peptide-1-108 Processing and Degradation in Human Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):89–97. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001174
49. Fuller F, Porter JG, Arfsten AE, Miller J, Schilling JW, Scarborough RM et al. Atrial natriuretic peptide clearance receptor. Complete sequence and functional expression of cDNA clones. *The Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(19):9395–401. PMID: 2837487
50. Chen HH. Heart Failure: A State of Brain Natriuretic Peptide Deficiency or Resistance or Both? *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(10):1089–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.013
51. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the Natriuretic Peptides. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(3):S3–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.012
52. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
53. Núñez J, Núñez E, Barallat J, Bodí V, Miñana G, Pastor MC et al. Serum Neprilysin and Recurrent Admissions in Patients With Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(8):e005712. DOI: 10.1161/JAHA.117.005712
54. Hobbs RE, Mills RM. Therapeutic potential of nesiritide (recombinant b-type natriuretic peptide) in the treatment of heart failure. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 1999;8(7):1063–72. DOI: 10.1517/13543784.8.7.1063
55. Marcus LS, Hart D, Packer M, Yushak M, Medina N, Danziger RS et al. Hemodynamic and Renal Excretory Effects of Human Brain Natriuretic Peptide Infusion in Patients With Congestive Heart Failure: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-over Trial. *Circulation*. 1996;94(12):3184–9. DOI: 10.1161/01.CIR.94.12.3184
56. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(1):155–62. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00184-9
57. Elkayam U, Akhter MW, Tummala P, Khan S, Singh H. Nesiritide: A New Drug for the Treatment of Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2002;7(3):181–94. DOI: 10.1177/107424840200700308
58. Colbert K, Greene MH. Nesiritide (Natrecor): a new treatment for acutely decompensated congestive heart failure. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2003;26(1):40–4. DOI: 10.1097/00002727-200301000-00007
59. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2005;293(15):1900–5. DOI: 10.1001/jama.293.15.1900
60. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of Worsening Renal Function With Nesiritide in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *Circulation*. 2005;111(12):1487–91. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159340.93220.E4
61. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):32–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1100171
62. Chen HH, Glockner JF, Schirger JA, Cataliotti A, Redfield MM, Burnett JC. Novel Protein Therapeutics for Systolic Heart Failure: chronic subcutaneous B-type natriuretic peptide. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2305–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.056
63. Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, Schirger JA, Borgeson DD, Redfield MM et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure.

- Kidney International. 2005;67(5):1723–30. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00269.x
64. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *Journal of Hypertension*. 1993;11(4):407–16. DOI: 10.1097/00004872-199304000-00011
65. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of Candoxatril and Atrial Natriuretic Factor in Healthy Men: Effects on Hemodynamics, Sympathetic Activity, Heart Rate Variability, and Endothelin. *Hypertension*. 1995;26(6):1160–6. DOI: 10.1161/01.HYP.26.6.1160
66. Northridge DB, Currie PF, Newby DE, McMurray JJV, Ford M, Boon NA et al. Placebo-controlled comparison of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and captopril in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(1):67–72. DOI: 10.1016/S1388-9842(98)00003-8
67. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IM-PRESS randomised trial. *The Lancet*. 2000;356(9230):615–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02602-7
68. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000029801.86489.50
69. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–natriuretic peptide inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
70. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril–Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1–11. DOI: 10.1001/jama.2019.12821
71. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Natriuretic Peptide Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
72. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):998–1007. DOI: 10.1002/ejhf.1498
73. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, Hong G-R, Lee S, Kim M-S et al. Angiotensin Receptor Natriuretic Peptide Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation: PRIME Study. *Circulation*. 2019;139(11):1354–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077
74. Ovchinnikov AG, Dreeva ZV, Potekhina AV, Arefieva TI, Masenko VP, Ageev FT. Abstracts Programme. P1686. Statins improves functional capacity and restores LV diastolic reserve in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(S1):418. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1488>]. DOI: 10.1002/ejhf.1488
75. Chirinos JA, Segers P, Gupta AK, Swillens A, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure–stress relationship: role in myocardial–arterial coupling in hypertension. *Circulation*. 2009;119(21):2798–807. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829366
76. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
77. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007
78. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho G-S, Hamdani N, Holewinski R et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*. 2015;519(7544):472–6. DOI: 10.1038/nature14332
79. Suematsu Y, Miura S, Goto M, Matsuo Y, Arimura T, Kuwano T et al. LCZ696, an angiotensin receptor–natriuretic peptide inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice: LCZ696 improves cardiac function. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(4):386–93. DOI: 10.1002/ejhf.474
80. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
81. Zhang H, Liu G, Zhou W, Zhang W, Wang K, Zhang J. Natriuretic Peptide Inhibitor–Angiotensin II Receptor Blocker Combination Therapy (Sacubitril/valsartan) Suppresses Atherosclerotic Plaque Formation and Inhibits Inflammation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Scientific Reports*. 2019;9(1):6509. DOI: 10.1038/s41598-019-42994-1
82. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Natriuretic Peptide Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
83. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J et al. Effects of Sacubitril–Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491
84. Solomon SD, Vaduganathan ML, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
85. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Natriuretic Peptide, and Sodium–Glucose Cotransporter-2. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):633–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.01.009
86. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
87. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Circulation*. 2011;124(2):164–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
88. Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):408. DOI: 10.1186/s12872-020-01671-2
89. Meems LMG, Burnett JC. Innovative Therapeutics: designer natriuretic peptides. *JACC: Basic to Translational Science*. 2016;1(7):557–67. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.10.001

Щендрыгина А. А.¹, Жбанов К. А.¹, Привалова Е. В.¹, Юсупова А. О.¹, Бытдаева А. Х.¹, Данилогорская Ю. А.¹, Железных Е. А.¹, Суворов А. Ю.², Зекцер В. Ю.¹, Мнацаканян М. Г.¹, Ляпидевская О. В.¹, Хабарова Н. В.¹, Найманн Ю. И.¹, Беленков Ю. Н.¹, Старостина Е. С.³

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

² ООО «Ферон», Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева», Москва, Россия

ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ НЕЙРЕГУЛИН-1 И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) представляет нерешенную социальнозначимую проблему, поскольку ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Ранние маркеры данной патологии отсутствуют, а подходы к лечению не разработаны. Существует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития ХСНсФВ для выявления терапевтических мишеней. Согласно современным представлениям о патогенезе, важная роль в развитии ХСНсФВ отводится системному воспалению и дисфункции эндотелия, которые способствуют формированию фиброза миокарда и нарушению процессов релаксации кардиомиоцитов, приводя к диастолической дисфункции и повышению давления наполнения левого желудочка (ЛЖ). Нейрегулин-1 (NRG-1) – паракринный фактор роста и естественный агонист рецепторов семейства ErbB, синтезируемый эндотелием коронарных микрососудов. NRG-1/ErbB4 система сердца активируется на ранних стадиях ХСНсФВ, повышая устойчивость кардиомиоцитов к воздействию окислительного стресса. Доклинические и клинические (фазы II и III) исследования показывают, что терапия рекомбинантным NRG-1 приводит к улучшению сократительной способности миокарда, развитию обратного ремоделирования ЛЖ. Результаты последних исследований свидетельствуют о возможных противовоспалительных и антифибротических эффектах NRG-1, что формирует предпосылки для изучения активности данной системы у больных с ХСНсФВ.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность; нейрегулин-1; NRG-1

Для цитирования Shchendrygina A. A., Zhbanov K. A., Privalova E. V., Iusupova A. O., Bytდაeva A. Kh., Danilogorskaya Yu. A. et al. Circulating Neuregulin-1 and Chronic Heart Failure with Preserved Ejection. Kardiologiia. 2020;60(11):128–136. [Russian: Щендрыгина А. А., Жбанов К. А., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Бытдаева А. Х., Данилогорская Ю. А. и др. Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса. Кардиология. 2020;60(11):128–136].

Автор для переписки Щендрыгина Анастасия Александровна. E-mail: a.shchendrygina@gmail.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), пятилетняя выживаемость при ХСН составляет 35–40% [1]. В российской популяции распространенность ХСН достигает 7–10% [2]. Важно подчеркнуть, что около половины диагностированных случаев приходится на ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) [3]. Несмотря на сохранную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), смертность пациентов с данной патологией сопоставима с таковой у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) [4]. Кроме того, в ближайшие десятилетия прогнозируется дальнейший рост заболеваемости ХСНсФВ.

До сих пор не существует ранних маркеров ХСНсФВ, а терапевтические подходы к лечению не разработаны. Как свидетельствуют результаты ряда крупных рандомизированных клинических исследований – РКИ (I-PRESERVE [5]; CHARM-Preserved [6], PEP-CHF [7], TOPCAT [8], PARAGON [9] и др.), основные классы препаратов, используемые при лечении ХСНнФВ, не улучшают прогноз у пациентов с ХСНсФВ. Таким об-

разом, дальнейшее изучение ведущих механизмов развития данной патологии является определяющим для развития новых терапевтических подходов.

Патогенез хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

В развитии клинических проявлений ХСНсФВ основным фактором служит повышение давления наполнения ЛЖ [10]. Данное гемодинамическое нарушение является следствием диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, под которой понимают нарушение процессов релаксации миокарда или, другими словами, повышение его жесткости [10]. Полагают, что ДД у пациентов с ХСНсФВ формируется в результате развития интерстициального фиброза, а также повышения жесткости кардиомиоцитов (КМЦ) [11–13]. Показано, что в основе данных патологических изменений в миокарде лежат субклиническое системное воспаление и дисфункция эндотелия (ДЭ) [14], развивающиеся на фоне ССЗ и сочетанных заболеваний, включающих ожирение, сахарный диабет (СД) и хроническую обструктивную болезнь легких [15–20].

При этом циркулирующие провоспалительные цитокины способствуют формированию окислительного стресса, инфильтрации миокарда моноцитами, активации фибробластов и тканевых макрофагов [21, 22]. В результате развиваются персистирующее воспаление и фиброз миокарда [23]. В КМЦ нарушается функционирование основного структурного белка титина [14, 24], развивается дисрегуляция обмена внутриклеточного кальция [25, 26]. КМЦ утрачивают способность к достаточной релаксации и становятся жесткими. Совокупность всех этих процессов приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ. Несмотря на то что в последнее время достигнуты значительные успехи в понимании механизмов развития ДД ЛЖ, терапевтические мишени не определены. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение ведущих патологических процессов при ХСНсФВ и механизмов их регуляции.

Нейрегулин-1

В настоящее время обсуждается роль нейрегулина-1 (neuregulin-1, NRG-1) в патогенезе ХСН. NRG-1 относится к суперсемейству эпидермальных факторов роста, которые синтезируются эндотелием коронарных микрососудов в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс [27]. NRG-1 – естественный паракринный агонист рецепторов семейства эпидермального фактора роста – ErbB. Данные рецепторы преимущественно локализованы на поверхности КМЦ, а также фибробластов и клеток иммунной системы [28–30]. Важно отметить, что именно стимуляция ErbB4 приводит к запуску адаптивных внутриклеточных сигнальных путей в КМЦ [31, 32]. Результаты многочисленных исследований показали, что активация системы NRG-1/ErbB4 сердца происходит на ранних стадиях ХСНсФВ [29, 33–41]. В дальнейшем запускается каскад внутриклеточных реакций, которые способствуют увеличению продолжительности жизни КМЦ в условиях окислительного стресса [42] и избыточной адренергической стимуляции [43], а также ангиогенезу [33]. Результаты данных исследований послужили основой для создания инъекционного препарата рекомбинантного NRG-1 (rhNRG-1), агониста ErbB4 рецептора. В РКИ II фазы показано, что на фоне терапии rhNRG-1 у больных с ХСНсФВ отмечено статистически значимое устойчивое улучшение систолической функции ЛЖ, снижение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ [35, 36]. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы препарата rhNRG-1 у пациентов с ХСНсФВ (NCT01251406, NCT1214096 и NCT01541202).

Учитывая, что рецепторы ErbB4 располагаются не только на КМЦ, но и на клетках иммунной системы, фибробластах, можно предположить, что система NRG/ErbB4

может быть задействована в патогенезе ХСНсФВ посредством прямого участия в регуляции процессов воспаления и фиброза, а также функционирования КМЦ.

Воспаление миокарда и нейрегулин-1

Результаты ряда исследований свидетельствуют о повышении уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов у больных ХСНсФВ: альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкина (ИЛ)-6 [44–47], ИЛ-8 [47], ST2 [48], а также С-реактивного белка и пентраксина-3 [44, 45, 49]. Установлено, что персистирующее субклиническое системное воспаление играет определяющую роль в формировании воспалительного ответа в сердечной мышце [50]. На поверхности эндотелиоцитов происходит повышенный синтез молекул адгезии [51] и, как следствие, избыточная инфильтрация миокарда моноцитами и активация тканевых макрофагов [52]. Активированные тканевые макрофаги также синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины (трансформирующий фактор роста бета-1 [ТФР-бета-1], ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1), поддерживая воспаление в миокарде [53–55] и формируя условия для развития фиброза миокарда [56] и дисфункции КМЦ [24].

Впервые противовоспалительные эффекты NRG-1 были описаны в модели ишемии мозга. Z. Xu и соавт. [30] показали, что данный эффект NRG-1 обусловлен способностью фактора роста подавлять синтез ИЛ-1, а также регулировать активность макрофагов. В другом исследовании на модели ангиотензининдуцированного фиброза миокарда у крыс получены аналогичные данные [57]. Показано, что введение NRG-1 приводит к снижению уровня макрофагов в миокарде, а также подавлению в них генов ИЛ-1, ИЛ-6, ингибитора синтетазы оксида азота и альфа-ФНО [57]. Кроме того, установлено, что данные противовоспалительные эффекты NRG-1 реализуются посредством стимуляции рецептора ErbB4 [57]. M. Schumacher и соавт. [58] показали, что опосредованная NRG-4 активация ErbB4 приводит к апоптозу макрофагов и вызывает снижение выработки ими ИЛ-6, интерферона-гамма, альфа-ФНО. В другом исследовании также была установлена способность NRG-1 снижать экспрессию альфа-ФНО активированными моноцитами [28].

Таким образом, полагают, что в основе индуцированных NRG-1/ErbB4 противовоспалительных эффектов лежит способность системы влиять на клиренс макрофагов из тканей, синтез провоспалительных молекул адгезии эндотелиоцитами [59] и воспалительных цитокинов макрофагами [28, 57]. Результаты данных исследований дают основания полагать, что система NRG-1/ErbB4 может играть важную роль в регуляции воспаления в миокарде, в том числе при ХСНсФВ.

Фиброз миокарда и нейрегулин-1

Неоднократно было показано, что у больных с ХСНсФВ имеется распространенный интерстициальный фиброз миокарда, наличие которого ассоциируется с выраженностью клинических проявлений ХСНсФВ и служит маркером неблагоприятного прогноза [13, 60–63]. Так, D. Westermann и соавт., исследуя биоптаты сердечной мышцы у больных ХСНсФВ, выявили в них большой объем коллагена [22]. Обнаруженные изменения позднее были подтверждены в исследовании S.F. Mohammed и соавт. [63], которые установили, что фиброз является характерным патологическим изменением миокарда у больных с ХСНсФВ. M. Kasner и соавт. [62] обнаружили, что распространенность фиброза миокарда статистически значимо коррелирует с параметрами АД. Аналогичные данные были получены в исследовании M.-Y.M. Su и соавт. [64], в котором на основании выявленных структурно-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) показана взаимосвязь распространенности интерстициального фиброза с параметрами нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ [64]. Кроме того, была установлена положительная связь выраженности фиброзных изменений (МРТ, фракция внеклеточного объема – ECV) с параметрами жесткости и нарушения релаксации миокарда [65], а также с повышенным давлением наполнения ЛЖ [66]. Установлено, что распространенность фиброза миокарда, по данным МРТ и гистологического исследования, статистически значимо коррелировала с функциональным классом (ФК) ХСН, уровнем в сыворотке крови N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и неблагоприятными исходами [60]. Прогностическая значимость фиброза миокарда также подтверждена в ряде последующих исследований [60, 61, 66]. Важно подчеркнуть, что в настоящее время фиброз миокарда является одной из потенциальных мишеней терапии ХСНсФВ.

Установлено, что в развитии фиброза миокарда у больных с ХСНсФВ ведущую роль играют миофибробласты (МФБ) и ТФР-бета-1 [62]. МФБ способны нарушать гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) путем дисрегуляции синтеза и деградации ряда провоспалительных факторов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ (ММП) [25]. Кроме того, МФБ избыточно синтезируют коллаген I и III типов и другие компоненты ЭЦМ [56].

Предположения о возможном участии NRG-1 в формировании фиброза миокарда впервые выдвинуто C.L. Galindo и соавт. [33]. На модели ХСНсФВ у свиней исследователи показали, что при введении rhNRG-1 наряду с улучшением диастолической функции ЛЖ отмечается снижение выраженности фиброза миокарда и количества МФБ в нем. После этого в эксперименте с изолированными фибробластами было установлено, что введение

rhNRG-1 приводило к уменьшению количества МФБ в культуре клеток, а также к снижению экспрессии рецепторов ТФР-бета-1 на их поверхности [33]. Результаты данного исследования послужили поводом для дальнейшего изучения антифибротической роли NRG-1. На модели индуцированной ангиотензином II гипертрофии и фиброза миокарда у мышей терапия NRG-1 приводила к уменьшению выраженности фиброза. Важно подчеркнуть, что данный эффект был опосредован через рецепторы семейства ErbB4, поскольку в группе мышей с делецией гена ErbB4 фиброз носил распространенный характер, при этом ответ на введение NRG-1 отсутствовал [58]. Сходные данные получены M. Gupte и соавт. [67], которые на модели инфаркта миокарда у мышей с СД 1-го типа показали, что введение rhNRG-1 ассоциируется со снижением объема ЭЦМ. Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно доказывают антифибротический потенциал системы NRG-1/ErbB4.

Жесткость кардиомиоцитов и нейрегулин-1

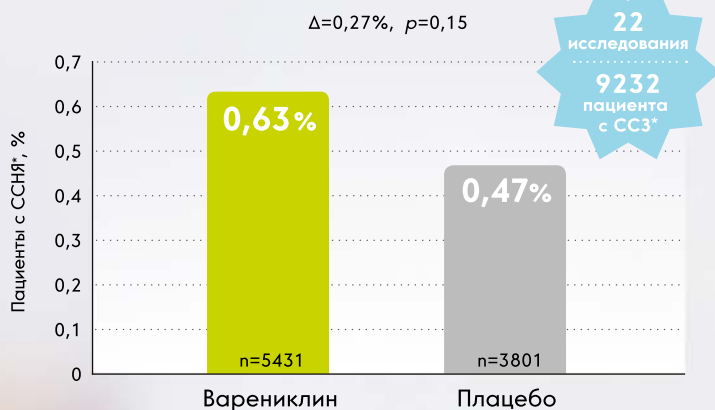
Наряду с фиброзом миокарда КМЦ у пациентов с ХСНсФВ теряют способность к достаточной релаксации, что вносит значительный вклад в развитие ДД [11]. Установлено, что в формировании жесткости КМЦ значительную роль играет белок титин [11, 68]. Титин – один из структурных микрофиламентов саркомера, который представлен двумя основными изоформами: менее (N2BA) и более жесткой (N2B) [68, 69]. Основная функция титина заключается в обеспечении ретракции миофибрилл относительно актиновых филаментов во время расслабления миоцитов [68]. В ряде исследований показано, что нарушение функции титина приводит к увеличению пассивного напряжения КМЦ и, как следствие, к повышению их жесткости [11, 70–73]. Изменение функции титина обусловлено преимущественно нарушениями процессов фосфорилирования областей N2B и PEVK, в регуляции которого значительную роль играют система протеинкиназ A и G [74, 75], а также протеинкиназы C [74]. Кроме того, у больных с ХСНсФВ отмечается избыточный синтез более жесткой изоформы титина – N2BA [75].

A. Borbely и соавт. [74] показали, что у пациентов с ХСНсФВ увеличение пассивного напряжения КМЦ коррелирует с конечным диастолическим давлением ЛЖ, показателем релаксации миокарда. Аналогичные данные получены в исследовании M.R. Zile и соавт. [11], которые установили, что повышение жесткости КМЦ, оцененной в биоптате *in vitro*, положительно коррелирует с эхокардиографическими параметрами давления наполнения ЛЖ (диаметр левого предсердия – ЛП, давление заклинивания легочных артерий).

Исследования роли NRG-1 в формировании жесткости КМЦ немногочисленны. А.-Е. Norf и соавт. [76] по-

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями¹
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»¹
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией²⁻⁴

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ⁴**



$\Delta=0,27\%$ – суммарная оценка разницы рисков

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ³**



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания**: инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей**. Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: никотиновой зависимости средство лечения. Показания к применению: Препарат Чампикс® предназначен для применения в качестве средства для отказа от курения у взрослых лиц с возраста 18 лет и далее без ограничения по возрасту. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка. Чампикс® принимают внутрь, проглатывая таблетки целиком и запивая водой вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1-3 дни – 0,5 мг один раз в сутки, 4-7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня до окончания лечения – по 1 мг два раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получавших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после периода титрации, самым частым из зарегистрированных побочных эффектов была тошнота (28,6 %). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата. Особые указания: отмена терапии препаратом Чампикс® у до 3 % пациентов была связана с повышением раздражительности, потребностью в курении, депрессией и/или сонливостью. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению Чампикс®. Регистрационный номер ЛСР-006439/08

1. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 10.06.2019. ЛСР-006439/08-100619.
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73bf4b9c3&t= http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd35&t= http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c596e89d2248&t= 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1-9. 3. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 4. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.



PP-CHM-RUS-0393 15.01.2020

Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации». Россия, 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00. www.pfizer.ru

казали, что введение rhNRG-1 в изолированные КМЦ крыс сопровождается значительным увеличением фосфорилирования титина N2B (на 77%), снижением фосфорилирования области PEVK титина на 29%. В другом эксперименте отмечено, что NRG-1 снижал активность протеинкиназы C на 18%, что приводило к нормализации фосфорилирования области PEVK, а также способствовало усилению обратного захвата цитозольного кальция саркоплазматическим ретикулулом, уменьшая пассивную жесткость КМЦ как в ЛЖ, так и в правом желудочке [77].

Результаты перечисленных исследований свидетельствуют об участии системы NRG-1 / ErbB4 в регуляции ключевых механизмов развития ХСНсФВ. Необходимо отметить, что большинство данных получено в эксперименте на животных. Таким образом, представляется важным изучить активность системы NRG-1 у пациентов с ХСНсФВ, а также определить связь NRG-1 с маркерами миокардиального стресса, воспаления и фиброза.

Исследование уровня нейрегулина-1 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Исследования уровней NRG-1 и его прогностической значимости у больных ССЗ немногочисленны (табл. 1). Так, Z. Zeng и соавт. [40] изучали уровень в сыворотке

крови NRG-1 в группах пациентов с нестабильной стенокардией, СД 2-го типа и у здоровых добровольцев. Установлено, что уровни NRG-1 у больных СД и здоровых участников статистически значимо не отличались. При этом у пациентов с нестабильной стенокардией отмечена тенденция к повышению уровня NRG-1. Полученные данные подтверждают ранее выдвинутое предположение о связи ишемии миокарда с активацией системы NRG-1 [40].

С.А. Geisberg и соавт. [37] исследовали уровень циркулирующего NRG-1 в плазме и сыворотке пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий различной степени тяжести, который был оценен с использованием ангиографических критериев Дюка (легкая форма – 2 балла, средней тяжести – 4–6 баллов, тяжелой – 8–12 баллов). Уровень NRG-1 в плазме в группе здоровых участников и пациентов с легкой степенью ИБС статистически значимо не отличался. Обращало внимание, что по мере прогрессирования тяжести ИБС концентрация NRG-1 статистически значимо снижалась [37]. Та же группа авторов оценивали связь уровней NRG-1 с развитием ХСН у больных раком молочной железы и с факторами риска развития ХСН на фоне полихимиотерапии препаратами антрациклинового ряда и трас-тузумабом [38]. Было показано, что снижение ФВ ЛЖ

Таблица 1. Характеристика исследований системы NRG-1 / ErbB4 у пациентов с кардиологической патологией

Автор, год исследования	Исследуемая группа, объем выборки, n	Уровень NRG-1 в различных группах, нг/мл	Группа сравнения, n	Результат
Geisberg С.А., 2011 [37]	ИБС, n=49	ИБС – 4,1 [1,9; 12,9]* Группа сравнения – 3,3 [1,4; 10,5]*	Пациенты без поражения коронарных артерий, n=21	Обратная корреляция между степенью поражения коронарных артерий и плазменным уровнем NRG-1
Geisberg С.А., 2013 [38]	Рак молочной железы + ССЗ, n=78	Исследуемая группа до ПХТ – 9,0±11,4** Исследуемая группа после ПХТ – 7,6±10,6**	Отсутствует	Обратная корреляция между ФВ и плазменным уровнем NRG-1
Ку В., 2009 [39]	ХСНнФВ, n=899	ХСНнФВ – 5,2 [3,4; 8,6]*	Отсутствует	Прямая корреляция между ФК ХСН (NYHA) и сывороточным уровнем NRG-1
Zeng Z., 2013 [40]	НС, n=42 СД, n=42	НС – 909,35±556,46 пг/мл** СД – 763,17±305,82 пг/мл** Группа контроля – 776,33±371,60 пг/мл**	Здоровые добровольцы, n=36	Повышение уровня сывороточного NRG-1 в группе НС
Miao J., 2018 [78]	ХСНнФВ, n=239	ХСНнФВ ишемического генеза – 2,9 [0,2; 31,0]* ХСНнФВ неишемического генеза – 2,3 [0,2; 10,0]*	Отсутствует	Значимые корреляции между ФК, ФВ, генезом ХСН, исходами и уровнем NRG-1 не получено
Hage C., 2020 [41]	ХСНсФВ, n=86	ХСНсФВ – 6,5 [2,1; 11,3]* ХСНнФВ – 3,6 [2,1; 7,6]* Группа контроля – 29,0 [23,1; 34,3]*	Здоровые добровольцы, n=21 ХСНнФВ, n=86	ХСНнФВ: прямая корреляция между уровнем NRG-1 и худшим исходом ХСНсФВ (с ИБС): прямая корреляция между высоким уровнем NRG-1 и неблагоприятными исходами ХСНсФВ (без ИБС): высокие уровни определяли благоприятный прогноз

Данные представлены: * – в виде Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или ** – в виде М±SD. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПХТ – полихимиотерапия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНсФВ – ХСН с сохранной ФВ; ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ; СД – сахарный диабет; NRG-1 – нейрегулин-1; ЛЖ – левый желудочек; ФК – функциональный класс; НС – нестабильная стенокардия.

статистически значимо ассоциировалось со снижением уровня NRG-1.

В. Ку и соавт. [39] оценивали клиническую и прогностическую значимость NRG-1 на выборке из 899 больных с ХСНнФВ. Была отмечена ассоциация уровня данного маркера с тяжестью ХСН. Показано, что уровень NRG-1 в сыворотке крови у пациентов с IV ФК (по NYHA) был значительно выше, чем у больных с I ФК (см. табл. 1). Важно отметить, что NRG-1 независимо ассоциировался с повышенным риском смерти или трансплантации сердца в течение 4-летнего периода наблюдения (медиана 2,4 года; относительный риск [ОР] 1,58 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,04 до 2,39; $p=0,03$). Данная связь оставалась статистически значимой даже после коррекции модели по полу и возрасту. Наиболее сильные ассоциации наблюдались у пациентов с ишемической кардиомиопатией ($p=0,008$) и III–IV ФК ХСН по NYHA ($p=0,01$). Обращает внимание, что оценка NRG-1 и NTproBNP в совокупности обеспечила более точную стратификацию риска, чем каждый биомаркер в отдельности [39].

Следует отметить, что в исследовании J. Мiao и соавт. [78] не выявлено изменений уровней NRG-1 в зависимости от ФК по NYHA у пациентов с ХСН ($n=239$, ИБС – 56%) и наличия ИБС. При этом в течение 12 мес не определялась ассоциация уровня NRG-1 с прогнозом. Таким образом, данные о прогностической значимости NRG-1 у пациентов с ХСН остаются противоречивыми и являются предметом для дальнейшего изучения.

В январе 2020 г. впервые было опубликовано исследование по оценке NRG-1 у пациентов с ХСНсФВ [41]. NRG-1 определялся у пациентов, страдающих ХСНсФВ, ХСНнФВ, и здоровых добровольцев. Важно отметить, что пациенты с ХСНсФВ имели значительно более высокие уровни NRG-1, чем больные с ХСНнФВ. Обращало внимание, что пациенты с ХСН имели статистически значимо более низкие уровни NRG-1, чем здоровые участники (см. табл. 1). У пациентов с ХСНнФВ высокий уровень NRG-1 был связан с худшими исходами (ОР 1,45 при 95%

ДИ от 1,04 до 2,03; $p=0,029$) независимо от генеза ХСН. У пациентов с ХСНсФВ зависимость уровня NRG-1 и исходов определялась наличием ишемии (логранговый тест, $p=0,020$; $p=0,553$). Напротив, у пациентов с ХСНсФВ без ишемии более высокий уровень NRG-1 ассоциировался с благоприятными исходами (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,48 до 1,05; $p=0,085$).

Таким образом, в настоящее время клиническая и прогностическая значимость NRG-1 у пациентов с ХСН и с ХСНсФВ, в частности, изучена недостаточно.

Заключение

Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса по-прежнему остается нерешенной проблемой. Заболеваемость неуклонно растет, ранние маркеры болезни отсутствуют, а терапевтические подходы к лечению не разработаны. Механизмы развития хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса нуждаются в дальнейшем изучении. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о потенциальной значимости системы NRG-1 / ErbB4 в регуляции ключевых патофизиологических процессов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса и формируют предпосылки для дальнейшего изучения.

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-515-76002, научного гранта ERA.Net RUS Plus (2018, Project Consortium 278).

Конфликт интересов

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

Статья поступила 10.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019;124(11):1598–617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
2. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Levy D. Echocardiographically Detected Left Ventricular Hypertrophy: Prevalence and Risk Factors: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 1988;108(1):7–13. DOI: 10.7326/0003-4819-108-1-7
4. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530
5. Forman D, Gaziano JM. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2009;3(5):311–2. DOI: 10.1007/s12170-009-0056-1
6. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
7. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure

- (PEP-CHF) study. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
8. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
9. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
10. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):245–57. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
11. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215
12. Ito H, Ishida M, Makino W, Goto Y, Ichikawa Y, Kitagawa K et al. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking for characterization of patients with heart failure with preserved ejection fraction: correlation of global longitudinal strain with invasive diastolic functional indices. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):42. DOI: 10.1186/s12968-020-00636-w
13. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e003259. DOI: 10.1161/JAHA.116.003259
14. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
15. Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE et al. Cardiac Dysfunction and Noncardiac Dysfunction as Precursors of Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction in the Community. *Circulation*. 2011;124(1):24–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203
16. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
17. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;302(11):H2148–65. DOI: 10.1152/ajpheart.00907.2011
18. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH et al. Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea. *Circulation*. 2010;121(8):1014–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900357
19. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM et al. Body Mass Index and Adverse Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(3):324–31. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890
20. Tian N, Moore RS, Braddy S, Rose RA, Gu J-W, Hughson MD et al. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(6):H3388–95. DOI: 10.1152/ajpheart.00981.2007
21. Glezeva N, Voon V, Watson C, Horgan S, McDonald K, Ledwidge M et al. Exaggerated Inflammation and Monocytosis Associate With Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Evidence of M2 Macrophage Activation in Disease Pathogenesis. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(2):167–77. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.11.004
22. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(1):44–52. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451
23. Tarbit E, Singh I, Peart JN, Rose Meyer RB. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(1):1–15. DOI: 10.1007/s10741-018-9720-1
24. Krüger M, Köter S, Grützner A, Lang P, Andresen C, Redfield MM et al. Protein Kinase G Modulates Human Myocardial Passive Stiffness by Phosphorylation of the Titin Springs. *Circulation Research*. 2009;104(1):87–94. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.184408
25. Meerson F.Z., Ugolev A.A. Abnormalities in transmembrane Ca²⁺ current in heart failure. *Kardiologiya*. 1980;20(1):68–75. [Russian: Мерсон Ф.З., Уголев А.А. Нарушение мембранного транспорта кальция как общее звено патогенеза различных форм недостаточности сердца. *Кардиология*. 1980;20(1):68–75]
26. Runte KE, Bell SP, Selby DE, Häußler TN, Ashikaga T, LeWinter MM et al. Relaxation and the Role of Calcium in Isolated Contracting Myocardium From Patients With Hypertensive Heart Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(8):e004311. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004311
27. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, Shakeri H, Shchendrygina A, Belenkov YN et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor During Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(10):e006288. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288
28. Ryzhov S, Matafonov A, Galindo CL, Zhang Q, Tran T-L, Lenihan DJ et al. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017;312(5):H907–18. DOI: 10.1152/ajpheart.00486.2016
29. Liu W, Zscheppang K, Murray S, Nielsen HC, Dammann CEL. The ErbB4 receptor in fetal rat lung fibroblasts and epithelial type II cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2007;1772(7):737–47. DOI: 10.1016/j.bbdis.2007.04.008
30. Xu Z, Jiang J, Ford G, Ford BD. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;322(2):440–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.149
31. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a Heart Failure Therapy and Mediator of Reverse Remodeling. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(1):40–9. DOI: 10.1007/s11897-013-0176-2
32. García-Rivello H, Taranda J, Said M, Cabeza-Meckert P, Vila-Petroff M, Scaglione J et al. Dilated cardiomyopathy in Erb-b4-deficient ventricular muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(3):H1153–60. DOI: 10.1152/ajpheart.00048.2005
33. Galindo CL, Kasasbeh E, Murphy A, Ryzhov S, Lenihan S, Ahmad FA et al. Anti-Remodeling and Anti-Fibrotic Effects of the Neuregulin-1β Glial Growth Factor 2 in a Large Animal Model of Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(5):e000773. DOI: 10.1161/JAHA.113.000773
34. Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B. Neuregulin1/ErbB4 Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Repair of Heart Injury. *Cell*. 2009;138(2):257–70. DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.060
35. Gao R, Zhang J, Cheng L, Wu X, Dong W, Yang X et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Based on Standard Therapy, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Human Neuregulin-1 in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(18):1907–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.044
36. Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, Kotlyar E, McCrohon JA, England JF et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(1):83–92. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq152
37. Geisberg C, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng X-Y et al. Circulating neuregulin-1β levels vary according to the angiographic se-

- verity of coronary artery disease and ischemia: Coronary Artery Disease. 2011;22(8):577–82. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32834d3346
38. Geisberg CA, Abdallah WM, da Silva M, Silverstein C, Smith HM, Abramson V et al. Circulating Neuregulin During the Transition From Stage A to Stage B/C Heart Failure in a Breast Cancer Cohort. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(1):10–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.11.006
39. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, Putt ME, Sweitzer NK, Fang JC et al. Neuregulin-1 β Is Associated With Disease Severity and Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2009;120(4):310–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310
40. Zeng Z, Gui C, Nong Q, Du F, Zhu L. Serum neuregulin-1 β levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):3077–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.088
41. Hage C, Wårdell E, Linde C, Donal E, Lam CSP, Daubert C et al. Circulating neuregulin1- β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):445–55. DOI: 10.1002/ehf2.12615
42. Russell KS, Stern DF, Polverini PJ, Bender JR. Neuregulin activation of ErbB receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999;277(6):H2205–11. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.277.6.H2205
43. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of Neuregulin-1/ErbB2 Signaling in Endothelium-Cardiomyocyte Cross-talk. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(28):19469–77. DOI: 10.1074/jbc.M600399200
44. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018
45. Wisniacki N. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart*. 2005;91(1):32–7. DOI: 10.1136/hrt.2003.029652
46. Wu C-K, Lee J-K, Chiang F-T, Yang C-H, Huang S-W, Hwang J-J et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase: Critical Care Medicine. 2011;39(5):984–92. DOI: 10.1097/CCM.0b013e32820a91b9
47. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(10):1087–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr079
48. Zach V, Bähr FL, Edelmann F. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2020;6:1–7. DOI: 10.15420/cfr.2019.10
49. Okuyan E, Uslu A, Çakar MA, Sahin I, Öñür I, Enhos A et al. Homocysteine Levels in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiology*. 2010;117(1):21–7. DOI: 10.1159/000320106
50. Frantz S, Falcao-Pires I, Balligand J-L, Bauersachs J, Brutsaert D, Ciccarelli M et al. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC: Immunity in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):445–59. DOI: 10.1002/ehf.1138
51. Patel RB, Colangelo LA, Reiner AP, Gross MD, Jacobs DR, Launer LJ et al. Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(17):2156–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.060
52. Leuschner F, Nahrendorf M. Novel functions of macrophages in the heart: insights into electrical conduction, stress, and diastolic dysfunction. *European Heart Journal*. 2020;41(9):989–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz159
53. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure: Heart failure and immune mechanisms. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1379–89. DOI: 10.1002/ehf.942
54. Fujii K, Nagai R. Contributions of cardiomyocyte–cardiac fibroblast–immune cell interactions in heart failure development. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(4):357. DOI: 10.1007/s00395-013-0357-x
55. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85(2):195–204. DOI: 10.1189/jlb.0708400
56. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*. 2019;44(2):96–106. DOI: 10.1007/s00059-019-4785-8
57. Vermeulen Z, Hervent A-S, Dugaucquier L, Vandekerckhove L, Rombouts M, Beyens M et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2017;313(5):H934–45. DOI: 10.1152/ajpheart.00206.2017
58. Schumacher MA, Hedl M, Abraham C, Bernard JK, Lozano PR, Hsieh JJ et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. *Cell Death & Disease*. 2017;8(2):e2622–e2622. DOI: 10.1038/cddis.2017.42
59. Wu L, Walas S, Leung W, Sykes DB, Wu J, Lo EH et al. Neuregulin1- β Decreases IL-1 β -Induced Neutrophil Adhesion to Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Translational Stroke Research*. 2015;6(2):116–24. DOI: 10.1007/s12975-014-0347-9
60. Duca F, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Schwaiger ML, Marzluf BA et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From a Prospective Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12):e005277. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005277
61. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Patel P et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(11):2291–301. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.031
62. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U et al. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate With the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(8):977–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.024
63. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
64. Su M-YM, Lin L-Y, Tseng Y-HE, Chang C-C, Wu C-K, Lin J-L et al. CMR-Verified Diffuse Myocardial Fibrosis Is Associated With Diastolic Dysfunction in HFpEF. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(10):991–7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.04.022
65. Rommel K-P, von Roeder M, Latuscynski K, Oberueck C, Blazek S, Fengler K et al. Extracellular Volume Fraction for Characterization of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(15):1815–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.018
66. Mascherbauer J, Marzluf BA, Tufaro C, Pfaffenberger S, Graf A, Wexberg P et al. Cardiac Magnetic Resonance Postcontrast T1 Time Is Associated With Outcome in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):1056–65. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000633
67. Gupta M, Lal H, Ahmad F, Sawyer DB, Hill MF. Chronic Neuregulin-1 β Treatment Mitigates the Progression of Postmyocardial Infarction Heart Failure in the Setting of Type 1 Diabetes Mellitus by Suppressing Myocardial Apoptosis, Fibrosis, and Key Oxidant-Producing Enzymes. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(12):887–99. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.08.456
68. LeWinter MM, Granzier H. Cardiac Titin: A Multifunctional Giant. *Circulation*. 2010;121(19):2137–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171
69. Fürst DO, Osborn M, Nave R, Weber K. The organization of titin filaments in the half-sarcomere revealed by monoclonal antibodies in immunoelectron microscopy: a map of ten nonrepetitive epitopes start-

- ing at the Z line extends close to the M line. *Journal of Cell Biology*. 1988;106(5):1563–72. DOI: 10.1083/jcb.106.5.1563
70. Trombitás K, Jin J-P, Granzier H. The Mechanically Active Domain of Titin in Cardiac Muscle. *Circulation Research*. 1995;77(4):856–61. DOI: 10.1161/01.RES.77.4.856
71. Trombitás K, Freiburg A, Centner T, Labeit S, Granzier H. Molecular Dissection of N2B Cardiac Titin's Extensibility. *Biophysical Journal*. 1999;77(6):3189–96. DOI: 10.1016/S0006-3495(99)77149-3
72. Linke WA, Rudy DE, Centner T, Gautel M, Witt C, Labeit S et al. I-Band Titin in Cardiac Muscle Is a Three-Element Molecular Spring and Is Critical for Maintaining Thin Filament Structure. *Journal of Cell Biology*. 1999;146(3):631–44. DOI: 10.1083/jcb.146.3.631
73. Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y et al. Differential Expression of Cardiac Titin Isoforms and Modulation of Cellular Stiffness. *Circulation Research*. 2000;86(1):59–67. DOI: 10.1161/01.RES.86.1.59
74. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM et al. Cardiomyocyte Stiffness in Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2005;111(6):774–81. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6D
75. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Edes I, Gavina C et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B Titin Isoform Raises Cardiomyocyte Resting Tension in Failing Human Myocardium. *Circulation Research*. 2009;104(6):780–6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326
76. Hopf A-E, Andresen C, Kötter S, Isić M, Ulrich K, Sahin S et al. Diabetes-Induced Cardiomyocyte Passive Stiffening Is Caused by Impaired Insulin-Dependent Titin Modification and Can Be Modulated by Neuregulin-1. *Circulation Research*. 2018;123(3):342–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312166
77. Adão R, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Santos-Ribeiro D, Rodrigues PG, Vidal-Meireles A et al. Neuregulin-1 attenuates right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2019;46(3):255–65. DOI: 10.1111/1440-1681.13043
78. Miao J, Huang S, Su YR, Lenneman CA, Wright M, Harrell FE et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1 β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Biomarkers*. 2018;23(7):704–8. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1485054

Прокудина Е. С., Курбатов Б. К., Маслов Л. Н.

«Научно-исследовательский институт кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (СИНДРОМ ТАКОТСУБО) И ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Представленные данные свидетельствуют, что синдром такотсубо (СТ) характеризуется отсутствием обструкции коронарных артерий, сократительной дисфункцией сердца, апикальным баллонированием, сердечной недостаточностью, у части пациентов – подъемом сегмента ST и удлинением интервала QTc. У каждого десятого пациента с СТ развиваются желудочковые аритмии. У большинства пациентов с СТ отмечается подъем уровня маркеров некроза (тропонин I, тропонин T, креатинфосфокиназа-MB (КФК-MB)), который существенно меньше, чем у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Уровень N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), напротив, существенно выше у больных с СТ, чем у пациентов с ОИМ. Дифференциальная диагностика СТ и ОИМ должна базироваться на комплексном подходе, заключающемся в использовании ангиографии коронарных сосудов, эхокардиографии, анализе ЭКГ, магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, определении уровня тропонинов, КФК-MB, NT-proBNP.

Ключевые слова Синдром такотсубо; стрессорная кардиомиопатия

Для цитирования Prokudina E.S., Kurbatov B.K., Maslov L.N. Clinical Manifestation of Stressful Cardiomyopathy (Takotsubo Syndrome) and the Problem of Differential Diagnosis with Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):137–147. [Russian: Прокудина Е.С., Курбатов Б.К., Маслов Л.Н. Клиническая картина стрессорной кардиомиопатии (синдром такотсубо) и проблема дифференциальной диагностики с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2020;60(11):137–147]

Автор для переписки Маслов Леонид Николаевич. E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Введение

В 1990 г. группа японских кардиологов, используя метод эхокардиографии, смогла выявить заболевание, которое они назвали «синдромом такотсубо» (takotsubo syndrome) [1]. Заболевание было сходным с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и характеризовалось акинезией и гипокинезией апикального отдела левого желудочка (ЛЖ) с нормокинезией базального отдела. У пациентов не наблюдалось признаков атеросклероза эпикардальных коронарных артерий. Сердце принимало форму сосуда для ловли осьминогов – такотсубо. Авторы обнаружили, что причиной заболевания может быть спазм коронарных сосудов. Действительно, инфузия нитроглицерина устраняла этот коронарораспизм, что подтверждало ангиографическое исследование.

Своевременная и точная дифференциальная диагностика ОИМ и синдрома такотсубо (СТ) является одной из приоритетных задач кардиологии, поскольку от правильно поставленного диагноза зависит дальнейшая тактика лечения пациента. На сегодняшний день это заболевание является общепризнанным и проблемой диагностики и лечения СТ занимаются многие коллективы исследователей. Существует несколько синонимов, обозначающих «синдром такотсубо». Термин «стрессорная кардиомиопатия» впервые предложили использовать D. Ravin с соавт. [2]. Иногда стрессорную кардиомиопатию также называют «синдромом апикального баллонирования» (apical ballooning syndrome) [3]. Стрессорная кардиомиопатия является сравнительно редким заболеванием, она отмечается у 0,6–2,5% больных с клиническими проявлениями острого коронарного синдрома, в США ежегодно регистрируется около 6000 случаев синдрома такотсубо [4]. Исходом стрессорной кардиомиопатии может быть полное выздоровление или смерть пациента, обычно в результате кардиогенного шока. Внутригоспитальная летальность пациентов с СТ соответствует 3,5–12% [5, 6].

Цель работы – охарактеризовать основные клинические проявления СТ и изложить свою точку зрения на дифференциальную диагностику стрессорной кардиомиопатии и ОИМ.

Этиология и патогенез синдрома такотсубо

Среди заболевших синдромом такотсубо 90% составляют женщины 60–70 лет, число заболевших мужчин обычно составляет 10% [7–9]. Летальность при СТ в 3 раза выше у мужчин [8]. Синдромом такотсубо болеют в основном женщины, находящиеся в состоянии менопаузы, поэтому некоторые исследователи считают, что одним из факторов, способствующих возникновению СТ, является снижение уровня эстрогенов [3, 10]. Действительно, эстрогены повышают толерантность сердца к действию ишемии/реперфузии [11, 12], поэтому вполне вероятно, что они могут повышать толерантность сердца к дей-

ствию стресса. У большинства пациентов с СТ в анамнезе наблюдается сильный эмоциональный или физический стресс [13]. Эмоциональный стресс обычно связывают с негативными моментами или событиями в жизни, но, по мнению Ghadri с соавт., не только негативные стрессоры могут способствовать проявлению СТ, но и положительные [14]. Сообщается о многих физических стрессорах, способных провоцировать СТ, включая острые заболевания, неврологические нарушения [15] и ятрогенные факторы. Ятрогенные факторы включают в себя хирургические вмешательства, тесты с физической нагрузкой [16], стресс-эхокардиографию с добутамином [17], электросудорожную терапию [18], инъекции катехоламинов [19], введение препаратов, блокирующих обратный захват катехоламинов [20], отмену опиатов [21–23]. Yerasi с соавт. сообщают, что пациенты с физическим стрессом имеют худший прогноз по сравнению с больными, у которых имели место эмоциональные нарушения [5].

Если первопричиной СТ является стресс, то у пациентов со стрессорной кардиомиопатией должен быть повышен уровень катехоламинов и кортизола. Действительно, оказалось, что уровень адреналина в плазме крови пациентов с СТ в подостром периоде достоверно выше ($p=0,0004$) [24], чем при последующем исследовании [24, 25]. Выполнение ментального стресс-теста приводило к большему увеличению уровня норадреналина у пациентов с СТ, чем у здоровых добровольцев [26]. Уровень адреналина в крови пациентов с СТ при госпитализации был выше, чем у пациентов с острым коронарным синдромом [27]. Факт увеличения уровня норадреналина и адреналина в плазме крови пациентов с СТ подтверждают и другие исследователи [28]. Показано, что симпатическая нервная активность усилена у пациентов с СТ по сравнению с больными хронической сердечной недостаточностью [29]. Одним из доказательств участия стресса в патогенезе СТ могут быть случаи одновременного возникновения транзиторной амнезии и СТ, что авторы исследования объясняют одновременной чрезмерной стимуляцией адренорецепторов (АР) в кардиомиоцитах и нейронов [30]. Кроме того, обнаружено, что у пациентов с СТ увеличивается уровень не только катехоламинов, но и кортизола [31], что подтверждает важную роль стресса в патогенезе СТ.

Таким образом, физический и эмоциональный стресс является важным, но, по-видимому, не единственным этиологическим фактором стрессорной кардиомиопатии. Триггером СТ может быть status epilepticus [32, 33] или судороги иного происхождения [34, 35]. В связи с этим следует отметить, что бикукулин-индуцированный status epilepticus сопровождается увеличением уровня норадреналина в плазме крови собак [36]. Показано, что уровень норадреналина в плаз-

ме крови увеличивался во время генерализации эпилептических судорог [37].

Возникновение СТ связывают с избыточной активацией симпато-адреналовой системы [4, 38, 39]. Кроме того, установлено, что по мере увеличения концентрации адреналина его положительный инотропный эффект сменяется отрицательным инотропным эффектом за счет активации β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР), сопряженных с Gi-белками [40], поэтому отрицательный инотропный эффект исчезал после ингибирования Gi-белков пертуссис токсином. Агонист β -АР изопротеренол также оказывал двухфазный эффект [41]. Отрицательная инотропная фаза исчезала после блокады β_2 -АР и применения пертуссис токсина, но сохранялась после применения селективного антагониста β_1 -АР CGP 20712A. Инъекция больших доз адреналина вызывает апикальное нарушение сократимости сердца, которое устранялось ингибитором Gi-белков пертуссис токсином [42]. Показано, что агонист α_2 -АР ксилазин при введении иммобилизованным крысам вызывает нарушение сократимости сердца, которое устраняет пертуссис токсин [43]. Установлено, что изопротеренол (50 мг/кг внутривенно) вызывает появление акинетических областей в ЛЖ крыс через 60 мин после инъекции [44]. Антагонист β_2 -АР ICI-118551 или пертуссис токсин устраняли акинезию, но вызывали гибель животных, которым вводился изопротеренол [44]. Другое исследование было выполнено на крысах, которым вводили изопротеренол в дозе 100 мг/кг, что приводило к гибели 40% животных в течение 24 ч и появлению апикальной акинезии [45]. Установлено, что норадреналин вызывает апоптоз кардиомиоцитов за счет активации β -АР [46].

Важную роль гиперактивации симпато-адреналовой системы в патогенезе СТ подтверждают результаты исследований с использованием антагонистов АР. Так, в исследовании, выполненном на обезьянах, было показано, что неселективный β -адреноблокатор пропранолол предупреждает возникновение стресс-индуцированного повреждения сердца [47]. Пропранолол оказывал аналогичный эффект у стрессированных свиней [48]. Неселективный антагонист α - и β -АР лабеталол предупреждал нарушение сократимости сердца у крыс, вызванное иммобилизацией крыс в течение 30 мин [49]. Так же действовал метопролол [50].

Важную роль активации симпато-адреналовой системы в патогенезе СТ подтверждают исследования, выполненные с использованием ^{125}I -metaiodobenzylguanidine (^{125}I -MIBG), который является аналогом норадреналина и подобно норадреналину подвергается аптейку (захвату) симпатическими нервными терминалями [51–53]. Химическая симпатэктомия с помощью 6-гидроксидопамина приводила к нарушению аптейка норадреналина

и MIBG в сердце [54]. Норадреналин и MIBG конкурируют друг с другом за систему аптейка в симпатических нервных терминалах, поэтому снижение аккумуляции MIBG в сердце свидетельствует об увеличении количества норадреналина в синаптической щели, иначе говоря, чем выше симпатическая активность, тем меньше ^{125}I -MIBG накапливается в сердце.

Сообщают о снижении аккумуляции ^{125}I -MIBG в апикальной части сердца у пациентов с СТ [55]. Показано, что аптейк ^{125}I -MIBG снижается в гипокинетических сегментах сердца пациентов со стрессорной кардиомиопатией [56]. Дефекты аккумуляции ^{125}I -MIBG в ЛЖ пациентов с СТ отмечают другие исследователи [25]. Показано, что участки сниженной аккумуляции ^{125}I -MIBG у пациентов с СТ совпадают с теми сегментами миокарда, в которых отмечается снижение сократимости [57].

Установлено, что соотношение аптейка ^{125}I -MIBG в сердце к средостению ниже в подострую фазу СТ, чем при нормализации сократимости сердца через 4 месяца после выписки из госпиталя или чем в группе контроля (подострая фаза миокардита) [25]. Скорость вымывания (washout rate) ^{125}I -MIBG из миокарда была повышена у пациентов с СТ в подостром периоде по сравнению с группой контроля [25]. Аналогичные данные получили Burgdorf с соавт. [58].

Представленные данные убедительно показывают, что у пациентов с СТ активируется адренергическая система. Одним из негативных эффектов, связанных с гиперактивацией адренергической системы, является сократительная дисфункция миокарда. Это могут быть нарушения сердечного ритма, которые вызывают катехоламины [59]. У пациентов с СТ наблюдается оглушение миокарда (stunning), которое обычно затрагивает апикальный отдел сердца при отсутствии коронаротромбоза [1]. Оглушение миокарда при СТ выражается акинезией, гипокинезией или дискинезией апикального отдела ЛЖ и гиперкинезией базальных сегментов [60–62]. Оглушение миокарда при СТ обычно затрагивает апикальный отдел сердца, поэтому синдром такотсубо иногда называют «синдромом апикального баллонирования» [3]. Атипичное нарушение сократимости сердца, которое затрагивает другие отделы сердца, может наблюдаться у 28–40% пациентов с СТ [63, 64]. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ при СТ сопоставима с ФВ ЛЖ у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST и в среднем составляет 33–38% [65, 66]. Нарушается как систолическая, так и диастолическая функция сердца [67]. Кардиогенный шок может возникнуть у 7–10% пациентов со стрессорной кардиомиопатией [68–70]. Смертность пациентов с СТ и кардиогенным шоком может достигать 28% [71]. У 45% пациентов с СТ развивается легочная гипертензия [72].

У пациентов с СТ могут быть патологические изменения, являющиеся следствием гиперактивации адренергической системы, например, воспаление и отек миокарда. Так, сообщают о катехоламин-индуцированном миокардите у пациентов с феохромоцитомой [73–76].

Эндомиокардиальная биопсия у пациентов с СТ показала, что у них имеется мононуклеарная инфильтрация [77] и некроз [77, 78]. Другие исследователи сообщают об увеличении уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с СТ [79, 80]. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) свидетельствуют об отеке миокарда при стрессорной кардиомиопатии [78, 81, 82]. Есть данные о том, что стрессорная кардиомиопатия приводит к фиброзу миокарда [82]. Отек миокарда носит стойкий характер, по данным Schwarz с соавт. [82], в участках с нормальной сократимостью отек исчезает через 4 месяца после заболевания. Показано, что у пациентов с СТ во время госпитализации по сравнению с показателями через год после выписки повышен уровень фактора некроза опухолей (ФНО-α) и С-реактивного белка в плазме крови [25]. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 увеличен у пациентов с СТ с неблагоприятными событиями, включая смерть [83]. Уровень ИЛ-6 и хемокинового (C-X-C motif) лиганда 1 (CXCL1) увеличен в сыворотке крови больных со стрессорной кардиомиопатией по сравнению с контрольной группой [7].

Основные клинические проявления синдрома такотсубо

Одной из самых частых жалоб у 82% пациентов с СТ [84] является возникновение после перенесенного стресса болей в груди, интенсивность которых может быть различной – от слабых до сильных; характер боли сдавливающий, она часто иррадирует в левую руку, челюсть; такие боли характерны и для острого коронарного синдрома (ОКС) [85]. Вторая по частоте встречаемости жалоба – это одышка, она отмечается у 50% пациентов с СТ [86]. Кроме того, у 39% пациентов систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. [87].

При анализе ЭКГ у пациентов с СТ наблюдаются подъем или депрессия сегмента ST, которая может сопровождаться увеличением и инверсией зубца T и удлинением интервала QTc, может присутствовать аномальная волна U после 24–48 ч от момента возникновения СТ [88]. Подъем сегмента ST может наблюдаться у 13–19% пациентов со стрессорной кардиомиопатией [89, 90]. Подъем сегмента ST является предиктором неблагоприятных событий при СТ [89]. Удлинение интервала QTc наблюдается у 28–54% пациентов с СТ [91, 92]. Больных с удлинением интервала QTc чаще интубируют, у них чаще развиваются кардиогенный шок, аритмии и смерть

по сравнению с пациентами с нормальным интервалом QTc [92]. Госпитальная летальность (25%) была увеличена у пациентов, у которых QTc не восстанавливался после госпитализации, по сравнению с летальностью (9%) пациентов, у которых происходило быстрое восстановление интервала QTc [93].

Согласно данным Jesel с соавт. [94] жизнеугрожающие аритмии (асистолия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) наблюдаются у 11% больных СТ. Госпитальная летальность у пациентов с СТ и жизнеугрожающими аритмиями составляет 39%, а у пациентов без аритмий – 9%, годовая летальность среди пациентов с аритмиями составляет 48%, а у больных без аритмий – 14% [94]. Следовательно, наличие жизнеугрожающих аритмий существенно ухудшает прогноз течения СТ. По другим данным, желудочковые аритмии и атрио-вентрикулярный блок наблюдаются у 12% пациентов с СТ [95].

При коронарной ангиографии у большинства пациентов с СТ не удается обнаружить обструкцию коронарных артерий. Однако некоторые авторы сообщают о стенозе коронарных артерий, который у пациентов с СТ не является гемодинамически значимым [96–99]. Ангиография позволяет выявить спонтанный спазм коронарной артерии у 1,4–10% пациентов с СТ [25, 98], индуцированный спазм – в 4,5–71% случаев СТ [3, 11, 13]. У японских пациентов чаще встречается спазм коронарных сосудов, но это может быть связано с более широким использованием провокационных тестов в Японии [100]. Нарушения коронарного кровообращения носят неоднозначный характер. Сообщают как о нарушении коронарной микроциркуляции у пациентов с синдромом такотсубо [101, 102], так и о коронароспазме у отдельных пациентов. Так, в 2002 г. S. Kurisu с соавт. [61], выполнив коронарную ангиографию, обнаружили спонтанный коронароспазм у трех из 30 пациентов с СТ. Сцинтиграфические исследования свидетельствуют, что перфузия в апикальном отделе сердца у пациентов со стрессорной кардиомиопатией находится в норме или минимально снижена [103].

При проведении МРТ сердца, как и при эхокардиографии, обнаруживают аномалии движения стенок ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ [104–106]. МРТ позволило установить, что СТ сопровождается отеком миокарда [107].

У пациентов с СТ наблюдается повышение уровня маркеров некроза тропонина Т и тропонина I [108–110]. Показано, что уровень тропонина Т повышен у 85% пациентов с СТ [109]. У пациентов с подъемом сегмента ST уровень тропонина I в 3 раза выше, чем у больных без подъема сегмента ST [89]. Некоторые исследователи не обнаружили увеличения уровня маркеров некроза миокарда у пациентов с СТ [66, 111]. Уровень маркеров некроза у пациентов с СТ ниже, чем у пациентов

с ОИМ. Так, пик уровня креатинфосфокиназы (КФК) был на 50% ниже у пациентов с СТ по сравнению с больными ОИМ [88], по данным других авторов, пик КФК у больных ОИМ в 6 раз выше, чем у больных со стрессорной кардиомиопатией [112]. Пик тропонина Т у больных стрессорной кардиомиопатией в 6 раз ниже, чем у больных ОИМ [108].

Известно, что СТ чаще встречается у коморбидных пациентов [113, 114]. У пациентов с СТ нередко наблюдаются такие легочные заболевания, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких [113, 114]. Отмечают также, что у части пациентов наблюдают сердечно-легочные заболевания [113, 114]. Показано, что тиреотоксикоз может способствовать возникновению СТ [115–118]. Патогенное действие избытка тиреоидных гормонов, по всей видимости, связано со способностью трийодтиронина повышать плотность β_1 -АР на клеточных мембранах [119, 120]. Достаточно часто у пациентов наблюдаются и неврологические заболевания, например, такие как геморрагический инсульт [113, 114]. Следует отметить, что геморрагический инсульт сопровождается повышением уровня норадреналина и адреналина в плазме крови [121]. Сочетание ИБС и СТ наблюдается у 10–14% пациентов со стрессорной кардиомиопатией [122, 123]. У пациентов с СТ чаще наблюдается тревожное расстройство по сравнению с пациентами с ОКС [124]. Депрессия наблюдается у 20% пациентов с СТ, а беспокойство отмечается у 31% больных с СТ [125]. Кроме того, пациенты с СТ имеют более высокую частоту возникновения новообразований, чем пациенты с ОИМ [126, 127].

Достаточно интересен тот факт, что у пациентов с СТ более низкая частота встречаемости сахарного диабета, чем у пациентов с ОИМ [128]. Влияние сахарного диабета на смертность неоднозначно, V. Bill с соавт. обнаружили, что у пациентов с диабетом кумулятивная частота случаев тромбоэмболических осложнений, опасных для жизни аритмий, смертности от всех причин, повторной госпитализации из-за сердечной недостаточности, инсульта и рецидива СТ была значительно ниже, чем у пациентов, не страдающих сахарным диабетом [129], а Stiermaier T. с соавт. указывают на увеличение смертности пациентов с СТ и сахарным диабетом, в сравнении с пациентами без сахарного диабета [130].

Дифференциальная диагностика СТ от ОИМ

Таким образом, клиническая картина стрессорной кардиомиопатии сходна с симптомами ОИМ. Проблема дифференциальной диагностики усугубляется тремя причинами. Во-первых, у пациентов с СТ в коронарных сосудах могут быть атеросклеротические бляшки [122, 123]. Во-вторых, в некоторых случаях ОИМ может протекать без обструкции коронарных артерий [131–133].

В-третьих, СТ часто может протекать атипично без апикального баллонирования [63, 64]. Все это затрудняет диагностику СТ.

Для исключения патологии коронарных артерий и дифференциальной диагностики СТ и ОИМ необходимо использовать коронарную ангиографию. Данный метод исследования позволяет обнаружить значимую обструкцию коронарных артерий, что в большинстве случаев исключает СТ.

При СТ для пациентов свойственна акинезия, гипокинезия или дискинезия апикального и среднего сегментов ЛЖ и гиперкинезия базальных сегментов, которая выявляется как при эхокардиографии, так и при вентрикулографии. Отличием ОИМ от СТ является тот факт, что аномалии движения стенок ЛЖ наблюдаются в рамках одной ветви коронарной артерии, тогда как при СТ данное нарушение не связано с бассейном определенной коронарной артерии.

Клинические проявления СТ похожи на симптомы ОИМ (табл. 1). У пациентов с СТ обычно диагностируют ОКС во время поступления [134]. Инфаркт миокарда при отсутствии обструктивного заболевания коронарной артерии наблюдается у 5–6% всех пациентов с ОИМ

[135]. Исследователи полагают, что основными причинами ИМ могут быть спазм эпикардиальных артерий, микрососудистая дисфункция, разрушение бляшек, неангиографически обструктивная коронарная эмболия/тромбоз и спонтанная диссекция коронарной артерии [135, 136]. Коронарный спазм был диагностирован у 46% пациентов с ИМ при необструктивном коронарном атеросклерозе (НОКА), проходивших провокационное тестирование [137]. Некоторые исследователи предполагают, что пациенты с ИМ при НОКА имеют коронарную микрососудистую дисфункцию [136]. Самопроизвольное расслоение коронарной артерии является распространенной причиной ОИМ среди женщин моложе 50 лет [136]. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование и когерентная томография могут позволить идентифицировать разрыв или эрозию бляшки, как причинные механизмы ОИМ без обструкции коронарных артерий [136]. Наконец, СТ может быть атипичным без апикального баллонирования [63, 64].

Важную роль в дифференциальной диагностике СТ и ОИМ играет мозговой натрийуретический пептид (BNP) и NT-proBNP, уровень которых увеличивается у пациентов с СТ [138–141]. Пик концентрации

Таблица 1. Дифференциальный диагноз синдрома такотсубо, острого инфаркта миокарда и инфаркта миокарда при необструктивном коронарном атеросклерозе

Показатели	СТ	ОИМ	ИМ при НОКА
Симптомы	Боли в груди, как при стенокардии, одышка, аритмии, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, внезапная сердечная смерть, пациенты с СТ чаще (90%) женщины	Боли в груди, одышка, аритмии, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, внезапная сердечная смерть	Боли в груди, одышка, аритмии, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, внезапная сердечная смерть
ЭКГ	Подъем сегмента ST (12% случаев) или депрессия сегмента ST, удлинение QTc (50% случаев), инверсия зубца Т	Подъем сегмента ST (ИМпСТ) или депрессия сегмента ST (ИМбпСТ), инверсия зубца Т	Подъем сегмента ST или депрессия сегмента ST и/или инверсия зубца Т
Эхокардиография	Гипокинезия или акинезия чаще апикальной локализации	Региональное нарушение сократимости сердца	Региональное нарушение сократимости сердца
Коронароангиография	Отсутствие обструкции коронарных артерий или данных о дестабилизации бляшки	Обструкция коронарной артерии, разрыв бляшки и тромбоз	Отсутствие обструкции коронарных артерий
МРТ	Отек миокарда и нарушение движений стенки сердца чаще апикальной локализации	Отек миокарда и региональное нарушение движений стенки сердца	Отек миокарда и региональное нарушение движений стенки сердца
Биомаркеры	Соотношение NT-proBNP/TnI 2235,2 (1086,2–9480,8), NT-proBNP/КФК-МВ соотношение 678,2 (239,9–1560,3). Подъем TnI – 2,1 пг/мл (0,7–4,0 пг/мл) и КФК-МВ – 9,5 пг/мл (3,2–21,3 пг/мл)	Соотношение NT-proBNP/TnI 81,6 (47,9–383,3), соотношение NT-proBNP/КФК-МВ 27,5 (11,3–137,1). Подъем TnI – 19 пг/мл (7,4–52,9 пг/мл); КФК-МВ – 73,3 пг/мл (26,8–151,7 пг/мл)	Уровень TnI и КФК-МВ увеличен, как при ИМпСТ, данных по соотношению NT-proBNP к маркерам некроза миокарда нет
Сцинтиграфия	Аккумуляция ¹²⁵ I-MIBG снижается в гипокинетических сегментах сердца в острую фазу СТ. Дефект перфузии при сцинтиграфии с ^{99m} Tc-МИБИ	Дефект перфузии при сцинтиграфии с ^{99m} Tc-МИБИ и нарушение аккумуляции ¹²⁵ I-MIBG	Нет данных о дефекте перфузии при сцинтиграфии с ^{99m} Tc-МИБИ, ²⁰¹ Tl, ^{99m} Tc-tetrofosmin

ИМ при НОКА – инфаркт миокарда при необструктивном коронарном атеросклерозе, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ, МРТ – магнитно-резонансная томография, ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом ST, ^{99m}Tc-МИБИ – Technetium-99m 2-methoxy-isobutyl-isonitrile или Technetium (99mTc) sestamibi, NT-proBNP – Natriuretic Peptide N-Terminal Pro-B-Тип, TnI – тропонин I, ¹²⁵I-MIBG – ¹²⁵I-metaiodobenzylguanidine.

NT-proBNP отмечается через 24 ч от момента начала заболевания [140]. Медиана концентрации NT-proBNP (4702 пг/мл) в 2 раза выше у пациентов с СТ, чем у больных ОИМ (2138 пг/мл), $p=0,002$ [139]. Соотношение NT-proBNP/тропонин I и NT-proBNP/КФК-МВ было 2235 и 678 у пациентов с СТ и 82 и 28 у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST ($p<0,001$). Сходные данные получили другие исследователи [142]. Уровень КФК-МВ у пациентов с СТ был в 11 раз меньше, чем у больных ОИМ с подъемом сегмента ST [143].

Ввиду того, что картина ЭКГ у пациентов как с СТ, так и ОИМ очень разнообразна и порой совпадает, а также то, что имеются случаи протекания данных заболеваний нетипично, мы считаем, что использование соотношения NT-proBNP/тропонин I и NT-proBNP/КФК-МВ поможет в дифференциальной диагностике данных заболеваний (табл. 1).

Сцинтиграфия миокарда с использованием ^{125}I -MIBG может оказаться полезной при дифференциальной диагностике ОИМ и СТ она покажет сниженное поглощение ^{125}I -MIBG и повышенное вымывание данного радиофармпрепарата из сердца в острую фазу СТ по сравнению с ОКС [24, 55–57, 127] (табл. 1). Вместе с тем некоторые авторы сообщают, что у пациентов с ОИМ может нарушаться аккумуляция ^{125}I -MIBG в миокарде [143]. К сожалению, исследования с применением ^{125}I -MIBG, выполненные в последние годы, были проведены в отдаленные сроки после перенесенного ОИМ и не дают информации о состоянии симпатической иннервации миокарда в остром периоде ОИМ [144, 145]. Серьезным подспорьем в дифференциальной диагностике ОИМ и СТ может стать однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с радиофармацевтическим препаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi), которая позволяет выявить дефект перфузии при ОИМ [146]. Однако де-

фекты перфузии могут быть выявлены и при СТ [57, 103, 147], но подобные дефекты перфузии обычно меньше дефектов накопления ^{125}I -MIBG и меньше участков с аномалией сократимости миокарда [57] (табл. 1).

Заключение

Таким образом, синдром такотсубо характеризуется отсутствием обструкции коронарных артерий, сократительной дисфункцией, сердечной недостаточностью, у части пациентов со стрессорной кардиомиопатией отмечается подъем сегмента ST и удлинение интервала QTc. У большинства пациентов с СТ эхокардиографически выявляется апикальное баллонирование сердца. У каждого десятого пациента с СТ развиваются желудочковые аритмии. У большинства пациентов с СТ отмечается подъем уровня маркеров некроза (тропонин I, тропонин T, КФК-МВ), который существенно меньше, чем у больных ОИМ с подъемом сегмента ST. Уровень NT-proBNP, напротив, существенно выше у больных с СТ, чем у пациентов с ОИМ. Представленные данные свидетельствуют, что дифференциальная диагностика СТ и ОИМ должна базироваться на комплексном подходе, заключающемся в использовании ангиографии коронарных сосудов, эхокардиографии, в анализе ЭКГ, ОФЭКТ, определении уровня тропонинов, КФК-МВ, NT-proBNP.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда грант 21-15-00037. Раздел, посвященный BNP при синдроме такотсубо, выполнен в рамках государственного задания АААА-А15-115120910024-0.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.07.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T et al. Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. 1990; [In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese). Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990. p.56-64.]
2. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. Heart. 1997;78(5):509–11. DOI: 10.1136/hrt.78.5.509
3. Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. Gender Medicine. 2010;7(1):71–7. DOI: 10.1016/j.genm.2010.01.006
4. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. Clinical Autonomic Research. 2018;28(1):53–65. DOI: 10.1007/s10286-017-0465-z
5. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, Wang Z, Torguson R, Gai J et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017;6(3):280–6. DOI: 10.1177/2048872616633881
6. Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Harada M et al. Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. International Journal of Cardiology. 2017;235:87–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.090
7. Scally C, Abbas H, Ahearn T, Srinivasan J, Mezincescu A, Rudd A et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. Circulation. 2019;139(13):1581–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975
8. Lemor A, Ramos-Rodriguez AJ, De La Villa R, Hosseini Dehkordi SH, Vazquez de Lara F, Lee S et al. Impact of gender on in-hospital outcomes in patients with Takotsubo syndrome: A nationwide analysis from 2006 to 2014. Clinical Cardiology. 2019;42(1):13–8. DOI: 10.1002/clc.23109
9. Kim H, Senecal C, Lewis B, Prasad A, Rajiv G, Lerman LO et al. Natural history and predictors of mortality of patients with Takotsubo syndrome. International Journal of Cardiology. 2018;267:22–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.139
10. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and Estrogen Are Involved in the Pathogenesis of Emotional

- Stress-induced Acute Heart Attack. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1148(1):479–85. DOI: 10.1196/annals.1410.079
11. Feng Y, Madungwe NB, da Cruz Junho CV, Bopassa JC. Activation of G protein-coupled oestrogen receptor 1 at the onset of reperfusion protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury by reducing mitochondrial dysfunction and mitophagy. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(23):4329–44. DOI: 10.1111/bph.14033
12. Menazza S, Sun J, Appachi S, Chambliss KL, Kim SH, Aponte A et al. Non-nuclear estrogen receptor alpha activation in endothelium reduces cardiac ischemia-reperfusion injury in mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017;107:41–51. DOI: 10.1016/j.jmcc.2017.04.004
13. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):333–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
14. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *European Heart Journal*. 2016;37(37):2823–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv757
15. Chhabra L, Khalid N, Sareen P. Extremely Low Prevalence of Takotsubo Cardiomyopathy and Transient Cardiac Dysfunction in Stroke Patients With T-wave Abnormalities. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(6):1009. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.001
16. Dorfman T, Aqel R, Allred J, Woodham R, Iskandrian AE. Takotsubo Cardiomyopathy Induced by Treadmill Exercise Testing: An Insight Into the Pathophysiology of Transient Left Ventricular Apical (or Midventricular) Ballooning in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(11):1223–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.033
17. Skolnick AH. Transient Apical Ballooning Syndrome Precipitated by Dobutamine Stress Testing. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(7):501–2. DOI: 10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00015
18. Narayanan A, Russell MD, Sundararaman S, Shankar KK, Artman B. Takotsubo cardiomyopathy following electroconvulsive therapy: an increasingly recognised phenomenon. *Case Reports*. 2014;2014(1):bcr2014206816. DOI: 10.1136/bcr-2014-206816
19. Vieira A, Batista B, Tribolet de Abreu T. Iatrogenic Takotsubo Cardiomyopathy Secondary to Norepinephrine by Continuous Infusion for Shock. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2018;5(7):000894. DOI: 10.12890/2018_000894
20. Kido K, Guglin M. Drug-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(6):552–63. DOI: 10.1177/1074248417708618
21. Olson PC, Agarwal V, Lafferty JC, Bekheit S. Takotsubo Cardiomyopathy precipitated by opiate withdrawal. *Heart & Lung*. 2018;47(1):73–5. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.10.001
22. Sarcon A, Ghadri J-R, Wong G, Luscher TF, Templin C, Amsterdam E. Takotsubo cardiomyopathy associated with opiate withdrawal. *QJM*. 2014;107(4):301–2. DOI: 10.1093/qjmed/hct219
23. Lemesle F, Lemesle F, Nicola W, Pierre Jonville-Béra A. First case of stress cardiomyopathy as a result of methadone withdrawal secondary to drug-drug interaction. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28(3):387.e5–387.e6. DOI: 10.1016/j.ajem.2009.07.007
24. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, Skovgaard DC, Oturai DB, Søholm H et al. ¹²³I-MIBG Scintigraphy in the Subacute State of Takotsubo Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):982–90. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.028
25. Marfella R, Barbieri M, Sardu C, Rizzo MR, Siniscalchi M, Paolisso P et al. Effects of α -lipoic acid therapy on sympathetic heart innervation in patients with previous experience of transient takotsubo cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2016;67(2):153–61. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.07.012
26. Smeijers L, Szabó BM, Kop WJ. Psychological distress and personality factors in takotsubo cardiomyopathy. *Netherlands Heart Journal*. 2016;24(9):530–7. DOI: 10.1007/s12471-016-0861-3
27. Núñez-Gil IJ, Bernardo E, Feltes G, Escaned J, Mejía-Rentería HD, De Agustín JA et al. Platelet function in Takotsubo cardiomyopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;39(4):452–8. DOI: 10.1007/s11239-014-1109-y
28. Uchida Y, Egami H, Uchida Y, Sakurai T, Kanai M, Shirai S et al. Possible Participation of Endothelial Cell Apoptosis of Coronary Microvessels in the Genesis of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 2010;33(6):371–7. DOI: 10.1002/clc.20777
29. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, Lairez O, Lambert E, Lambert G et al. Direct Evidences for Sympathetic Hyperactivity and Baroreflex Impairment in Tako Tsubo Cardiopathy. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93278. DOI: 10.1371/journal.pone.0093278
30. Lee SJ, Kang JG, Ryu OH, Kim CS, Ihm S-H, Choi MG et al. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(5):799–806. DOI: 10.1530/EJE-08-0808
31. Nandal S, Castles A, Asrar ul Haq M, van Gaal W. Takotsubo cardiomyopathy triggered by status epilepticus: case report and literature review. *BMJ Case Reports*. 2019;12(1):e225924. DOI: 10.1136/bcr-2018-225924
32. Belcour D, Jabot J, Grard B, Roussiaux A, Ferdynus C, Vandroux D et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients: Critical Care Medicine. 2015;43(10):2164–70. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001191
33. Yamaguchi H, Nagase H, Yoshida S, Tokumoto S, Hayashi K, Toyoshima D et al. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion accompanied by Takotsubo cardiomyopathy. *Brain and Development*. 2019;41(3):305–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.10.002
34. Finsterer J, Stollberger C. Simultaneous transient global amnesia and Takotsubo syndrome after death of a relative: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2019;13(1):22. DOI: 10.1186/s13256-018-1928-0
35. Binaghi G, Congia D, Cossa S, Ganga R, Giardina G, Matta G et al. Seizures and recurrence of Takotsubo syndrome: One clinical presentation and trigger, but two different anatomical variants in the same patient. A case to meditate on. *Seizure*. 2018;63:37–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.10.014
36. Young RSK, Osbakken MD, Briggs RW, Yagel SK, Rice DW, Goldberg S. ³¹P NMR study of cerebral metabolism during prolonged seizures in the neonatal dog. *Annals of Neurology*. 1985;18(1):14–20. DOI: 10.1002/ana.410180104
37. Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL. Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;90(2):73–7. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02682.x
38. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(7):387–97. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.39
39. Kato K, Lyon AR, Ghadri J-R, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017;103(18):1461–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309783
40. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine Activates Both Gs and Gi Pathways, but Norepinephrine Activates Only the Gs Pathway through Human β_2 -Adrenoceptors Overexpressed in Mouse Heart. *Molecular Pharmacology*. 2004;65(5):1313–22. DOI: 10.1124/mol.65.5.1313
41. Heubach JF, Blaschke M, Harding SE, Ravens U, Kaumann AJ. Cardiac stimulant and cardiodepressant effects through overexpressed human β_2 -adrenoceptors in murine heart: regional differences and functional role of β_1 -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2003;367(4):380–90. DOI: 10.1007/s00210-002-0681-4
42. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β_2 -Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697–706. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591

43. Kuroda R, Shintani-Ishida K, Unuma K, Yoshida K. Immobilization Stress With α 2-Adrenergic Stimulation Induces Regional and Transient Reduction of Cardiac Contraction Through Gi Coupling in Rats. *International Heart Journal*. 2015;56(5):537–43. DOI: 10.1536/ihj.15-034
44. Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, Möllmann H, Troidl C, Szardien S et al. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):1943–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.092
45. Sachdeva J, Dai W, Kloner RA. Functional and Histological Assessment of an Experimental Model of Takotsubo's Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000921. DOI: 10.1161/JAHA.114.000921
46. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine Stimulates Apoptosis in Adult Rat Ventricular Myocytes by Activation of the α -Adrenergic Pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329–34. DOI: 10.1161/01.CIR.98.13.1329
47. Corley KC, Mauck HP, Shiel FO, Barber JH, Clark LS, Blocher CR. Myocardial Dysfunction and Pathology Associated with Environmental Stress in Squirrel Monkey: Effect of Vagotomy and Propranolol. *Psychophysiology*. 1979;16(6):554–60. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1979.tb01520.x
48. Häggendal J, Johansson G, Jönsson L, Thorén-Tolling K. Effect of Propranolol on Myocardial Cell Necroses and Blood Levels of Catecholamines in Pigs Subjected to Stress. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 2009;50(1):58–66. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1982.tb00940.x
49. Takano Y, Ueyama T, Ishikura F. Azelnidipine, unique calcium channel blocker could prevent stress-induced cardiac dysfunction like α - β -blocker. *Journal of Cardiology*. 2012;60(1):18–22. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.01.017
50. Ishikura F, Takano Y, Ueyama T. Acute effects of beta-blocker with intrinsic sympathomimetic activity on stress-induced cardiac dysfunction in rats. *Journal of Cardiology*. 2012;60(6):470–4. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.07.004
51. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *Journal of Nuclear Medicine*. 1987;28(10):1620–4. PMID: 3655914
52. DeGrado TR, Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Uptake mechanisms of meta- ^{123}I iodobenzylguanidine in isolated rat heart. *Nuclear Medicine and Biology*. 1995;22(1):1–12. DOI: 10.1016/0969-8051(94)00084-W
53. Glowinski JV, Kilty JE, Amara SG, Hoffman BJ, Turner FE. Evaluation of metaiodobenzylguanidine uptake by the norepinephrine, dopamine and serotonin transporters. *Journal of Nuclear Medicine*. 1993;34(7):1140–6. PMID: 8315492
54. Guilloteau D, Chalon S, Baulieu JL, Huguet F, Desplanches G, Chambon C et al. Comparison of MIBG and monoamines uptake mechanisms: Pharmacological animal and blood platelets studies. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1988;14–14(7–8):341–344. DOI: 10.1007/BF00254380
55. Morel O, Sauer F, Imperiale A, Cimarrelli S, Blondet C, Jesel L et al. Importance of Inflammation and Neurohumoral Activation in Takotsubo Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(3):206–13. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.10.031
56. Humbert O, Stamboul K, Gudjoncik A, Kanoun S, Richard C, Cochet A et al. Dual Diagnostic Role of ^{123}I -MIBG Scintigraphy in Inverted-Takotsubo Pattern Cardiomyopathy: Clinical Nuclear Medicine. 2015;40(10):816–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000864
57. Sestini S, Pestelli F, Leoncini M, Bellandi F, Mazzeo C, Mansi L et al. The natural history of takotsubo syndrome: a two-year follow-up study with myocardial sympathetic and perfusion G-SPECT imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(2):267–83. DOI: 10.1007/s00259-016-3575-2
58. Burgdorf C, Hof K von, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2008;15(1):65–72. DOI: 10.1016/j.nucclcard.2007.08.005
59. Tan AY, Verrier RL. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. P. 135–145. [DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00012-2]. In: *Handbook of Clinical Neurology*. [ISBN: 978-0-444-53491-0]. Elsevier;2013.
60. Donohue D, Ahsan C, Sanaei-Ardekani M, Movahed M-R. Early Diagnosis of Stress-Induced Apical Ballooning Syndrome Based on Classic Echocardiographic Findings and Correlation with Cardiac Catheterization. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1423.e1–1423.e8. DOI: 10.1016/j.echo.2005.05.017
61. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2002;143(3):448–55. DOI: 10.1067/mhj.2002.120403
62. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, Takotsubo Cardiomyopathy Study Group. Guidelines for Diagnosis of Takotsubo (Ampulla) Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2007;71(6):990–2. DOI: 10.1253/circj.71.990
63. Stiermaier T, Möller C, Graf T, Eitel C, Desch S, Thiele H et al. Prognostic Usefulness of the Ballooning Pattern in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(11):1737–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.055
64. El-Battrawy I, Behnes M, Ansari U, Hillenbrand D, Haghi D, Hoffmann U et al. Comparison and outcome analysis of patients with apical and non-apical takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2016;109(12):797–802. DOI: 10.1093/qjmed/hcw092
65. Fitzgibbons TP, Edwards YJK, Shaw P, Iskandar A, Ahmed M, Bote J et al. Activation of Inflammatory and Pro-Thrombotic Pathways in Acute Stress Cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;49(4):49. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00049
66. Dias A, Franco E, Janzer S, Koshkelashvili N, Bhalla V, Pressman GS et al. Performance of a novel clinic score in differentiating Takotsubo cardiomyopathy from ST elevation myocardial infarction within the first 24h. *International Journal of Cardiology*. 2016;203:12–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.044
67. Sun T, Ming Z, Liu Z, Lennon RJ, Yang S-W, Kwon T-G et al. Prevalence of diastolic function and clinical impact on long-term outcome in takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2017;244:7–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.068
68. Pérez Benítez SE, Pastor Ramírez O, Salazar Bonilla CJ, Solera Marín J. Cardiogenic shock induced by Takotsubo cardiomyopathy in early postoperative adrenalectomy period. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2019;66(5):288–91. DOI: 10.1016/j.rear.2018.12.005
69. Wagdy K, ElMaghawry M. Takotsubo cardiomyopathy: A potentially serious trap (Data from the International Takotsubo Cardiomyopathy Registry). *Global Cardiology Science and Practice*. 2015;2015(4):S5. DOI: 10.5339/gcsp.2015.55
70. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, Gottwald U, Schoeller R et al. Complications in the clinical course of takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(1):199–205. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.002
71. Stiermaier T, Eitel C, Desch S, Fuernau G, Schuler G, Thiele H et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(6):489–96. DOI: 10.1177/2048872615612456
72. Izumo M, Shiota M, Nalawadi S, Das J, Dohad S, Kuwahara E et al. Determinants of Secondary Pulmonary Hypertension in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2015;32(11):1608–13. DOI: 10.1111/echo.12949
73. Roghi A, Pedrotti P, Milazzo A, Bonacina E, Bucciarelli-Ducci C. Adrenergic Myocarditis in Pheochromocytoma. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13(1):4. DOI: 10.1186/1532-429X-13-4
74. de Miguel V, Arias A, Paissan A, de Arenaza DP, Pietrani M, Jurado A et al. Catecholamine-Induced Myocarditis in Pheochromocytoma. *Circulation*. 2014;129(12):1348–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002762

75. Begieneman MPV, Emmens RW, Rijvers L, Kubat B, Paulus WJ, Vonk ABA et al. Ventricular myocarditis coincides with atrial myocarditis in patients. *Cardiovascular Pathology*. 2016;25(2):141–8. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.12.001
76. Davide Muratori, Patrizia Pedrotti, Matteo Baroni, Armando Belloni, Giuseppina Quattrocchi, Angela Milazzo et al. Miocardite indotta da catecolamine in feocromocitoma. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2017;18(2):164–8. DOI: 10.1714/2663.27302
77. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa043046
78. Iacucci I, Carbone I, Cannavale G, Conti B, Iampieri I, Rosati R et al. Myocardial oedema as the sole marker of acute injury in Takotsubo cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *La radiologia medica*. 2013;118(8):1309–23. DOI: 10.1007/s11547-013-0931-1
79. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart*. 2009;95(17):1436–41. DOI: 10.1136/hrt.2009.170399
80. Song BG, Yang HS, Hwang HK, Kang GH, Park YH, Chun WJ et al. The Impact of Stressor Patterns on Clinical Features in Patients With Tako-tsubo Cardiomyopathy: Experiences of Two Tertiary Cardiovascular Centers. *Clinical Cardiology*. 2012;35(11):E6–13. DOI: 10.1002/clc.22053
81. Eitel I, Lücke C, Grothoff M, Sareban M, Schuler G, Thiele H et al. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Radiology*. 2010;20(2):422–31. DOI: 10.1007/s00330-009-1549-5
82. Schwarz K, Ahearn T, Srinivasan J, Neil CJ, Scally C, Rudd A et al. Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(8):745–55. DOI: 10.1016/j.echo.2017.03.016
83. Santoro F, Tarantino N, Ferraretti A, Ieva R, Musaico F, Guastafierro F et al. Serum interleukin 6 and 10 levels in Takotsubo cardiomyopathy: Increased admission levels may predict adverse events at follow-up. *Atherosclerosis*. 2016;254:28–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.012
84. Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H, Andrés M, Sionis A, Almendro-Delia M et al. Tako-tsubo Syndrome in Men: Rare, but With Poor Prognosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018;71(9):703–8. DOI: 10.1016/j.rec.2017.07.021
85. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart*. 2014;100(22):1804–12. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304691
86. Nasr DM, Tomasini S, Prasad A, Rabinstein AA. Acute Brain Diseases as Triggers for Stress Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and Outcomes. *Neurocritical Care*. 2017;27(3):356–61. DOI: 10.1007/s12028-017-0412-9
87. Chong C-R, Neil CJ, Nguyen TH, Stansborough J, Law GW, Singh K et al. Dissociation Between Severity of Takotsubo Cardiomyopathy and Presentation With Shock or Hypotension: Hypotension in Takotsubo cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 2013;36(7):401–6. DOI: 10.1002/clc.22129
88. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S et al. Time Course of Electrocardiographic Changes in Patients With TakoTsubo Syndrome. *Circulation Journal*. 2004;68(1):77–81. DOI: 10.1253/circj.68.77
89. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, Guastafierro F, Graf T, Möller C et al. Impact of persistent ST elevation on outcome in patients with Takotsubo syndrome. Results from the GERman Italian STress Cardiomyopathy (GEIST) registry. *International Journal of Cardiology*. 2018;255:140–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.068
90. Rosu D, Askandar S, Khouzam RN. Why Is Reverse Takotsubo “Reverse”? *Southern Medical Journal*. 2017;110(5):381–5. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000652
91. Agrawal S, Shirani J, Garg L, Singh A, Longo S, Longo A et al. Pheochromocytoma and stress cardiomyopathy: Insight into pathogenesis. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(3):255–60. DOI: 10.4330/wjc.v9.i3.255
92. Imran TF, Rahman I, Dikdan S, Shah R, Niazi OT, Thirunahari N et al. QT Prolongation and Clinical Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016;39(6):607–11. DOI: 10.1111/pace.12864
93. Lee J-H, Uhm J-S, Shin DG, Joung B, Pak H-N, Ko Y-G et al. Clinical significance of changes in the corrected QT interval in stress-induced cardiomyopathy. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(3):507–16. DOI: 10.3904/kjim.2015.330
94. Jesel L, Berthon C, Messas N, Lim HS, Girardey M, Marzak H et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1171–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.04.002
95. Stiermaier T, Rommel K-P, Eitel C, Möller C, Graf T, Desch S et al. Management of arrhythmias in patients with Takotsubo cardiomyopathy: Is the implantation of permanent devices necessary? *Heart Rhythm*. 2016;13(10):1979–86. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.06.013
96. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *Journal of Cardiology*. 1991;21(2):203–14. PMID: 1841907
97. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(11):858–65. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010
98. Hoyt J, Lerman A, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Left anterior descending artery length and coronary atherosclerosis in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress induced cardiomyopathy). *International Journal of Cardiology*. 2010;145(1):112–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.06.018
99. Azzarelli S, Galassi AR, Amico F, Giacoppo M, Argentino V, Tomasello SD et al. Clinical Features of Transient Left Ventricular Apical Ballooning. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(9):1273–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.065
100. Tarkin JM, Khetyar M, Kaski JC. Management of Tako-tsubo Syndrome. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2008;22(1):71–7. DOI: 10.1007/s10557-007-6074-7
101. Meimoun P, Malaquin D, Benali T, Boulanger J, Zemir H, Tribouillet C. Transient impairment of coronary flow reserve in tako-tsubo cardiomyopathy is related to left ventricular systolic parameters. *European Journal of Echocardiography*. 2008;10(2):265–70. DOI: 10.1093/ejehocardi/jen222
102. Sganzerla P, Alioto G, Funaro A, Passaretti B, Borghini E, Guglielmetto S. Transthoracic Doppler ultrasound coronary flow reserve evaluation: preliminary insights into pathophysiology of Takotsubo cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2008;9(12):1229–34. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328313e890
103. Abdrakhmanova A.I., Saifullina G.B., Amirov N.B. Myocardial perfusion scintigraphy in the diagnostics of takotsubo syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):125–30. [Russian: Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б., Амиров Н.Б. Место перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике синдрома такотсубо. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(12):125–30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-125-130
104. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical Features and Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Myocardial Viability and Prognosis in Takotsubo Cardiomyopathy (Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome). *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(2):296–301. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.091
105. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, Kaden JJ, Borggrefe M, Pappavassiliu T. Cardiovascular magnetic resonance findings in typ-

- ical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *International Journal of Cardiology*. 2007;120(2):205–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.09.019
106. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–286. DOI: 10.1001/jama.2011.992
107. Abanador-Kamper N, Kamper L, Wolfertz J, Pomjanski W, Wolf-Pütz A, Seyfarth M. Evaluation of therapy management and outcome in Takotsubo syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):225. DOI: 10.1186/s12872-017-0661-8
108. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and Significance of Electrocardiographic Patterns, Troponin Levels, and Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count in Patients With Stress (Tako-tsubo) Cardiomyopathy and Comparison to Those in Patients With ST-Elevation Anterior Wall Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(12):1723–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.062
109. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2008;124(3):283–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.002
110. Tarantino N, Santoro F, Guastafierro F, Di Martino LFM, Scarcia M, Ieva R et al. “Lambda-wave” ST-elevation is associated with severe prognosis in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(6):e12581. DOI: 10.1111/anec.12581
111. Akashi YJ, Musha H, Kida K, Itoh K, Inoue K, Kawasaki K et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(7):1171–6. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.03.011
112. Jim M-H, Chan AO-O, Tsui P-T, Lau S-T, Siu C-W, Chow W-H et al. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads. *Heart and Vessels*. 2009;24(2):124–30. DOI: 10.1007/s00380-008-1099-9
113. Madias JE. Prevalence of Comorbidities in Patients with Takotsubo Syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(8):e19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.02.022
114. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, Antonucci D, Brenner R, Bossone E et al. Comorbidities Frequency in Takotsubo Syndrome: An International Collaborative Systematic Review Including 1109 Patients. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(6):654.e11-654.e19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.01.016
115. Rueda D, Aguirre R, Contardo D, Finocchietto P, Hernandez S, di Fonzo H. Takotsubo Myocardiopathy and Hyperthyroidism: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*. 2017;18:865–70. DOI: 10.12659/AJCR.905121
116. Murdoch D, O’Callaghan W, Reda E, Niranjana S. Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Primary Hyperthyroidism Secondary to Toxic Multinodular Goiter. *International Journal of Angiology*. 2015;25(05):e121–2. DOI: 10.1055/s-0035-1548548
117. Omar S, Ali E, Mazek H, Mahmood T, Soontrapa S, Suarez J. Tako-tsubo Cardiomyopathy Associated with Hyperthyroidism Treated with Thyroidectomy. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2015;28(2):194–5. DOI: 10.1080/08998280.2015.11929227
118. Eliades M, El-Maouche D, Choudhary C, Zinsmeister B, Burman KD. Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Thyrotoxicosis: A Case Report and Review of the Literature. *Thyroid*. 2014;24(2):383–9. DOI: 10.1089/thy.2012.0384
119. Rubio A, Raasmaja A, Maia AL, Kim KR, Silva JE. Effects of thyroid hormone on norepinephrine signaling in brown adipose tissue. I. Beta 1- and beta 2-adrenergic receptors and cyclic adenosine 3’,5’-monophosphate generation. *Endocrinology*. 1995;136(8):3267–76. DOI: 10.1210/endo.136.8.7628360
120. Rubio A, Raasmaja A, Silva JE. Thyroid hormone and norepinephrine signaling in brown adipose tissue. II: Differential effects of thyroid hormone on beta 3-adrenergic receptors in brown and white adipose tissue. *Endocrinology*. 1995;136(8):3277–84. DOI: 10.1210/endo.136.8.7628361
121. Tamaki T, Node Y, Teramoto A. Changes of the plasma ketone body level and arterial ketone body ratio at the onset of mild aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research*. 2008;30(9):898–902. DOI: 10.1179/016164108X323708
122. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART registry. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:282–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.162
123. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy: Coronary Artery Disease. 2009;20(3):214–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283299260
124. Lazzaroni D, Bini M, Castiglioni P, Moderato L, Ciraci C, Camaio U et al. Anxiety disorders and stressful events in Takotsubo syndrome. *Cardiology Journal*. 2018;25(4):495–500. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0136
125. Dias A, Franco E, Mercedes A, Hebert K, Messina D, Quevedo HC. Clinical Features of Takotsubo Cardiomyopathy - A Single-Center Experience. *Cardiology*. 2013;126(2):126–30. DOI: 10.1159/000353369
126. El-Sayed AM, Brinjikji W, Salka S. Demographic and Co-Morbid Predictors of Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(9):1368–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.041
127. Burgdorf C, Kurowski V, Bonnemeier H, Schunkert H, Radke PW. Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): Focus on malignancies. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(10):1015–9. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.008
128. Madias JE. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with Takotsubo syndrome: A plausible ‘protective’ effect with pathophysiologic connotations. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(2):164–70. DOI: 10.1177/2048872615570761
129. Bill V, El-Battrawy I, Behnes M, Baumann S, Becher T, Elmas E et al. “Diabetes paradox” in Takotsubo Cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:88–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.136
130. Stiermaier T, Santoro F, El-Battrawy I, Möller C, Graf T, Novo G et al. Prevalence and Prognostic Impact of Diabetes in Takotsubo Syndrome: Insights From the International, Multicenter GEIST Registry. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1084–8. DOI: 10.2337/dc17-2609
131. Montenegro Sá F, Ruivo C, Santos LG, Antunes A, Saraiva F, Soares F et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a single-center retrospective study. *Coronary Artery Disease*. 2018;29(6):511–5. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000619
132. Ryabov VV, Gomboeva S.B., Shelkovnikova T.A., Baev A.E., Rebenkova M.S., Rogovskaya Yu.V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(12):47–54. [Russian: Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А., Баев А.Е., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных необструктивным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(12):47–54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-47-54
133. Ryabov VV, Fedorova S.B., Vyshlov E.V. Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis as a current problem of obstructive emergency cardiology. *Siberian Medical Journal*. 2019;33(4):10–8. [Russian: Рябов В.В., Федорова С.Б., Вышлов Е.В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза—актуальная проблема неотложной кардиологии. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2019;33(4):10–8]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18
134. Schlossbauer SA, Ghadri JR, Scherff F, Templin C. The challenge of Takotsubo syndrome: heterogeneity of clinical features. *Swiss Medical Weekly*. 2017;147:w14490. DOI: 10.4414/sm.w.2017.14490

135. Del Buono MG, Potere N, Chiabrando JG, Bressi E, Abbate A. Takotsubo syndrome: diagnostic work-up and clues into differential diagnosis. *Current Opinion in Cardiology*. 2019;34(6):673–86. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000672
136. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–908. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000670
137. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *European Heart Journal*. 2018;39(2):91–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx667
138. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2004;97(9):599–607. DOI: 10.1093/qjmed/hch094
139. Budnik M, Kochanowski J, Piatkowski R, Wojtera K, Peller M, Gaska M et al. Simple markers can distinguish Takotsubo cardiomyopathy from ST segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2016;219:417–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.015
140. Nef HM, Möllmann H, Weber M, Deetjen A, Brandt R, Hamm CW et al. Release pattern of cardiac biomarkers in left ventricular apical ballooning. *International Journal of Cardiology*. 2007;115(1):128–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.01.034
141. Stiermaier T, Santoro F, Graf T, Guastafierro F, Tarantino N, De Gennaro L et al. Prognostic value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Takotsubo syndrome. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(7):597–606. DOI: 10.1007/s00392-018-1227-1
142. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic Utility of Cardiac Biomarkers in Discriminating Takotsubo Cardiomyopathy From Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(1):2–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.12.004
143. Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, Azuma A, Matsubara H. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{123}I -BMIPP, ^{123}I -MIBG and ^{99m}Tc -PYP myocardial SPECT. *Annals of Nuclear Medicine*. 2005;19(6):435–45. DOI: 10.1007/BF02985570
144. Nakamura M, Onoguchi M, Shibutani T. Prediction of long-term cardiac events by ^{123}I -MIBG imaging after acute myocardial infarction and reperfusion therapy. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2019;7(2):121–128. DOI: 10.22038/ao-jnmb.2019.33991.1236
145. Minamisawa M, Izawa A, Motoki H, Kashima Y, Hioki H, Abe N et al. Prognostic Significance of Neuroadrenergic Dysfunction for Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2015;79(10):2238–45. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0265
146. Langhans B, Nadjiri J, Jähnichen C, Kastrati A, Martinoff S, Hadamitzky M. Reproducibility of area at risk assessment in acute myocardial infarction by T1- and T2-mapping sequences in cardiac magnetic resonance imaging in comparison to Tc99m-sestamibi SPECT. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(7):1357–63. DOI: 10.1007/s10554-014-0467-z
147. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, Ghotbi AA, Lassen ML, Andersen F et al. Cardiac ^{99m}Tc sestamibi SPECT and 18F FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(7):1407–16. DOI: 10.1007/s10554-014-0453-5

Федоров С.А.¹, Кордагов П.Н.¹, Анцыгина Л.Н.¹, Петренко В.Г.¹,
Есин С.Г.¹, Целоусова Л.М.², Крылов А.В.¹, Усачев Д.В.¹

¹ ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая
больница имени академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород, Россия

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАЗРЫВА ПЕРЕДНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОБЛАСТИ ВЕРХУШКИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛОЖНОЙ АНЕВРИЗМЫ В ОСТРУЮ СТАДИЮ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Одним из наиболее опасных осложнений острого инфаркта миокарда (ИМ) является разрыв левого желудочка, как наружный, так и внутренний. Несмотря на большое количество работ, посвященных вопросам ранней диагностики, а также алгоритмов маршрутизации пациентов с осложненными формами ИМ, летальность в рассматриваемой группе больных остается крайне высокой. Имеющиеся на данный момент времени публикации относительно тактики ведения пациентов с разрывами сердца крайне малочисленны, а ожидаемые результаты хирургического лечения неоднозначны. Приведенный клинический пример демонстрирует эффективность раннего открытого оперативного вмешательства, что свидетельствует о необходимости агрессивной тактики ведения в отношении пациентов с разрывами сердца.

Ключевые слова Разрыв сердца; осложненные формы ишемической болезни сердца

Для цитирования Fedorov S.A., Kordatou P.N., Antsygina L.N., Petrenko V.G., Esin, S.G., Tselousova L.M. et al Surgical treatment of rupture of the anterior wall of the left ventricle in the apical region with the formation of a false aneurysm in the acute stage of myocardial infarction. Kardiologiia. 2020;60(11):148–152. [Russian: Федоров С.А., Кордагов П.Н., Анцыгина Л.Н., Петренко В.Г., Есин С.Г., Целоусова Л.М. и др. Хирургическое лечение разрыва передней стенки левого желудочка в области верхушки с формированием ложной аневризмы в острую стадию инфаркта миокарда. Кардиология. 2020;60(11):148–152]

Для цитирования Федоров Сергей Андреевич. E-mail: sergiefedorov1991@yandex.ru

Введение

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются одной из основных причин летальности и инвалидизации населения индустриально развитых стран [1–3]. Согласно данным современной литературы, ежегодно в России регистрируется около 20 млн больных с ССЗ, что определяет уровень летальности в 700–800 тысяч человек в год [3, 4, 5]. Несмотря на то, что смертность пациентов с ИБС в общей структуре ССЗ имеет некоторую тенденцию к снижению, догоспитальная и внутрибольничная летальность от осложненных форм ИБС остается крайне высокой и достигает от 9 до 70% [6]. Подобный разброс статистических данных определен отсутствием верификации осложненных форм острого ИМ, которая имеет место в 9–30% случаев [3, 7]. В ряде работ осложненные формы ИБС как причины летальных исходов вообще отсутствуют [8].

Одним из наиболее опасных осложнений острого периода инфаркта является механическое нарушение герметизации полостей сердца – разрыв миокарда [3, 5, 9]. Попытки систематизировать знания о разрывах миокарда в плане разработки алгоритма лечения крайне тяжелой группы больных ведутся на протяжении последних 30 лет [10].

Несмотря на совершенствование техники оперативного пособия, а также разработки алгоритма оказания по-

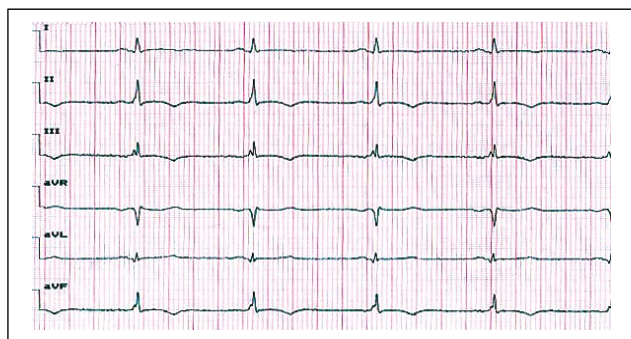
мощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС), летальность при разрыве миокарда остается чрезвычайно высокой, а случаи благоприятного исхода являются скорее исключением, нежели правилом, и в большинстве случаев являются следствием небольшого разрыва межжелудочковой перегородки (МЖП) [11].

Имеющиеся на данный момент публикации, посвященные хирургическому лечению острого разрыва левого желудочка (ЛЖ) малочисленны, а приводящиеся в них данные демонстрируют высокие показатели летальности, что безусловно определяет актуальность рассматриваемой нами проблемы [1, 5]. Приведенный клинический пример говорит о эффективности открытого оперативного пособия в крайне тяжелой группе больных, а оптимизация алгоритмов ранней диагностики и маршрутизации пациентов с разрывом ЛЖ позволит улучшить результаты хирургического метода лечения и снизить летальность больных с осложненными формами ИБС.

Клинический случай

Пациент Л., 51 год, 10.10.2016 г. был переведен в ГБУЗ НО «СККБ имени академика Б.А. Королева» из ЦРБ Нижегородской области с жалобами на одышку в покое, боли за грудиной давящего характера, рецидивирующие, длительные, не купирующиеся приемом нитропрепаратов, что потребовало оказания незамедлитель-

Рисунок 1. ЭКГ до операции. Пациент Л., 51 год. Подострая стадия циркулярного не-QИМ



ной интенсивной кардиотонической и диуретической терапии в условиях ОРИТ. При первичном осмотре состояние больного расценено как тяжелое. Телосложение нормостеническое, ИМТ=26 кг/м². При аускультативном исследовании отмечено выраженное ослабление тонов сердца, отсутствие шумовой симптоматики. Артериальное давление (АД) 90/60 мм рт. ст.; ЧСС 72 уд/мин; частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в мин; дыхание везикулярное, ослабленное в нижних полях обоих легких, хрипов нет. Печень по краю реберной дуги, пастозность обеих голени.

Из анамнеза заболевания известно, что больной многие годы страдал гипертонической болезнью, но регулярного лечения не получал. В январе 2016 г. у пациента впервые развился затяжной приступ загрудинных болей, который купировался самостоятельно через 30 минут. Врачом скорой медицинской помощи (КСМП) была предложена госпитализация в специализированный кардиологический стационар, от которой больной отказался. В последующем за медицинской помощью не обращался, не обследовался, не лечился. 28.09.2016 г. на фоне повышения температуры до 37,8°C появились острые боли в левой половине грудной клетки, четко локализованные, иррадиирующие в левую верхнюю конечность, одышка в покое, в связи с чем КСМП пациент был госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. Во время нахождения в условиях терапевтического стационара больной отмечал эпизоды рецидивирующих болей за грудиной с интервалом в несколько дней, купируемых внутривенной инфузией препаратов нитроглицеринового ряда. В плане дообследования пациенту была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), по результатам которой была диагностирована аневризма в области верхушки ЛЖ, признаки гидроперикарда. На фоне проводимой консервативной терапии в течение 7 дней было отмечено значительно ухудшение состояния в виде прогрессирования стенокардитического синдрома, нарастания одышки покоя, нестабильности параметров центральной гемодинамики, по поводу чего пациент был переведен в ОРИТ для стабилизации общего состояния и продолжения кур-

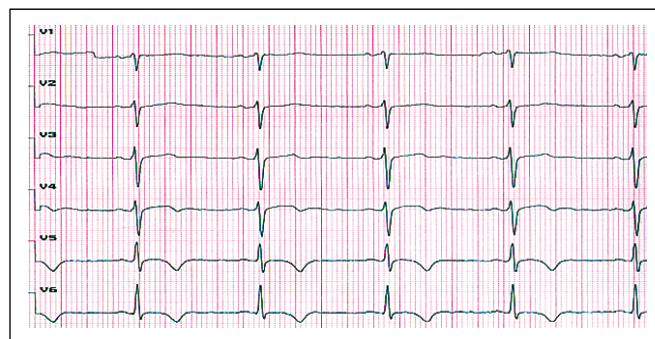


Рисунок 2. Пациент Л., 51 год. ЭхоКГ до операции. 4-камерная апикальная позиция. Объем ЛЖ с включением аневризмы: КДО – 244 мл. ФВ 48%

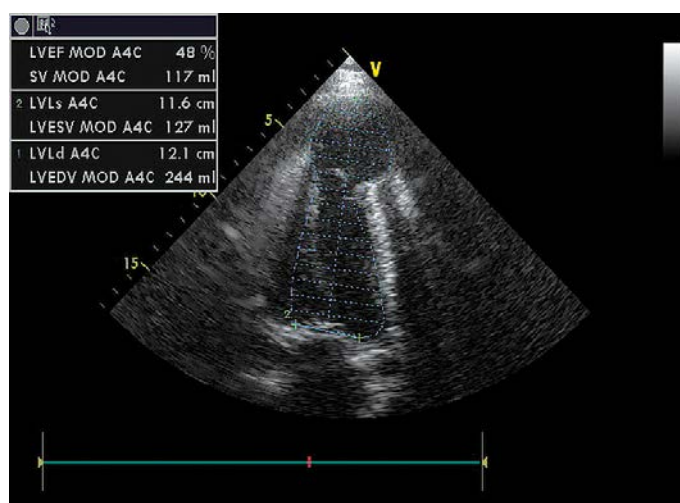
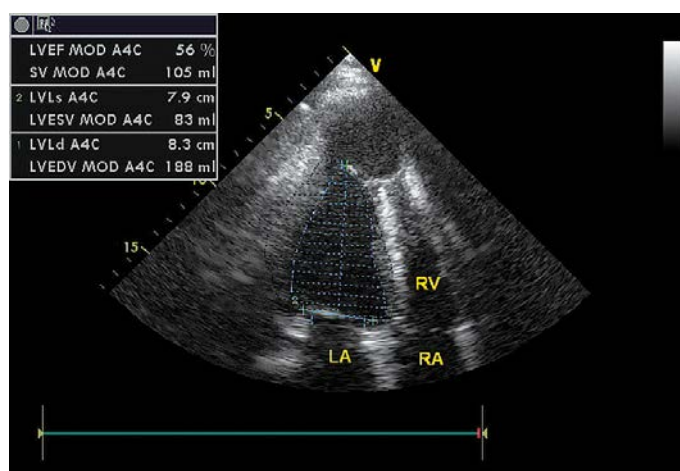


Рисунок 3. Пациент Л., 51 год. ЭхоКГ до операции. 4-камерная апикальная позиция



са консервативной медикаментозной терапии. Учитывая данные инструментального дообследования, а также отсутствие стабилизации состояния, несмотря на проводимое лечение, больной был консультирован выездной бригадой специалистов кардиохирургической клиники, в составе кардиолога, кардиохирурга, реаниматолога.

По данным электрокардиографии (ЭКГ), снятой при поступлении в клинику, регистрировался регулярный синусовый ритм с ЧСС – 62 уд/мин. Нормограмма (угол альфа = +580). В сравнении с результатами предшествующих протоколов ЭКГ был отмечен регресс зубцов RV₃–V₄, дугообразный подъем сегмента ST до 1,0 мм и отрицательные коронарные зубцы Т в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆, что было расценено как циркулярный не-QИМ (рис. 1).

Анализ крови на биомаркеры некроза миокарда были отрицательные (тропонин I – 0,5 нг/мл, креатинфосфокиназа – 220 Ед/л), что первоначально вызвало затруднение в диагностике фазы ИМ.

При помощи трансторакальной ЭхоКГ выявлено: левое предсердие (ЛП) 53/44 мм.; правое предсердие (ПП) 52/44 мм.; правый желудочек (ПЖ): конечно-диастолический размер (КДР) 31 мм.; ЛЖ: КДР 62 мм, конечно-систолический размер (КСР) 45 мм.; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 56%. В области верхушки локализовался дефект до 2,3 см, мешковидная ложная аневризма размером 3,5×6,0 см с пристеночным тромбом. Объем аневризмы около 65 мл. Расчеты объемов ЛЖ по модифицированной формуле Симпсон: с включением аневризмы – конечно-диастолический объем (КДО) 244 мл, конечно-систолический объем (КСО) 127 мл, ударный объем (УО) 117 мл, ФВ 48% (рис. 2), без включения аневризмы – КДО 188 мл, КСО 83 мл, УО 105 мл, ФВ 56% (рис. 3). Полость перикарда расширена до 4,0 см, с признаками сдавления правых камер сердца.

Для уточнения характера поражения коронарного русла в неотложном порядке была выполнена селективная коронарография (СКГ), по результатам которой была верифицирована окклюзия проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), рис. 4.

К вечеру первых суток госпитализации в клинику (10.10.2016 г.) было отмечено резкое ухудшение состояния пациента в виде манифестирующей картины кардиогенного шока. Учитывая крайне тяжелое состояние больного, а также результаты лабораторно-инструментальных методов дообследования, был проведен расширенный кардиохирургический консилиум, решением которого было показано выполнение экстренного хирургического вмешательства по жизненным показаниям. Пациент по экстренным показаниям был взят в операционную.

Техника операции

Учитывая картину геморрагического шока и явлений гемоперикарда этапу стернотомии предвостановил этап периферического (бедренного) подключения артериальной канюли аппарата искусственного кровообращения. Доступ к сердцу был осуществлен путем выполнения сре-

Рисунок 4. Пациент Л., 51 год. СКГ. Окклюзия ПНА проксимальной трети

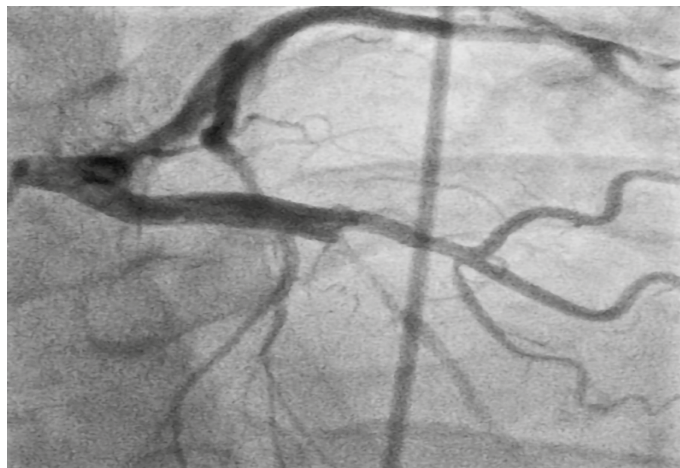


Рисунок 5. Пациент Л., 51 год. Фрагмент операции. Разрыв ЛЖ более 2 см в области верхушки

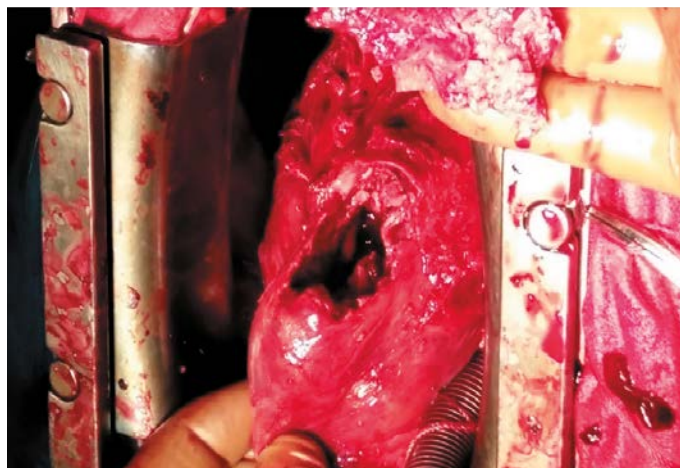


Рисунок 6. Пациент Л., 51 год. Фрагмент операции. Удаление тромбмассы из полости аневризмы



динной стернотомии. Из полости перикарда эвакуировано 600 мл сгустков крови, до освобождения ушка ПП, через которое была проведена двухпросветная венозная канюля. После получения адекватного венозного возвра-

Рисунок 7. Пациент Л., 51 год. ЭхоКГ после операции. 4-камерная апикулярная позиция

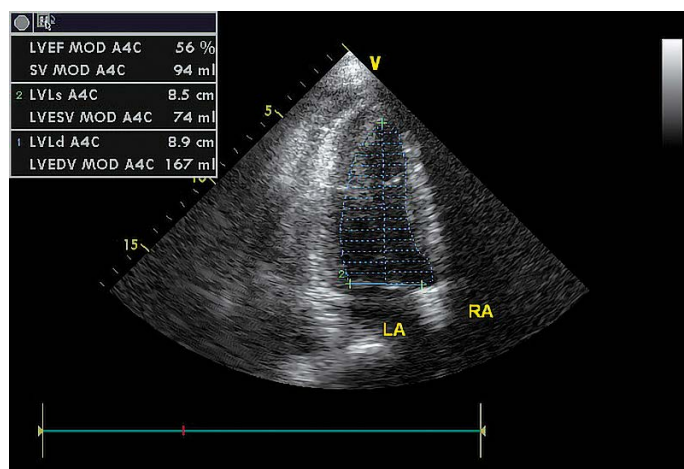
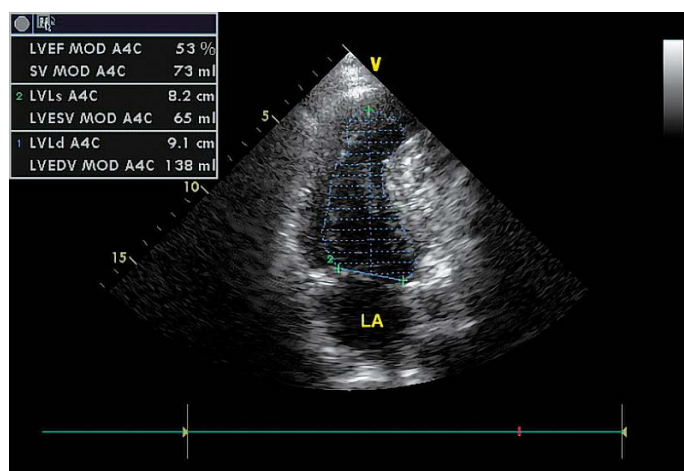


Рисунок 8. Протокол трансторакальной ЭхоКГ через 24 мес. после операции



та было начато параллельное искусственное кровообращение (ИК). После выделения сердца из спаек полностью удалены сгустки крови из полости перикарда. Начато нормотермическое ИК в условиях фармакохолодовой кардиopleгии, осуществленной путем антеградного введения кардиopleгического раствора «Кусталиол» в корень аорты. При отделении верхушки сердца выявлен надорвавшийся тонкостенный мешок ложной аневризмы (6×5×4 см) с линейным продольным разрывом около 2 см (рис. 5). В полости аневризматического мешка и полости ЛЖ визуализированы сгустки свернувшейся крови объемом до 150 мл. (рис. 6). Проведена эвакуация сгустков крови из полости аневризматического мешка, полости ЛЖ с последующим иссечением аневризматического мешка. Длина шейки аневризмы на плегированном сердце составила 4 см. В плане профилактики материальной эмболии выполнено неоднократное промывание полости ЛЖ физиологическим раствором. После очистки полости ЛЖ от инородных тромботических масс было выявлено расслоение МЖП без формирования дефек-

та МЖП. В дефект стенки ЛЖ, в пределах здоровых тканей, имплантирована заплата из ксеноперикарда (6×5 см) с умеренным кисетированием шейки аневризмы. Участок расслоения МЖП укреплен отдельными П-образными швами с выколом на линейную (6 см) тефлоновую прокладку, на стенку ПЖ. Остатки краев аневризматического мешка сшиты между собой трехрядным обвивным швом на встречных тефлоновых прокладках линейно (длина шва 7 см).

Далее выполнено аутовенозное коронарное шунтирование ПНА по стандартной методике.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент переведен в палату из ОРИТ на 4-е сутки. Больной выписан из клиники на 16 послеоперационные сутки с улучшением общего клинического состояния в виде полного купирования симптомов ИБС. Данные трансторакальной ЭхоКГ позволили провести гемодинамическую оценку полученных результатов хирургического лечения: ЛЖ эллипсоидной формы, дефектов и патологических сбросов крови в области верхушки ЛЖ не определяется. В апикулярной трети ЛЖ регистрировалась акинезия передней стенки и МЖП, гипокинезия боковой стенки. КДО – 167 мл. КСО – 74 мл. УО – 94 мл. ФВ – 56% (рис. 7).

В последующем пациент находился на амбулаторном наблюдении кардиолога и кардиохирурга клиники с плановыми визитами 1 раз в 6 месяцев. Данные общеклинического осмотра позволили выявить улучшение самочувствия больного, повышение толерантности к физической нагрузке, купирование стенокардитического симптомокомплекса, а также полный отказ от препаратов нитроглицеринового ряда.

Данные трансторакальной ЭхоКГ выполненной через 24 мес. после операции продемонстрировали закономерные протекающие процессы обратного ремоделирования миокарда ЛЖ. Так было отмечено: сохранение эллипсоидной формы ЛЖ, циркулярная акинезия апикулярных отделов ЛЖ, отсутствие тромботических масс в полости ЛЖ. ФВ – 53%. КДО/КСО – 138/73 мл, УО – 73 мл (рис. 8).

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует пример возникновения разрыва миокарда при подострой стадии нетрансмурального ИМ. Применение трансторакальной ЭхоКГ помогло достаточно точно определить локализацию разрыва миокарда и охарактеризовать геометрические параметры псевдоаневризмы, что безусловно повлияло на тактику ведения больного.

Анализируя данные анамнеза больного, можно предположить, что данное осложнение произошло на первой неделе острого инфаркта, когда миомаляция достиг-

ла своего максимума, а внезапное ухудшение состояния и отрицательная динамика клинической картины 10.10.2016 г. могли свидетельствовать о расширении зоны разрыва. Подострое течение неполного разрыва миокарда с формированием ложной аневризмы и тромбов в ее полости позволили дожить пациенту до хирургического лечения, а успешно выполненная операция – сохранить жизнь больного. После операции значительно улучшились показатели трансторакальной ЭхоКГ (сохранена эллипсоидная форма ЛЖ и его глобальная систолическая функция), что нашло отражение в значительном улучшении качества жизни пациента. Результаты трансторакальной ЭхоКГ, полученные в среднесрочном периоде наблюдения, продемонстрировали гемодинамическую эффективность хирургического вмешательства, что говорит о целесообразности приверженности к более ранней, «агрессивной» тактике ведения в отношении рассматриваемой группы больных. Таким образом, ссылаясь на собственный опыт, а также результаты как отечественных, так и зарубежных исследователей, можно однозначно сказать, что наружный постинфарктный разрыв сердца явля-

ется абсолютным показанием к выполнению экстренного оперативного пособия в условиях специализированного кардиохирургического стационара. В свою очередь формирование ложной аневризмы сердца позволяет отсрочить выполнение экстренной операции и тщательно подготовить пациента к высокотравматичному вмешательству. Сроки выполнения операции в данном случае неопределенны и обусловлены состоянием пациента, а также состоянием параметров центральной гемодинамики. При ухудшении общеклинического состояния, нарушении сократительной способности миокарда ЛЖ, формировании гемоперикарда, а также прогрессировании признаков хронической сердечной недостаточности считаем обоснованным выполнение оперативного вмешательства, что согласуется с единичными публикациями, касающимися вопросов хирургического лечения данной крайне тяжелой формы ИБС.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.12.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokeriya L.A., Alshibaya M.M., Vishchipanov S.A., Kovalenko O.A., Vishchipanov A.S., Amirbekov M.M. et al. To the question about the long-term results of surgical treatment of CHD patients with postinfarction ventricular septal rupture. The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases. 2017;18(1):13–8. [Russian: Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Вищипанов С.А., Коваленко О.А., Вищипанов А.С., Амирбеков М.М. и др. К вопросу об отдаленных результатах хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным разрывом межжелудочковой перегородки. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017;18(1):13–8]
2. Glynn P., Lloyd-Jones D.M., Feinstein M.J., Carnethon M., Khan S.S. Disparities in Cardiovascular Mortality Related to Heart Failure in the United States. Journals of the American College of Cardiology 2019; 73(18):2354–2355. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.042.PMID: 31072580
3. Alshibaya M.M. Strategy and surgical technique for post-infarction heart ruptures. Cardiology: news, opinions, training. 2017;1(12):66. [Russian: Алшибая М.М. Стратегия и хирургическая техника при постинфарктных разрывах сердца. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;1(12):66]
4. Glushchenko V.A., Irklienko E. K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. Medicine and organization of health care. 2019;4(1):56–63. [Russian: Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистые заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63]
5. Zhbanov I.V., Molochkov A.V., Aksel'rod B.A., Shmyrin M.M., Fedulova S.V., Shabal'kin B.V. Surgical treatment of postinfarction ruptures of interventricular septum. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013;2:35–9. [Russian: Жбанов И.В., Молочков А.В., Аксельрод Б.А., Шмырин М.М., Федуллова С.В., Шабалкин Б.В. Хирургическое лечение постинфарктных разрывов межжелудочковой перегородки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;2:35–9]
6. Kovalchuk E.Yu., Soroka V.V., Rysev A.V. Post-infarction cardiac rupture: epidemiologic and clinical (based on materials “ST.-Petersburg Scientific Research Institute for emergency care” named I.I. Dzhanelidze). Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2015;7(2):63–7. [Russian: Ковальчук Е.Ю., Сорока В.В., Рысев А.В. Постинфарктные разрывы сердца: эпидемиология и клиника (по материалам НИИ СП. им. И.И. Джанелидзе). Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;7(2):63–7]
7. Dalen J.E., Alpert J.S., Goldberg R.J., Weinstein R.S. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. Am J Med. 2014;127(9):807–12. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.015. Epub 2014 May 5.
8. Schuurin MJ, Robbers-Visser D, Driessen AHG, Piek JJ. An anterolateral papillary muscle rupture due to inferoposterior ischaemia. Netherlands Heart Journal. 2020;28(6):356–7. DOI: 10.1007/s12471-019-01355-3
9. Smit M, Coetzee AR, Lochner A. The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2020;34(9):2501–12. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.10.005
10. Rudenko D.A., Vitsukaev V.V., Makal'skiy P.D., Tsikanova N.M. Successful surgical management of a patient with multiple postinfarction ventricular septal ruptures. Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019;61(4):355–60. [Russian: Руденко Д.А., Вицукаев В.В., Макальский П.Д., Циканова Н.М. Случай успешного хирургического лечения пациента с множественными постинфарктными разрывами межжелудочковой перегородки. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;61(4):355–60]. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-355-360
11. Rudakova L.E., Rakhmatullov F.K., Bondarenko L.A., Fatkabrarov M.F., Fatkabrarova A.M. Retrospective analysis of myocardial rupture cases in patients with acute myocardial infarction. Russian Cardiology Journal. 2010;15(4):10–4. [Russian: Рудакова Л.Е., Рахматуллово Ф.К., Бондаренко Л.А., Фаткаббаров М.Ф., Фаткаббарова А.М. Результаты ретроспективного анализа случаев разрыва сердца в остром периоде инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2010;15(4):10–4]



*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 15–29 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антиромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^а, лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных^а трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^б наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. ^а 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