

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

1'2021

Том 61

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
И РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ВЛИЯНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ
ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
С ПРИЗНАКАМИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИИ
И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
МИОКАРДА ЛЖ

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ АГ
И УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА РИСК
СМЕРТИ (27-ЛЕТНЕЕ КОГОРТНОЕ
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ
И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
С РАЗВИТИЕМ ПРОГНОСТИЧЕСКИ
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
ИМПСТ ПО ДАННЫМ МРТ СЕРДЦА
С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ

THE ROLE OF PROGNOSTIC NUTRITIONAL
INDEX IN PATIENTS WITH NONST SEGMENT
ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

AN EARLY ECHOCARDIOGRAPHIC
PREDICTION FOR FUNCTIONAL MYOCARDIAL
RECOVERY AFTER ST ELEVATION
MYOCARDIAL INFARCTION

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ
НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ:
ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ И РОЛЬ
МИКРОБИОЛОГИСТИКИ



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

ЮПЕРИО® – ОСНОВА ЖИЗНЕСПАСЮЩЕЙ 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

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность (HFr класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ, или у пациентов старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. Одновременное применение с АПФ, а также период 36 часов после отмены АПФ. Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. Наследственный ангионевротический отек. Одновременное применение с препаратами, содержащими дисульфид, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), биллиарный цирроз и холестаз. Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме (или восстановить ЦК). В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гиповолемия, диета с высоким содержанием калия. Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. Побочное действие. Очень часто (>10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-10%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотония, повышенная утомляемость, головная боль, отек, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). **Взаимодействие** Одновременное применение с ингибиторами АПФ. Одновременное применение препарата Юперิโอ с ингибиторами АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, сиклифеном, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицин, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «Новartis Фарма»

* увеличение ФВ с 27,3% до 37,5% (p<0,0001) за год терапии Юперлио®

Ссылки: 1. Pandy A. et al. Canadian Journal of Cardiology. doi: 10.1016/j.cjcc.2017.07.315; Одноцентровое исследование у пациентов с СНФВ; продолжительность 1 год; n=60; 2. Januzzi J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821. PROVE-HF: многоцентровое проспективное одностороннее открытое исследование у пациентов с СНФВ, продолжительность наблюдения 52 недели, n = 794. 3. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ http://czs.minsdrav.ru/hf/recommend/134_4, O'Murphy J.J.V. et al. NEJM. 2014;371:993-1004; PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое событийно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНФВ; медиана наблюдения 27 месяцев; n=8442

Сокращения: ХСН - хроническая 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, ООО «Новartis Фарма», 2020, 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3, Тел.: 8 (495) 967 12 70, факс: 8 (495) 969 21 60

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

1'2021

Том 61

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 18.01.2021. 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока Омаров Ю.А., Веселова Т.Н., Шахнович Р.М., Сухинина Т.С., Жукова Н.С., Меркулова И.Н., Певзнер Д.В., Арутюнян Г.К., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Терновой С.К., Староверов И.И.	4
Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Насонов Е.А.	12
Влияние кардиопротективной тактики ведения пациентов онкологического профиля с признаками кардиотоксичности на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка Прус Ю.А., Аншелес А.А., Сергиенко И.В.	22
Влияние длительности аппликаций на отдаленную эффективность криобаллонной абляции устьев легочных вен Рзаев Ф.Г., Рачкова Ю.И., Николаева О.А., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В.	28
Сочетанное влияние артериальной гипертензии и употребления алкоголя на риск смерти (27-летнее когортное проспективное исследование) Долгалева И.В., Иванова А.Ю., Образцов В.В., Цимбалюк И.В., Карпов Р.С.	36
Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием Тереничева М.А., Арутюнян Г.К., Стукалова О.В., Певзнер Д.В., Шахнович Р.М., Терновой С.К., Демченкова А.Ю., Меркулова И.Н.	44
Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н.	52
The role of prognostic nutritional index in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome Saadet Demirtas Inci, Aysenur Ozkaya Ibis, Muhammed Erzurum, Nail Burak Ozbeyaz, Engin Algul, Hamza Sunman, Yasemin Gunduz, Kadriye Gayretli, Hilal Erken Pamukcu, Haluk Furkan Sahan	59

An early echocardiographic prediction for functional myocardial recovery after ST elevation myocardial infarction <i>Alper Karakuş, Berat Uğuz</i>	66
---	----

Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104) <i>Мячикова В.Ю., Маслянский А.А., Моисеева О.М.</i>	72
---	----

ОБЗОРЫ

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? <i>Калашников В.Ю., Мичурова М.С.</i>	78
---	----

Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики <i>Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Шипулина О.Ю., Караулова Ю.А., Писарюк А.С.</i>	87
--	----

Классификация стадий выраженного аортального стеноза на основе распространенности внеклапанного поражения сердца <i>Алехин М.Н.</i>	98
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Транскатетерная имплантация аортального клапана у пациента с критическим аортальным стенозом в состоянии кардиогенного шока <i>Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Шарпудинова Ч.Н., Колегаев А.С., Кучин И.В., Саличкин Д.В., Макеев М.И., Акчури Р.С.</i>	104
---	-----

Омаров Ю. А.¹, Веселова Т. Н.¹, Шахнович Р. М.¹, Сухинина Т. С.¹, Жукова Н. С.¹, Меркулова И. Н.¹, Певзнер Д. В.¹, Арутюнян Г. К.¹, Миронов В. М.¹, Меркулов Е. В.¹, Самко А. Н.¹, Терновой С. К.^{1,2}, Староверов И. И.¹

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

ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ МИОКАРДА С ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ В КАЧЕСТВЕ СТРЕСС-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ: СРАВНЕНИЕ С ИЗМЕРЕНИЯМИ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА

Цель	Оценка диагностической точности перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией (ЧП-ЭКС) в выявлении ишемии у больных с пограничными стенозами (50–75%) в коронарных артериях по сравнению с измерениями фракционного резерва кровотока (ФРК).
Материал и методы	В исследование были включены 25 больных с пограничными (50–75%) стенозами по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА) или коронарной ангиографии (КАГ). Впоследствии им были выполнены инвазивное измерение ФРК и ПКТ миокарда на томографе с 320-рядным детектором в сочетании со стресс-тестом ЧП-ЭКС. Значение показателя ФРК <0,8 указывало на гемодинамическую значимость стеноза. Перфузию миокарда оценивали визуально, путем согласованного заключения двух специалистов.
Результаты	Все пациенты прошли полный протокол исследования. Продолжительность навязывания искусственного ритма у всех пациентов составила 6 мин. Внутривенное введение атропина сульфата потребовалось 4 пациентам. ПКТ с ЧП-ЭКС выявила значимые для ФРК стенозы с чувствительностью, специфичностью, прогностической ценностью положительного результата и прогностической ценностью отрицательного результата 47, 90, 87 и 53% соответственно.
Заключение	ПКТ с ЧП-ЭКС в комбинации с КТА можно рассматривать как информативный метод обследования для одновременной оценки состояния коронарных артерий и выявления ишемии миокарда. Данная методика особенно актуальна для анализа гемодинамической значимости пограничных стенозов в коронарных артериях.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; компьютерная томография; перфузионная компьютерная томография; пограничный стеноз; чреспищеводная электрокардиостимуляция; фракционный резерв кровотока
Для цитирования	Omarov Y. A., Veselova T. N., Shakhnovich R. M., Sukhinina T. S., Zhukova N. S., Merkulova I. N. et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With Transesophageal Atrial Pacing Stress Test in Patients With Borderline Stenoses in the Coronary Arteries: a Comparison With Fractional Flow Reserve. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(1):4–11. [Russian: Омаров Ю. А., Веселова Т. Н., Шахнович Р. М., Сухинина Т. С., Жукова Н. С., Меркулова И. Н. и др. Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):4–11].
Автор для переписки	Омаров Юсуп Абакарович. E-mail: mugen13@narod.ru

Компьютерная томографическая ангиография (КТА) коронарных артерий (КА) широко используется для выявления атеросклеротических изменений в КА. Согласно современным клиническим рекомендациям, КТА является предпочтительным инструментальным методом диагностики у больных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ишемическую болезнь сер-

ца (ИБС) с низкой или средней претестовой вероятностью [1, 2]. Проспективные клинические исследования показали, что у больных с подозрением на ИБС использование КТА ассоциировано с лучшими клиническими исходами по сравнению с использованием диагностических тестов, направленных на выявление только ишемии миокарда [3, 4]. К ограничениям метода КТА относится невозможность функциональной оценки выявленных

стенозов. Для определения гемодинамической значимости стенозов и показаний к реваскуляризации миокарда часто приходится дополнительно проводить нагрузочные тесты с визуализацией миокарда – эхокардиографию (ЭхоКГ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Одним из методов выявления ишемии миокарда является перфузионная компьютерная томография (ПКТ) [5].

Для проведения стресс-тестов, направленных на оценку перфузии или преходящей ишемии миокарда, используют физическую нагрузку, фармакологические агенты или чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧП-ЭКС). У больных, которые не могут выполнять физическую нагрузку, безопасным и эффективным методом нагрузочного теста является ЧП-ЭКС [6]. При ЧП-ЭКС частота сердечных сокращений (ЧСС) восстанавливается сразу после прекращения стимуляции, а индуцированная ишемия миокарда обычно сохраняется не более минуты, что может проявляться депрессией сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в нескольких комплексах после прекращения ЧП-ЭКС. Эти особенности позволяют использовать ЧП-ЭКС при проведении ПКТ.

Очевидным преимуществом использования ПКТ является возможность одновременной оценки коронарной анатомии и функциональной значимости стенозов. Наибольший интерес для этой методики представляют больные с подозрением на ОКС, у которых при проведении КТА были выявлены пограничные (50–75%) стенозы. В исследование также были включены больные с подтвержденным острым инфарктом миокарда (ОИМ), у которых в ходе проведения коронарной ангиографии (КАГ) были выявлены пограничные стенозы в инфаркт-несвязанных артериях.

В настоящее время «золотым стандартом» определения функциональной значимости стеноза является инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) [7]. Он отражает градиент между средним коронарным давлением за местом стеноза и средним аортальным давлением. Пороговым значением ФРК считается 0,8 [8]. Во многих исследованиях продемонстрировано, что ориентированный на ФРК подход к реваскуляризации ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включающих ОИМ и смерть [9]. Исходя из этого, для более точной и объективной оценки диагностических возможностей ПКТ в качестве референтной методики в нашем исследовании использовалось измерение ФРК.

Цель исследования

Определение диагностической точности ПКТ миокарда с ЧП-ЭКС в выявлении ишемии у больных с погра-

ничными (50–75%) стенозами в КА по сравнению с измерениями ФРК.

Материал и методы

В исследование были включены 25 пациентов, госпитализированных в блок реанимации и интенсивной терапии. Пациентам с подозрением на ОКС и выявленным пограничным (50–75%) стенозом в КА по данным КТА (n=19) и пациентам с ОИМ, у которых выявлялся пограничный стеноз в инфаркт-несвязанных артериях (n=6), впоследствии были проведены инвазивное измерение ФРК и ПКТ на томографе с 320-рядным детектором в сочетании со стресс-тестом ЧП-ЭКС.

В группу больных с подозрением на ОКС включали пациентов с отрицательным тропониновым тестом и без ишемических изменений на ЭКГ. Диагноз ОИМ устанавливали согласно критериям четвертого универсального определения ИМ от 2018 г. [10]: выявление повышения и/или последующего снижения уровня маркеров повреждения миокарда (предпочтительнее тропонина) более 99-го перцентиля верхней границы нормы и хотя бы один из следующих признаков ишемии: клинические симптомы ишемии; электрокардиографические признаки ишемии (динамика сегмента ST или полная блокада левой ножки пучка Гиса); появление патологического зубца Q; уменьшение массы жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методов или появление новых зон нарушений локальной сократимости.

Критериями исключения из исследования служили наличие более одного стеноза в артерии >50%, «свежего» очагового поражения или постинфарктного рубца в бассейне исследуемой артерии, а также почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин), аллергические реакции на йодсодержащие

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом (n=19) и острым инфарктом миокарда (n=6)

Характеристика	Больные с ОКСбпST и ОИМ	
	абс. число	%
Общее число пациентов	25	100
Средний возраст, годы	63±7,8	
Пол, м/ж	17/8	68/32
Постинфарктный кардиосклероз	9	36
Артериальная гипертония	19	76
Гиперхолестеринемия	16	64
Сахарный диабет	4	16
Курение	12	48
ОНМК в анамнезе	1	4
Отягощенная наследственность	10	40

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

препараты в анамнезе, беременность и период кормления грудью, тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз, наличие противопоказаний к проведению ЧП-ЭКС, клаустрофобия.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

КТА коронарных артерий

КТА проводили на томографе с 320-рядным детектором. За один оборот рентгеновской трубки, длящийся 0,275 с, одновременно выполнялось 640 томографических срезов толщиной 0,5 мм с внутривенным введением 50–70 мг (в зависимости от массы тела больного) контрастного препарата (с концентрацией 350–370 мг йода/мл). Напряжение на рентгеновской трубке составляло 100 кВ при индексе массы тела (ИМТ) <25 кг/м² (120 кВ при ИМТ ≥25 кг/м²). После выполнения топографии органов грудной клетки проводили разметку зоны интереса от уровня на 1 см выше корня аорты и до уровня диафрагмы. Контрастный препарат вводили внутривенно со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Артериальная фаза исследования начиналась автоматически при достижении пиковой концентрации контрастного препарата в просвете корня аорты. Использовалась проспективная ЭКГ-синхронизация в диапазоне интервала R–R от 75 до 95%. При ЧСС >65 уд/мин применяли пероральный или внутривенный бета-адреноблокатор.

Протокол проведения ПКТ

Протокол включал две фазы исследования: КТА, выполненная на фоне стресс-теста ЧП-ЭКС (фаза стресса), и в покое, с одинаковыми параметрами томографии и дозами контрастного вещества. У пациентов, включенных в исследование на основании данных КТА КА, при проведении ПКТ выполняли только фазу стресса, а оценку перфузии миокарда в покое проводили на основании изображений, полученных при первичной компьютерной томографии (КТ). Стресс-тест с ЧП-ЭКС выполняли с помощью чреспищеводного электрокардиостимулятора Эзотест ДМС. Исследование проводили натощак, исключая прием пищи за 3–4 ч. Прием антиангинальных препаратов, включая бета-адреноблокаторы, был прекращен за 48 ч до исследования. Больным с ОИМ исследование проводили на 7–10-е сутки заболевания.

Фаза стресса

В начале исследования выполняли топографию в боковой и прямой проекциях, по которым устанавливали границы зоны исследования (от бифуркации трахеи и до нижней границы сердца). После этого начинали стресс-тест: во время нахождения пациента на столе компьютерного томографа под контролем параметров 12-ка-

нальной ЭКГ, артериального давления (АД) инициировали ЧП-ЭКС, начиная с частоты на 20 имп/мин меньше субмаксимальной ЧСС, рассчитанной по формуле:

$$0,75 \times (220 - \text{возраст пациента}).$$

В дальнейшем каждую минуту, не прекращая стимуляции, дискретно увеличивали частоту ритма на 10 имп/мин в течение 3 мин до достижения субмаксимальной ЧСС, по минуте на каждой ступени. При возникновении атрио-вентрикулярной блокады II степени с периодами Самойлова–Венкебаха внутривенно вводили 1 мг атропина сульфат. Последнюю ступень стимуляции выполняли при максимальной ЧСС в течение 3 мин. Суммарное время стимуляции составляло 6 мин. В конце 6-й минуты стимуляции через периферический венозный катетер начиналось автоматическое введение контрастного вещества, и при достижении его пиковой концентрации в проекции корня аорты одномоментно прекращалась стимуляция и проводилась КТА.

Фаза покоя

Исследование в покое проводили через 20 мин после фазы стресса. При ЧСС >65 уд/мин применяли бета-адреноблокатор перорально или внутривенно. Средняя доза лучевой нагрузки на пациента составила 11,2±4,6 мЗв.

Анализ результатов КТА коронарных артерий

Изображения КТА были проанализированы опытным специалистом. Визуально оценивалась степень стеноза каждого коронарного сегмента. При наличии одного стеноза 50–75% и без других стенозов в артерии ≥50% больного включали в исследование.

Анализ перфузии миокарда

С помощью реконструкций полученных изображений выбирали фазу с наименьшим количеством артефактов. Изображения оценивали 2 специалиста в соответствии с 17-сегментной моделью Американской кардиологической ассоциации [11], исключая верхушку левого желудочка (ЛЖ). Каждый из 16 сегментов миокарда оценивали по отсутствию или наличию дефекта контрастирования миокарда (дефекта перфузии) при визуальной оценке. Дефектом контрастирования считали более «темный» участок пониженной рентгеновской плотности миокарда по отношению к остальным сегментам ЛЖ. Специалисты, оценивающие дефекты перфузии миокарда, не знали о локализации стенозов в КА.

Для наглядной визуализации применяли трехмерную реконструкцию сердца с автоматическим цветовым кодированием в зависимости от рентгеновской плотности миокарда: 0 (синий цвет) – нормальная перфузия, 1 (зеленый) – незначительное снижение перфузии, 2 (жел-

тый) – умеренное снижение перфузии, 3 (оранжевый) – выраженное снижение перфузии, 4 (красный) – перфузия отсутствует.

КАГ и ФРК

КАГ выполняли на аппарате Allura Xper FD-10 с применением катетера диметром 6F, который устанавливается в устье КА лучевым доступом. Для контрастирования КА использовали неионные йодсодержащие контрастные препараты. Количественный анализ ангиограмм проводили визуально и автоматически с помощью системы Xcelera.

Для измерения ФРК с целью достижения дилатации эпикардиальных артерий интракоронарно вводили 250 мкг нитроглицерина. Затем интракоронарный датчик для измерения давления подводили к кончику направляющего катетера для измерения давления в проксимальной части коронарного русла. После этого после нормализации кривых давления интракоронарный датчик проводили дистальнее стеноза в КА. Максимальная гиперемия достигалась путем введения в артерию папаверина (для левой коронарной артерии 20 мг, для правой – 12 мг). После этого измеряли ФРК с последующей мануальной обратной тракцией датчика по направлению к устью артерии для определения гемодинамической значимости атеросклеротической бляшки на различных уровнях КА.

При ФРК $\geq 0,80$ констатировали гемодинамически незначимое, при ФРК $< 0,80$ – гемодинамически значимое поражение артерии.

Статистический анализ

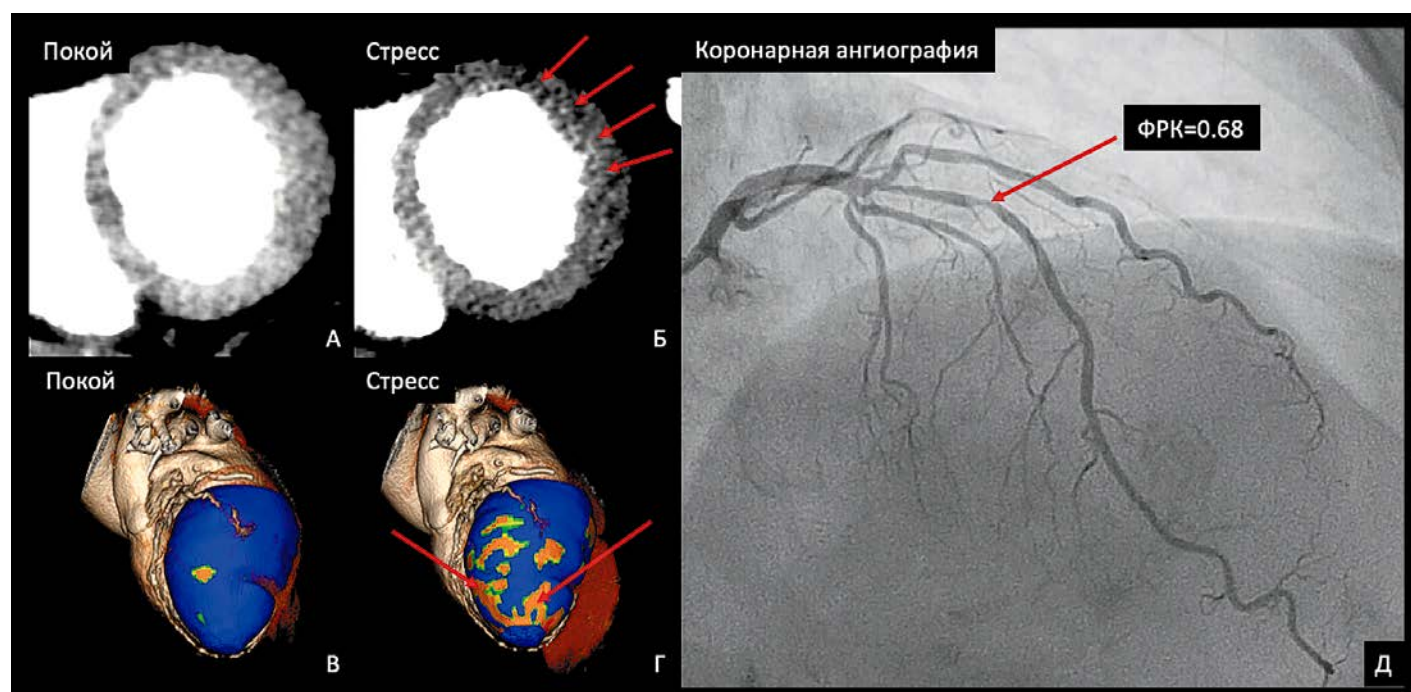
Математическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы MedCalc 19.2.0. Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) рассчитывали для прогнозирования способности ПКТ подтвердить или исключить ишемию в зоне кровоснабжения исследуемой артерии, при сравнении с результатами измерений ФРК.

Результаты

Пациентов, у которых отсутствовала возможность произвести оценку КА при КТА (выраженный кальциноз, наличие артефактов), не включали в исследование. В исследование были включены 19 больных с ОКСбпСТ и пограничными стенозами в КА по результатам КТА и 6 больных ОИМ – по данным КАГ.

Все пациенты ($n=25$) прошли полный протокол исследования, продолжительность навязывания искусственного ритма составила 6 мин. Введение атропина сульфата во время проведения фазы стресса с ЧП-ЭКС потребовалось 4 па-

Рисунок 1. ПКТ миокарда и коронарная ангиография с измерением ФРК



На изображениях перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) в покое (А) определяется равномерное контрастирование миокарда левого желудочка (ЛЖ). На изображениях ПКТ на фоне стресса (Б) определяется зона пониженного контрастирования (зона дефекта перфузии, стрелки) переднебоковой локализации ЛЖ. На трехмерных КТ-изображениях сердца с цветовым картированием в фазу покоя (В) и фазу стресса (Г) зона дефекта перфузии окрашена оранжевым цветом (Г, стрелки). На коронарограмме (Д) визуализируется 70% стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (стрелка). Фракционный резерв кровотока (ФРК) составил 0,68, что свидетельствует о гемодинамической значимости стеноза.

циентам. Ишемической динамики на ЭКГ, ангинозных приступов ни у кого из пациентов не зафиксировано.

При оценке перфузии миокарда у 8 (32%) пациентов выявлено преходящее нарушение перфузии. В качестве клинического примера на рис. 1 приведены данные ПКТ и КАГ с ФРК больной 56 лет с подозрением на ОКС. По данным ПКТ был выявлен преходящий дефект перфузии средних сегментов передней и переднебоковой локализации. При КАГ выявлен стеноз 70% проксимального сегмента передней нисходящей артерии, ФРК составил 0,68.

Согласованность заключений специалистов составила 92%. У 3 пациентов (12%) качество изображения было низким из-за повышенного соотношения сигнал/шум или артефактов от сердечных сокращений.

У пациентов с выявленным дефектом перфузии в 5 случаях степень стеноза в соответствующей артерии составляла 70–75%, в 3 случаях – 60–69%.

Шестерым пациентам, у которых во время экстренного чрескожного коронарного вмешательства по поводу ОИМ был выявлен пограничный стеноз в инфаркт-несвязанной артерии, и 19 больным с подозрением на ОКС, у которых по данным КТА был выявлен стеноз 50–75%, было выполнено измерение ФРК после ПКТ.

У всех пациентов подтвердились ранее выявленные пограничные стенозы. У 13 из них пограничный стеноз был локализован в передней нисходящей артерии, у 5 – в правой КА, у 4 – в огибающей артерии, у 2 – в артерии тупого края и у одного пациента – в диагональной артерии. Степень стеноза 50–59% была у 4 пациентов, 60–69% – у 8 и 70–75% – у 13.

Измерение ФРК было успешно выполнено всем 25 пациентам. У 15 (60%) пациентов ФРК указывал на гемодинамическую значимость стеноза. Среднее значение ФРК составило $0,75 \pm 0,14$. В случае 50–59% стенозов измерение ФРК было значимо у 2 пациентов, 60–69% – у 4 и 70–75% – у 9.

ПКТ выявила ФРК-значимые стенозы с чувствительностью, специфичностью, ПЦПР и ПЦОР 47, 90, 87 и 53% соответственно (табл. 2).

Согласованность результатов измерений ФРК и ПКТ наблюдалась у 16 пациентов. Дефекты перфузии по данным ПКТ у 7 из 15 пациентов были истинно-положительными, у 9 из 10 пациентов – истинно-отрицательными.

При расчете полученных данных на пороговое значение ФРК $<0,75$ чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР для ПКТ составили 67, 81, 67 и 81% соответственно (см. табл. 2).

Обсуждение

В ряде клинических исследований продемонстрирована высокая диагностическая точность комбинации КТА и ПКТ миокарда по сравнению с КАГ и различными методиками, визуализирующими стресс-индуцированную ишемию [12–16]. В качестве стресс-теста во всех исследованиях использовались пробы с вазодилататорами: аденозином, регаденозоном, дипиридамолом. Применение большинства фармакологических стресс-агентов невозможно на территории РФ ввиду отсутствия их регистрации. Проводились экспериментальные исследования по оценке перфузии миокарда с помощью КТ на фоне введения аденозинтрифосфата натрия [17], однако методика пока не нашла широкого применения. ЧП-ЭКС, в свою очередь, является доступным диагностическим методом, к преимуществам которого можно отнести низкий риск развития осложнений. Важно отметить, что мы использовали усовершенствованный протокол ЧП-ЭКС, позволяющий по сравнению со стандартным провести исследование в более щадящем для пациента режиме за счет уменьшения продолжительности пробы при достоверном увеличении диагностической точности исследования [18].

Во многих исследованиях, оценивающих диагностическую точность ПКТ в выявлении ишемии миокарда, в качестве референсной методики использовалась стресс-ОФЭКТ [13, 19, 20]. В частности, в многоцентровом исследовании CORE 320 ($n=381$) [13] оценили комбинацию методов КТА/ПКТ с аденозиновым стресс-тестом по сравнению с КАГ/ОФЭКТ. В анализе с расчетом на пациента чувствительность составила 78%, специфичность 73%, ПЦПР – 64%, ПЦОР – 85%. При сравнении ПКТ с ОФЭКТ в обнаружении дефектов перфузии чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР составили 75, 54, 63 и 68% соответственно. Вместе с тем стресс-ОФЭКТ не является «золотым стандартом» в оценке ишемии миокарда. Следует отметить, что при многосудистом поражении коронарного русла из-за диффузного снижения сократимости ЛЖ возможна гипоперфузия по данным как ОФЭКТ [21], так и ПКТ [16]. В настоящее

Таблица 2. Диагностическая точность ПКТ в сравнении с измерениями ФРК

ФРК	ПКТ			
	чувствительность, %	специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
0,8	47	90	87	53
0,75	67	81	67	81

ПКТ – перфузионная компьютерная томография; ФРК – фракционный резерв кровотока; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

время измерение ФРК является «золотым стандартом» для определения функциональной значимости стеноза [7]. Клинические исследования показали, что реваскуляризация, основанная на измерениях ФРК, ассоциирована со снижением частоты развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений [8]. Чувствительность стресс-ОФЭКТ при сравнении с ФРК, по данным литературы, составляет 56–86% [22, 23]. Поэтому полученные в нашем исследовании результаты ПКТ со стресс-тестом с ЧП-ЭКС сравнивались именно с показателями ФРК.

В данном исследовании ПКТ с ЧП-ЭКС показала достаточно высокую специфичность – 90%, ПЦПР – 87%, но чувствительность и ПЦОР оказались невысокими – 47 и 53% соответственно. В работах, оценивающих диагностическую точность различных визуализирующих методик стресс-индуцированной ишемии миокарда по сравнению с ФРК, чувствительность методов была более высокой. Так, по данным мета-анализа, проведенного в 2015 г. [24], чувствительность методик составила: ОФЭКТ – 61%, МРТ – 87%, позитронно-эмиссионной томографии – 83%, ПКТ – 78%. Стоит отметить, что при анализе ПКТ в этих исследованиях использовали в том числе динамическую ПКТ [25, 26]. Ее особенность заключается в том, что она позволяет провести более точную количественную оценку перфузии миокарда в сравнении со статической ПКТ, использованной в нашем исследовании. По нашему мнению, не вполне корректно объединять две методики оценки дефекта перфузии для суммарной оценки чувствительности ПКТ. По данным мета-анализа, объединившего данные исследований КТА, ПКТ и КТ-ФРК в выявлении гемодинамически значимых стенозов по сравнению с инвазивной оценкой ФРК, чувствительность ПКТ в выявлении ишемии при анализе на сосуд составила 83% [27]. В этом мета-анализе также совместно анализировались исследования со статической и динамической ПКТ. Еще одной особенностью проведенных исследований является то, что использовалось разное пороговое значение ФРК: 0,8 и 0,75. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда от 2018 г., гемодинамически значимым стеноз считается при ФРК $<0,80$ [7]. На этот уровень мы ориентировались в нашей работе. Однако для выявления поражения, обуславливающего более тяжелую ишемию, имеющую серьезное прогностическое значение, часто используется порог ФРК $<0,75$ [9]. При расчете порогового значения ФРК $<0,75$ в нашем исследовании чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР для ПКТ составили 67, 81, 67 и 81% соответственно. Исходя из этого можно предположить, что значение ФРК в «серой зоне» (0,75–0,8) ассоциировано с меньшим объемом ишемии и ее недооценкой при анализе перфузии миокарда.

Принципиальной особенностью исследований диагностической точности ПКТ в сравнении с ФРК [28–30] является включение больных со стенозами КА более 50% без ограничений верхнего значения степени сужения. В нашей работе изучались больные с так называемыми пограничными (50–75%) стенозами. Такой выбор дизайна исследования был обусловлен тем, что у больных именно этой категории уточнение гемодинамической значимости стенозов представляет наибольший практический интерес, особенно в случаях, когда клиническая картина и данные инструментальных и лабораторных методов исследования вызывают сомнения в наличии ИБС. Кроме того, мы первоначально оценивали ПКТ отдельно от методик, визуализирующих КА. Во всех исследованиях, анализирующих диагностические возможности ПКТ, метод изучался в комбинации с оценкой степени стеноза. Критерием гемодинамической значимости стеноза были его значение $\geq 50\%$ по данным КТА или соответствующий дефект перфузии по данным ПКТ. Поэтому в случае сомнительного дефекта перфузии решение о наличии или отсутствии ишемии можно принять на основании локализации и характера стенозов в КА. При таком подходе в большинстве исследований сочетанный анализ данных КТА и ПКТ показывает более высокую чувствительность, чем при оценке только ишемии по данным ПКТ [31].

ЧП-ЭКС является доступным и безопасным видом стресс-теста, но методика имеет ограничения, в частности, иногда невозможно установить зонд в пищеводе ввиду повышенного рвотного рефлекса у пациента, в отдельных случаях не удается навязать ритм. Для данной методики существуют также противопоказания, например, заболевания пищевода: опухоль, дивертикулез, стриктуры, ахалазия. В свою очередь, ПКТ следует проводить с осторожностью у пациентов с хронической болезнью почек, так как комбинированное исследование нагрузка/покой требует двойного введения контрастного вещества. Согласно полученным данным, чувствительность ПКТ с ЧП-ЭКС невысокая, что также можно отнести к ограничению метода. Вместе с тем с уверенностью судить о чувствительности и специфичности можно при расширении числа наблюдений.

Наше исследование является пилотным. Очевидно, что для дальнейшего изучения метода необходимо включение большего числа пациентов, с различной степенью стенотического поражения КА, разными формами ИБС. Для внедрения метода в клиническую практику необходимо провести комбинированный анализ ПКТ с КТА и оценить прогностическую ценность такого подхода. Представляет интерес сравнение данной методики с другими методами визуализации ишемии миокарда, имеющими высокую диагностическую точность: стресс-ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ, стресс-МРТ.

Заключение

Перфузионная компьютерная томография хорошо зарекомендовала себя как методика, улучшающая диагностическую точность компьютерной томографической ангиографии при выявлении стенозов в коронарных артериях $\geq 50\%$. Наше исследование продемонстрировало, что использование чреспищеводной электрокардиостимуляции в качестве стресс-теста при перфузионной компьютерной томографии позволяет выявлять преходящие

дефекты перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Такой подход особенно актуален при выявлении пограничных (50–75%) стенозов в коронарных артериях.

Потенциальный конфликт интересов авторов статьи отсутствует.

Статья поступила 25.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;ehaa575. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- 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
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1291–300. DOI: 10.1056/NEJMoa1415516
- The SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(10):924–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1805971
- Seitun S, De Lorenzi C, Cademartiri F, Buscaglia A, Travaglio N, Balbi M et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *BioMed Research International*. 2018;2018:7295460. DOI: 10.1155/2018/7295460
- Modi SA, Siegel RJ, Birnbaum Y, Atar S. Systematic Overview and Clinical Applications of Pacing Atrial Stress Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(4):549–56. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.067
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Atherosclerosis and dyslipidemias: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. -М.: ООО 'Patis';2017. - 140 p. [Russian: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – М.: ООО «ПатиСС», 2017. – 140с]. ISBN 978-5-903630-88-2
- Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve: Linking physiologic severity to clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(16):1641–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.973
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539–42. DOI: 10.1161/hc0402.102975
- Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A et al. Adenosine-Induced Stress Myocardial Perfusion Imaging Using Dual-Source Cardiac Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(12):1072–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.014
- 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
- Ko SM, Park JH, Hwang HK, Song MG. Direct comparison of stress- and rest-dual-energy computed tomography for detection of myocardial perfusion defect. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(Suppl 1):41–53. DOI: 10.1007/s10554-014-0410-3
- Alessio AM, Bindschadler M, Busey JM, Shuman WP, Caldwell JH, Branch KR. Accuracy of Myocardial Blood Flow Estimation From Dynamic Contrast-Enhanced Cardiac CT Compared With PET. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):e008323. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008323
- Seitun S, Castiglione Morelli M, Budaj I, Boccacini S, Galletto Pregliasco A, Valbusa A et al. Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: A New Topic in Cardiology. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(2):188–200. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.018
- 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
- Saidova M.A., Botvina Ju.V., Shitov V.N. Method of identifying latent coronary artery disease in patients with ischemic heart disease. Patent RU 2 502 465 C1. Application: 2012125644/14/2012.06.20. Av. At: https://yandex.ru/patents/doc/RU2502465C1_20131227. [Russian: Саидова М.А., Ботвина Ю.В., Шитов В.Н. Способ выявления скрытой коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Патент RU 2 502 465 C1. Заявка: 2012125644/14/2012.06.20. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2502465C1_20131227]
- George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Larado AC et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With 320-Row Detector Computed Tomography Accurately Detects Myocardial Ischemia in Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):333–40. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969303
- Nasis A, Ko BS, Leung MC, Antonis PR, Nandurkar D, Wong DT et al. Diagnostic accuracy of combined coronary angiography and adenosine stress myocardial perfusion imaging using 320-detector computed tomography: pilot study. *European Radiology*. 2013;23(7):1812–21. DOI: 10.1007/s00330-013-2788-z
- Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J et al. Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imag-

- ing in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(3):307–14. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.12.010
22. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1100–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2471
23. Driessen RS, Raijmakers PG, Danad I, Stuijzand WJ, Schumacher SP, Leipsic JA et al. Automated SPECT analysis compared with expert visual scoring for the detection of FFR-defined coronary artery disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(7):1091–100. DOI: 10.1007/s00259-018-3951-1
24. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, Habets J, de Jong PA, Nagel E et al. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging Compared to Invasive Coronary Angiography With Fractional Flow Reserve Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(1):e002666. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002666
25. Greif M, von Ziegler F, Bamberg F, Tittus J, Schwarz F, D'Anastasi M et al. CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart*. 2013;99(14):1004–11. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303794
26. Rossi A, Dharampal A, Wragg A, Davies LC, van Geuns RJ, Anagnostopoulos C et al. Diagnostic performance of hyperaemic myocardial blood flow index obtained by dynamic computed tomography: does it predict functionally significant coronary lesions? *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15(1):85–94. DOI: 10.1093/ehjci/jet133
27. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(9):1469–78. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.078
28. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasir A et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *European Heart Journal*. 2012;33(1):67–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr268
29. Ko BS, Cameron JD, Leung M, Meredith IT, Leong DP, Antonis PR et al. Combined CT Coronary Angiography and Stress Myocardial Perfusion Imaging for Hemodynamically Significant Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: a comparison with fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(11):1097–111. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.004
30. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, Baggiano A, Fazzari F, Guglielmo M et al. Incremental Diagnostic Value of Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion With Whole-Heart Coverage CT Scanner in Intermediate- to High-Risk Symptomatic Patients Suspected of Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(2):338–49. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.025
31. Tanabe Y, Kurata A, Matsuda T, Yoshida K, Baruah D, Kido T et al. Computed tomographic evaluation of myocardial ischemia. *Japanese Journal of Radiology*. 2020;38(5):411–33. DOI: 10.1007/s11604-020-00922-8

Фомичева О. А.¹, Попкова Т. В.², Круглый Л. Б.¹, Герасимова Е. В.², Новикова Д. С.²,
Погорелова О. А.¹, Трипотень М. И.¹, Балахонова Т. В.¹, Карпов Ю. А.¹, Насонов Е. Л.²

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Цель	Определить в проспективном наблюдении факторы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у больных ревматоидным артритом (РА).
Материал и методы	В проспективное исследование включены 124 пациента с РА и подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также 30 пациентов с ИБС без системных заболеваний (группа сравнения), средний возраст составил 58 [52; 63] лет. При включении в исследование и через 3 года наблюдения всем больным РА проведено клиничко-инструментальное обследование согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013), включая коронарографию по показаниям. Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка факторов риска (ФР), таких как артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), сахарный диабет, дислипидемия. Оценивались результаты лабораторных исследований: общий и биохимический анализы крови, включая уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ). Провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ)-1-бета, ИЛ-6, альфа-фактор некроза опухоли (альфа-ФНО) оценивали у больных РА однократно через 3 года наблюдения.
Результаты	ФР развития ССЗ встречались с одинаковой частотой у пациентов с РА и в группе сравнения. Медиана длительности РА до включения в исследование составляла 11 лет, индекса DAS28 – 3,8 балла. Дислипидемия за счет повышения уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП исходно чаще выявлялась при РА. Целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) был достигнут только у 3 (10%) больных группы сравнения и 10 (8%) больных РА. В группе больных РА уровни показателей воспаления были выше: вч-СРБ (0,75 мг/дл против 0,16 мг/дл; $p < 0,05$) и СОЭ (15 мм/ч против 11,5 мм/ч; $p < 0,05$). У больных РА исходно атеросклеротические бляшки со стенозом сонных артерий (СА) 20% и более выявлены у 94 (77%) больных, у 3 из них стеноз СА превышал 50%. У больных РА часто выявлялись неизмененные или малоизмененные коронарные артерии (КА) в 47% случаев, и реже – гемодинамически значимое многососудистое атеросклеротическое поражение КА у 7% пациентов против 57% в группе сравнения. У 21 (23%) из 94 больного РА через 37,5 мес отмечено прогрессирование атеросклероза в КА и/или СА: 12 (13%) больных РА имели только прогрессирование атеросклероза СА, 7 (8%) – только прогрессирование атеросклероза КА, 2 (2%) – одновременное прогрессирование атеросклероза СА и КА. Сформированы 2 группы пациентов с РА: с прогрессированием атеросклероза ($n=21$) и без прогрессирования атеросклероза ($n=69$). ФР развития/прогрессирования атеросклероза у больных РА были курение, отягощенная по ССЗ наследственность и длительность заболевания. Уровни липидов не различались. Уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, альфа-ФНО) были выше у больных РА с прогрессированием атеросклероза. Влияние противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза не выявлено.
Заключение	Прогрессирование атеросклероза при РА сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Развитие атеросклероза при этом заболевании определяется липидными, воспалительными и иммунологическими нарушениями.
Ключевые слова	Ревматоидный артрит; атеросклероз; воспаление; сонные артерии; коронарные артерии; иммунологические нарушения; цитокины
Для цитирования	Fomicheva O.A., Popkova T.V., Krougly L.B., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Pogorelova O.A. et al. Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(1):12–21. [Russian: Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Погорелова О.А. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):12–21].
Автор для переписки	Фомичева Ольга Аркадьевна. E-mail: 06051968@mail.ru

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением и развитием клинически значимых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [1]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболевания, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА остается высокой [2, 3]. При РА относительный риск развития ССО, обусловленный ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, повышен почти в 3,5 раза. Частота развития фатальных ССО в 2 раза выше, чем в общей популяции [3–5], сопоставима с таковой у больных сахарным диабетом 2-го типа и связана с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [6].

Показано, что воспаление в сосудистой стенке, характерное для РА, создает предпосылки атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах. Механизмы, связанные с прогрессированием атеросклероза при РА, неясны. Обсуждается участие традиционных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), системного воспаления, иммунологической активности и влияния противоревматических препаратов [7].

Для понимания роли системного воспаления в развитии ССО у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических звеньев аутоиммунного воспаления и атеросклероза [8, 9].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов: альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и т.д., которые являются ключевыми медиаторами сосудистых нарушений, поскольку ассоциированы с развитием эффектов, связанных с атеросклерозом сонных артерий (СА) и коронарных артерий (КА) [10, 11]. Из традиционных ФР развития ССЗ наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, метаболический синдром [12–14].

В проспективном исследовании показано, что через 6 лет от начала РА наблюдалось увеличение числа больных с выраженным атеросклерозом (увеличение интимы-медии и числа пациентов с атеросклеротическими бляшками – АСБ). За время наблюдения определенные ФР развития ССЗ модифицировались, увеличивая риск по шкале SCORE. Высказано предположение, что помимо воспалительной активности, ФР играют ключевую роль в прогрессировании атеросклероза у больных РА [15]. В то же время в исследовании A. Arida и соавт. [16] при наблюдении пациентов в течение 3 лет показано, что на прогрессирование атеросклероза влиял эффективный контроль ревматоидного воспаления (низкая активность или ремиссия).

В другом исследовании при сравнении фактического и прогнозируемого прогрессирования атеросклероза у больных РА в течение 10 лет было отмечено достоверное увеличение кальциноза во всех сосудистых бассейнах: в коронарном – у 55% больных, в каротидном – у 29%, в аорте – у 80%. При этом атеросклеротическая кальцификация сосудов увеличивалась и независимо ассоциировалась с возрастом и систолическим артериальным давлением. Важно отметить, что абсолютное увеличение 10-летнего фактического прогрессирования атеросклероза было значительно выше, чем прогнозируемое [17].

В настоящее время факторы прогрессирования атеросклероза у больных РА изучены недостаточно. Чаще всего в литературе констатируется развитие того или иного ССО. При этом конкретных данных инструментального обследования в плане реальной оценки динамики атеросклеротического процесса приводится мало.

Цель исследования

Определить в проспективном наблюдении факторы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у больных РА.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках совместной программы ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией», фрагмент «Решение проблем ранней диагностики, профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии при ревматоидном артрите».

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В проспективное исследование включены 124 пациента с РА и подозрением на ишемическую болезнь сердца – ИБС (основная группа), а также 30 пациентов с ИБС без системных заболеваний (группа сравнения).

Критерии включения больных РА: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет и длительностью заболевания более 5 лет, с низкой и умеренной степенью активности РА, с клиническим подозрением на ИБС (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышки при физической нагрузке и/или указание в анамнезе на предшествующий инфаркт миокарда – ИМ).

В группу сравнения включали пациентов (мужчин и женщин), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы, с подтвержденным диагнозом

стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом КА по данным коронарографии (КГ), без ревматических заболеваний.

В исследование не включали лиц старше 65 лет, с острым коронарным синдромом и перенесенным ИМ сроком до 3 мес, с клиническими признаками острой сердечной недостаточности, а также с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA, клинически значимыми пороками сердца, атриовентрикулярной блокадой II и III степени и/или угрожающими жизни аритмиями, тяжелыми хроническими заболеваниями (онкологические, почечная и печеночная недостаточность).

Средняя продолжительность наблюдения составила 37,5 мес.

При включении в исследование и через 3 года в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России всем больным РА проведено клинко-инструментальное обследование согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013) [18], включая КГ по показаниям.

Всем пациентам с РА и в группе сравнения проводили оценку таких ФР, как АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная по ССЗ наследственность, сахарный диабет, дислипидемия [19]. Концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами на биохимическом анализаторе ARCHITECT.

Активность РА определяли по индексу DAS28 в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого набора вч-СРБ-ИФА-БЕСТ нефелометрическим способом согласно протоколу производителя. Результат измерения сравнивали со стандартом с известной концентрацией вч-СРБ, полученной с использованием международного референсного препарата ECR CRM 470. Измерение проводили на анализаторе белков крови Беринг Нефелометр модели BN Pro Spec.

Определение ревматоидного фактора (РФ) – антител IgM нефелометрическим методом и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения всем больным РА выполняли в клинко-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

Провоспалительные цитокины оценивали у больных РА однократно через 3 года наблюдения. Концентрацию определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с ис-

пользованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» в диапазоне концентраций для ИЛ-1-бета 5–250 пг/мл, ИЛ-6 – 5,6–300 пг/мл, альфа-ФНО – 0–250 пг/мл. Медиана уровня альфа-ФНО у больных РА при контрольном обследовании составила 2,30 пг/мл, уровня ИЛ-1-бета – 3,56 пг/мл, уровня ИЛ-6 – 2,92 пг/мл. Регистрацию результатов ИФА осуществляли на планшетном фотометре Stat-Fax-2100.

Ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса, оценки структуры и поверхности АСБ осуществляли на ультразвуковом приборе Philips IU-22 с использованием линейного датчика с частотой 3–9 МГц. Проводили исследование общих СА на всем протяжении, области бифуркаций общих СА и проксимальных сегментов внутренних СА с обеих сторон с использованием стандартной методики. АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное увеличение комплекса интимамедиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST – отношение исходного интраадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза, выраженное в процентах. Прогрессирование атеросклероза оценивали в сравнении с исходными результатами ультразвукового исследования.

Ангиографическое исследование выполняли на аппарате Allura Xper FD-10 по методике Judkins через феморальный, радиальный либо ульнарный доступ. В исследование включали больных без аллергии на препараты йода. Во всех случаях использовали неионные контрастные препараты йоверсол) и йопромид Ультравист. Все ангиограммы интерпретировались консилиумом из кардиологов и специалистов по интервенционной диагностике. Прогрессирование атеросклероза оценивал тот же консилиум специалистов, сравнивая исходные ангиограммы с полученными при повторном исследовании.

Пациенты с РА и в группе сравнения получали терапию статинами, антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, антигипертензивными препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии [18].

Пациенты с РА получали противоревматические препараты – базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин), глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты. К последним относятся ингибиторы альфа-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб), анти-В-

клеточный препарат (ритуксимаб), блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Состояние пациентов на протяжении 3 лет оставалось стабильным, сохранялась низкая и умеренная степень активности, необходимости в смене лекарственной терапии не было.

Прогрессирование атеросклероза артерий по данным инвазивного и ультразвукового обследования трактовалось как возникновение в исходно не пораженном сегменте артерии стеноза не менее 20% ее просвета или увеличение на 10% и более в ранее имеющемся стенозе артерии, или переход стеноза в окклюзию [20].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов статистической программы Statistica 8.0. Применяли непараметрические методы статистики. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат с коэффициентом сопряженности Пирсона, а также точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 124 пациента с РА, период наблюдения составил 37,5 мес. При включении в исследование чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) были проведены 21 больному РА. Коронарное шунтирование выполнено в 4 случаях. За этот период 3 пациента, которые имели многососудистое поражение КА и отказались от предложенного оперативного лечения, умерли от ССО. За период наблюдения ЧКВ выполнено еще 4 пациентам, ранее не подвергавшимся вмешательству. В одном случае установлен искусственный водитель ритма, у 12 больных отмечено ухудшение состояния вследствие РА. От повторного визита и обследования отказались 11 пациентов, за период наблюдения у них ССО не было, с 7 больными потеряна связь. Таким образом, повторно через 3 года были обследованы 90 (73%) больных РА.

В группу сравнения включены 30 пациентов с ИБС без РА. Клиническая характеристика включенных больных представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, ФР развития ССЗ встречались с одинаковой частотой у пациентов с РА и в группе сравнения. В то же время дислипидемия (за счет повышения уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП) исходно чаще выявлялась при РА. Терапия статинами проводилась у 84 (68%) пациентов с РА, несмотря на то что все относились к группе высокого (35%) или очень высокого (65%) риска развития ССЗ. В группе сравнения все пациенты получали статины. ИМ в этой группе выяв-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов при включении в исследование в группе РА и в группе сравнения

Показатель	Больные РА, n=124	Группа сравнения, n=30
Возраст, годы	58 [52; 63]	56 [50; 59]
Мужчины/женщины	41/83 (33/67)	6/24 (20/80)
АГ	96 (77)	24 (80)
Перенесенный ИМ, абс. (%)	16 (13)	16 (53)*
Дислипидемия	51 (41)	7 (23)
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]	4,3 [4,0; 5,5]*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,4]*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 4,0]	2,5 [2,1; 2,9]*
ТГ, ммоль/л	1,37 [0,96; 1,89]	1,57 [1,0; 2,7]
СД	16 (13)	7 (23)
Отягощенная по ССЗ наследственность	45 (36)	13 (43)
Курение	31 (25)	14 (47)
Индекс DAS28, баллы	3,8 [2,2; 5,0]	–
Длительность РА, годы	11 [6; 18]	–
Позитивность по РФ	113 (91)	–
Позитивность по АЦЦП	105 (85)	–
СОЭ, мм/ч	15 [7,3; 36]	11,5 [11,1; 18]*
вч-СРБ, мг/дл	0,75 [0,2; 1,7]	0,16 [0,11; 0,27]*

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [25%; 75%] и абсолютных и относительных частот – n (%). * – $p < 0,05$. РА – ревматоидный артрит; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

лялся чаще. Целевой уровень ХС ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л) был достигнут только у 3 (10%) больных группы сравнения и 10 (8%) больных основной группы.

Медиана длительности РА до включения в исследование составляла 11 лет, индекса DAS28 – 3,8 балла. В группе больных РА отмечались более высокие уровни вч-СРБ (0,75 мг/дл против 0,16 мг/дл соответственно; $p < 0,05$) и СОЭ (15 мм/ч против 11,5 мм/ч соответственно; $p < 0,05$).

При включении больных РА в исследование АСБ со стенозом СА 20% и более выявлены у 94 (77%) больных РА, у 3 из них стеноз превышал 50% (табл. 2). Данные УЗИ СА у больных в группе сравнения не анализировались.

В ходе обследования 83 больным РА с подозрением на ИБС была проведена КТ, основанием для которой, помимо клинической картины заболевания, были результаты нагрузочного теста. Тест был выполнен 101 (81%) пациенту с РА. Результат теста был положительным у 16 (16%) пациентов с РА, сомнительным – у 17 (17%) больных с типичной клинической карти-

Таблица 2. Данные динамики атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных РА исходно и через 3 года наблюдения

Боль- ной	Пол	Воз- раст, годы	Данные УЗИ		Данные КГ		Прогрес- сирова- ние
			исходно	через 3 года	исходно, %	через 3 года	
1. С.	Ж	55	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Стеноз >75% ОА	Окклюзия	КА
2. П.	М	48	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Стеноз >75% ОА	Окклюзия	КА
3. Н.	М	56	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз 60%	Стеноз ПНА 50–75%	Без изменений	СА
4. М.	М	65	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=3, стеноз < 50%	Не проводилась	Не проводилась	СА
5. Л.	М	64	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=3, стеноз <50%	Поражения не было	АТК стеноз >50%	КА, СА
6. З.	М	61	АСБ=2, стеноз >50%	Без изменений	Поражения не было	АТК стеноз <75%	КА
7. Зи.	Ж	57	АСБ=2, стеноз >50%	Без изменений	Поражения не было	Стеноз ПНА >60%	КА
8. Д.	М	56	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Стеноз ПКА <50%	Стеноз ПКА 60–75%	КА
9. Г.	Ж	48	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
10. В.	Ж	58	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Стеноз ПКА >75%	Без изменений	СА
11. Ю.	М	49	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
12. Т.	Ж	63	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
13. Р.	Ж	54	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
14. Пр.	Ж.	44	Поражения не было	АСБ=1, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
15. Про.	Ж	65	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Поражения не было	ПКА, ДА стеноз 50–60%	КА
16. Пе.	М	65	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Поражения не было	ОА, АТК стеноз 50–60%	КА
17. Н.	Ж.	51	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
18. М.	Ж.	64	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=3, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
19. М.	Ж.	65	АСБ=2, стеноз >50%	АСБ=3, стеноз <60%	Поражения не было	ПКА, ДА стеноз до 50%	КА, СА
20. Н.	Ж	46	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
21. Р.	Ж	55	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <60%	Поражения не было	Без изменений	СА

РА – ревматоидный артрит; УЗИДС – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов; КГ – коронарография; АСБ – атеросклеротическая бляшка; СА – сонные артерии; АСБ=1 – атеросклеротическая бляшка в 1 сосуде; АСБ=2 – атеросклеротическая бляшка в 2 сосудах и более; АСБ=3 – появление новой АСБ; КА – коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ДА – диагональная артерия; АТК – артерия тупого края; ПКА – правая коронарная артерия; М – мужчины; Ж – женщины.

ной стенокардии. У 36 (36%) пациентов с типичной и атипичной клинической картиной загрудинных болей нагрузочный тест не был доведен до критериев ишемии. Результат нагрузочного теста был отрицательный у 32 (32%) больных.

По данным КГ, у больных РА часто выявлялись неизменные или малоизмененные КА, а гемодинамически значимое многососудистое атеросклеротическое поражение КА встречалось реже, чем в группе сравнения (табл. 3).

Через 3 года 90 (100%) больным РА выполнено УЗИ СА, из них у 14 (16%) выявлено прогрессирование атеросклероза СА.

Повторная КГ была выполнена 67 из 90 (74%) больных РА. Показаниями служили ухудшение или появление клинических проявлений стенокардии в сочетании с результатами нагрузочного теста (положительный у 5 больных, сомнительный – у 3, тест не доведен до критериев ишемии – у 10), клиническая картина загрудинных болей, одышки в сочетании с состояниями, ограничивающими выполнение физической нагрузки (у 35 больных), и/или известный коронарный анамнез (у 14 больных). Прогрессирование атеросклероза в коронарном бассейне выявлено у 7 (10,5%) больных РА, из которых ЧКВ проведены 4 пациентам. Атеросклероз в изначально не по-

Таблица 3. Результаты КГ при включении в исследование

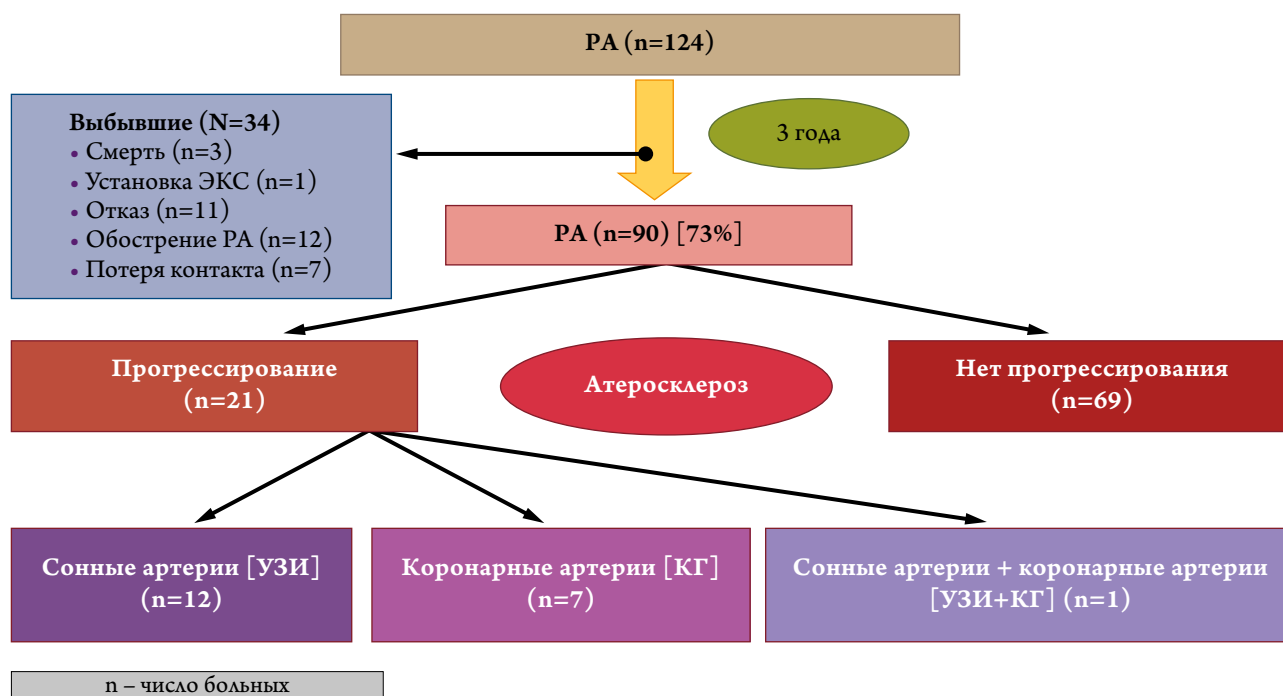
Показатель	Больные РА, n=83	Группа сравнения, n=30
Неизмененные или малоизмененные артерии	39 (47)	0
Стеноз артерий 50–75%	9 (11)	5 (17)
Однососудистое поражение, стеноз >75%	18 (22)	5 (17)
Двухсосудистое поражение, стеноз >75%	6 (7)*	17 (57)*
Трехсосудистое поражение, стеноз >75%	11 (13)	3 (10)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p<0,001. КГ – коронарография; РА – ревматоидный артрит.

раженной КА обнаружена у 5 (7,5%) из 67 больных РА, у 2 (3,0%) больных с первоначальным стенозом 40 и 30% стеноз перешел в окклюзию.

Таким образом, 21 (23%) пациент с РА через 37,5 мес наблюдения составил группу прогрессирования атеросклероза в 1 или в 2 сосудистых бассейнах (коронарных и/или сонных артерий): у 12 (13%) больных РА выявлено только прогрессирование атеросклероза СА, у 7 (8%) – только прогрессирование атеросклероза КА, у 2 (2%) –

Рисунок 1. Формирование групп больных РА



РА – ревматоидный артрит; ЭКС – электрокардиостимулятор; УЗИ – ультразвуковое исследование; КГ – коронарография.

Таблица 4. Факторы риска развития ССЗ у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза

Показатель	С прогрессированием атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)
Возраст, годы	57 [51; 64]	58 [52; 63]
Мужской пол	8 (38)	23 (33)
АГ	18 (86)	52 (75)
Индекс массы тела, кг/м ²	26 [24; 31]	28 [25; 31]
ОХС, ммоль/л	4,6 [3,97; 5,51]	5,5 [4,60; 6,52]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,09; 3,30]	3,1 [2,79; 4,16]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,02; 1,54]	1,3 [1,16; 1,63]
ТГ, ммоль/л	1,19 [0,96; 1,86]	1,44 [0,96; 1,89]
Курение	12 (57)	21 (30)*
Отягощенная наследственность по ССЗ	11 (52)	17 (25)*

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [25%; 75%] или в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p<0,05. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; РА – ревматоидный артрит; АГ – артериальная гипертензия; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

одновременное прогрессирование атеросклероза СА и КА (рис. 1).

Для уточнения влияния ФР развития ССЗ на развитие атеросклероза СА и/или КА сформированы 2 группы пациентов с РА: 1-я – больные РА (n=21) с прогрессированием атеросклероза, 2-я (n=69) – без прогрессирования атеросклероза (табл. 4).

Таблица 5. РА-связанные факторы и иммуновоспалительные цитокины у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза

Показатель	С прогрессированием атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)
Длительность РА, годы	13 [10; 18]	12 [6; 18] *
Индекс DAS28, баллы	4,49 [3,30; 5,78]	5,16 [3,33; 6,99]
вч-СРБ, мг/дл	0,64 [0,19; 1,26]	0,99 [0,40; 3,04]
альфа-ФНО, пг/мл	8,08 [2,3; 8,44]	1,22 [0,13; 8,00]*
ИЛ-1-бета, пг/мл	3,97 [3,56; 4,10]	3,52 [0,30; 4,53]*
ИЛ-6, пг/мл	3,50 [2,92; 5,76]	2,52 [0,92; 4,36]*

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [25%; 75%]. * – p<0,05; РА – ревматоидный артрит; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; альфа-ФНО – альфа-фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин.

ФР развития/прогрессирования атеросклероза у больных РА были курение и отягощенная наследственность по ССЗ. У исследованных групп больных проанализированы факторы, обусловленные ревматоидным воспалением: длительность, активность, показатели иммуновоспалительных цитокинов (табл. 5).

У больных РА с прогрессированием атеросклероза длительность заболевания была больше, чем без такового. Между тем группы не различались по показателям активности и уровню вч-СРБ. Уровни провоспалительных цитокинов (альфа-ФНО, ИЛ-1-бета, ИЛ-6) были достоверно выше у больных РА с прогрессированием атеросклероза по сравнению с таковыми без его прогрессирования.

При корреляционном анализе между показателями липидного состава крови и провоспалительными цитокинами выявлена обратная зависимость между уровнем альфа-ФНО и ХС ЛНП ($r=-0,34$), ОХС ($r=-0,3$), $p<0,05$ во всех случаях. Ассоциации с другими цитокинами (ИЛ-6 и ИЛ-1-бета) не получены ($p>0,05$).

При анализе влияния противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза достоверных различий по частоте приема противоревматических препаратов различных групп не выявлено.

Обсуждение

В течение последних десятилетий большое количество клинических и эпидемиологических исследований показали, что РА – это заболевание, при котором ускоряется прогрессирование атеросклероза и увеличивается риск развития ССЗ [1–3, 21].

Особенностью нашего исследования было наблюдение за большой группой пациентов с РА, у которых имелось подозрение на наличие ИБС, с подтвержденным этим диагнозом в ходе обследования у 44 (35%) пациентов. У этих пациентов при включении в исследование по данным УЗИ СА и КГ выявлена высокая частота стенозирующего атеросклероза СА (77%) и КА (53%). Через 3 года при повторном обследовании у 23% пациентов наблюдалось прогрессирование атеросклероза в одном или двух сосудистых бассейнах. Состояние магистральных артерий нижних конечностей у включенных в исследование больных не изучалось, что является ограничением данной работы.

Пациенты с РА имеют высокую распространенность доклинического атеросклероза независимо от традиционных ФР. В работе М. J. Roman и соавт. [22] прогрессирование атеросклероза в бассейне СА у больных РА по данным УЗИ отмечалось в 3 раза чаще, чем у больных без РА (44% против 15% соответственно; $p<0,001$). В нашем исследовании прогрессирование атеросклероза также часто выявлялось в каротидном бассейне – 12% против 7% в коронарном русле. Эти данные согласуются с результатами J. Роре и соавт. [23], которые выявили высокую распространенность атеросклероза СА (35%) при активном и длительном, более 14 лет, течении РА и ФР развития ССЗ. Было изучено прогрессирование АСБ в СА за 24 нед наблюдения. Состояние АСБ оценивалось методом трехмерного ультразвука с высоким разрешением (сканер REF). При этом критерием прогрессирования явилось увеличение общей площади АСБ $>0,25 \text{ см}^2$ и/или толщины интимы-медии $>0,6 \text{ мм}$. По данным многофакторного регрессионного анализа было показано, что прогрессирование атеросклероза в отсутствие липидснижающей терапии связано с исходным уровнем вЧ-СРБ, который ассоциирован

с высокой активностью заболевания ($r=0,443$; $p=0,016$), уровнем ХС ЛНП ($r=0,544$; $p=0,007$), отягощенной по ССЗ наследственностью ($r=0,464$; $p=0,011$) и курением ($r=0,384$; $p=0,04$). При этом дислипидемия определялась у 68% больных [23].

При анализе ФР в нашей когорте пациентов с РА с низкой и умеренной степенью активности курение и отягощенная по ССЗ наследственность встречались чаще при прогрессировании атеросклероза, что согласуется с данными других авторов [24–26]. Так, в работе М. К. Söderlin и соавт. [24] показано, что у курильщиков с РА снижается эффективность противоревматических препаратов на фоне повышения риска развития ССЗ. По результатам нашей работы, длительность заболевания РА была выше в группе больных с прогрессированием атеросклероза. Это отмечается в работах других авторов, где показано, что длительность заболевания в сочетании с ФР развития ССЗ имеет значение в формировании ССО, а в отсутствие ФР не влияет на риск развития ССО [15, 27]. Остальные ФР не отличались в группах с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза.

В настоящее время нерешенным остается вопрос, какие из ФР вносят наибольший вклад в развитие атеросклероза при РА. Считается, что основной причиной более раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА является сочетанное влияние ФР развития ССЗ и системного воспаления [26, 28]. Действительно, РА – это прежде всего иммуновоспалительное заболевание. Многочисленные фундаментальные исследования доказали основополагающую роль хронического воспаления низкой степени активности в развитии всех стадий атеросклеротического процесса, начиная от формирования, до разрыва АСБ с дальнейшим развитием тромботических осложнений [29, 30]. Воспаление считается основным параметром, увеличивающим риск развития ССЗ в 1,5–2,0 раза при РА по сравнению с таковым в общей популяции [29–32]. Атеросклероз и РА имеют много общих воспалительных механизмов: процессы, лежащие в основе воспаления синовиальных оболочек суставов, похожи на те, что вызывают нестабильность АСБ. Провоспалительные цитокины (альфа-ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6) играют центральную роль в развитии РА и атеросклероза [33]. Эта особенность была учтена в европейских рекомендациях (2019) по лечению дислипидемий, где указывается, что клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в процессе атерогенеза, принципиально не отличаются от таковых при хронических воспалительных состояниях, таких как РА [9].

Результаты нашего исследования показали, что у больных РА с прогрессированием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах уровень цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-1-бета был выше, чем у больных РА

без его прогрессирования, в отсутствие отличий по липидным параметрам между группами. Это объясняется тем, что именно эти цитокины вовлечены в патогенез РА, и их гиперпродукция в воспаленной синовиальной жидкости активирует макрофаги в АСБ, чем частично можно объяснить прогрессирование атеросклероза и развитие ССО [34].

В настоящее время современная терапия РА генно-инженерными биологическими препаратами позволяет эффективно подавлять аутоиммунное воспаление, целенаправленно ингибируя провоспалительные цитокины [35]. Применение такой терапии возможно и у больных без ревматических заболеваний в качестве профилактики ССО. Результаты исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) убедительно показали, что добавление к оптимальной терапии больным, перенесшим ранее ИМ, ингибитора ИЛ-1-бета каникинумаба снижает риск развития повторных ССО по сравнению с плацебо без изменения уровня липидов в плазме крови, положительно влияя на иммуновоспалительные маркеры. Одним из критериев включения в исследование был уровень вч-СРБ более 2 мг/л. Это исследование впервые показало, что уменьшение воспаления может снизить риск развития ССЗ [36].

Вместе с тем мы выявили обратную корреляцию между концентрацией цитокинов и уровнем ХС, ХС ЛНП, что подтверждает важную роль именно иммунологической составляющей в развитии атеросклероза при РА [37, 38]. В других исследованиях показано, что дислипидемия стимулируется устойчивым воспалением, вызванным провоспалительными цитокинами, а именно альфа-ФНО, ИЛ-6, которые влияют на уровень липидов, сдвигая их в сторону атерогенного профиля [37, 39].

Кроме того, мы провели анализ липидного состава крови у больных РА. Было обнаружено, что при включении в исследование концентрация ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови у больных РА была выше, чем в группе сравнения. Механизм подобных изменений может объясняться тем, что все включенные в исследование больные РА имели невысокую степень активности (медиана индекса DAS28 составила 3,8 балла) и получали противоревматическую терапию. Эта взаимосвязь повышения уровня липидных параметров на фоне снижения показателей воспаления при РА описана как «липидный парадокс» [40]. Следует отметить, что исходно статины получали 68% больных РА.

Воспаление при РА может снижать ОХС, парадоксально ассоциируясь с увеличением риска развития ССО. Напротив, при уменьшении воспаления отмечено увеличение уровня ХС ЛВП, обладающего антиатерогенными свойствами. Вместе с тем применение некоторых противоревматических препаратов ассоциируется с увеличени-

ем концентрации ОХС, ХС ЛНП и в большей степени ХС ЛВП, что улучшает отношение ОХС/ХС ЛВП. При этом риск развития ССО снижается. Поскольку показатели липидного состава крови могут быть модифицированы активностью болезни и противовоспалительной терапией, уровень липидов при РА должен измеряться на фоне стабильной активности заболевания или в ремиссии.

Тем не менее статины остаются терапией первой линии для больных РА с повышенным уровнем ХС ЛНП и ФР развития ССЗ [37, 41, 42].

В нашем исследовании все включенные пациенты в течение периода наблюдения получали статины. Однако достигнуть целевых значений липидных показателей не удалось. Не было различий между группами по уровню липидных показателей у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза. Между тем в недавней работе М. Svanteson и соавт. [43] представлены результаты 5-летнего наблюдения пациентов с ИБС и воспалительными заболеваниями суставов, в том числе и РА, находящихся на терапии статинами, у которых при достижении уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л отмечено снижение прогрессирования атеросклероза в виде уменьшения индекса кальцификации АСБ в КА по данным компьютерной контрастной томографии и общего объема бляшек, определенных тем же методом, по сравнению с пациентами с уровнем ХС ЛНП $>1,8$ ммоль/л: 21 [2; 143] мм³ против 69 [16; 423] мм³ ($p=0,006$) и 0,65 [-1,0; 13,9] мм³ против 13,0 [0,0; 60,8] мм³ ($p=0,019$) соответственно. Кроме того, отмечено изменение структуры бляшки с уменьшением объема мягких/смешанных АСБ. При этом авторы отмечают, что только у 50% пациентов уровень ХС ЛНП был $\leq 1,8$ ммоль/л к концу периода наблюдения [43].

В настоящее время вклад факторов, связанных с РА, в развитие ССЗ изучается. В связи с этим был создан Трансатлантический Консорциум по изучению ФР развития ССЗ при РА (Trans-Atlantic cardiovascular consortium for rheumatology arthritis, АТАСС-РА). Исследование включало 5638 больных РА без признаков ССЗ из 13 ревматологических центров мира. Период наблюдения составил 5,8 года. В работе показано, что 10-летний кумулятивный риск развития ССЗ у мужчин составил 20,9%, у женщин – 11,1%. В этой большой международной когорте пациентов с РА 30% сердечно-сосудистых событий были связаны с характеристиками основного заболевания: индексом DAS28, серопозитивностью [44].

Однако в своей работе мы не обнаружили связи между активностью заболевания исходно и при прогрессировании атеросклероза у больных РА. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов нашей когорты исходно имелась низкая или умеренная активность РА на фоне адекватной противоревматической терапии.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что прогрессирование атеросклероза при ревматоидном артрите сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Развитие атеросклероза при этом заболевании определяется липидными, воспалительными и в большей степени иммунными нарушениями, которые необходимо учитывать для стратификации и управления риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите.

Ограничения работы

Состояние магистральных артерий нижних конечностей у включенных в исследование больных РА не изучалось.

Благодарности сотрудникам

НМИЦ кардиологии Минздрава России

Руководителю отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения д.м.н., проф. А. Н. Самко; зав. 1-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения д.м.н. Е. В. Меркулову; ст. н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения к.м.н. И. В. Левицкому; гл.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики д.м.н., проф. В. П. Масенко.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 20.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nasonov E.L., Nasonova V.A. Rheumatology: National Leadership. - М.: GEOTAR-Media; 2008. - 714 p. [Russian: Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. - 714 с]. ISBN 978-5-9704-0672-4
2. Yazdanyar A, Wasko MC, Kraemer KL, Ward MM. Perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Comparison with unaffected controls and persons with diabetes mellitus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2429-37. DOI: 10.1002/art.34428
3. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(10):1809-17. DOI: 10.1093/rheumatology/ket224
4. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48(10):1309-13. DOI: 10.1093/rheumatology/kep252
5. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality Risk (AMORIS) Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(11):1996-2001. DOI: 10.1136/ard.2009.126128
6. Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):179-83. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
7. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(4):460-9. DOI: 10.1136/ard.2008.101964
8. Corrigendum to: '2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias'. *European Heart Journal*. 2018;39(15):1254. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx180
9. 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
10. Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, Lee I-M, Buring JE, Shadick NA et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(3):641-52. DOI: 10.1002/art.24350
11. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(3A):3A-6A. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03143-0
12. Popkova T.V., Novikova D.S., Pisarev V.V., Mach E.S., Nasonov E.L. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;3:4-11. [Russian: Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:4-11].
13. Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):302-12. [Russian: Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):302-12]
14. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005;23(6):861-6. PMID: 16396705
15. Targońska-Stępnia B, Piotrowski M, Zwolak R, Drelich-Zbroja A, Majdan M. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Ultrasound*. 2018;16(1):18. DOI: 10.1186/s12947-018-0136-9
16. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Fragiadakis K, Kitas GD, Sfrikakis PP. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology*. 2017;56(6):934-9. DOI: 10.1093/rheumatology/kew506
17. Liu J-H, Ng M-Y, Cheung T, Chung H-Y, Chen Y, Zhen Z et al. Ten-year progression of coronary artery, carotid artery, and aortic calcification in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(4):807-16. DOI: 10.1007/s10067-016-3536-y
18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(7):7-79. [Russian: Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A и др. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(7):7-79]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79
19. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology*. 2008;48(1):11-22. DOI: 10.1093/rheumatology/ken395
20. Bruschke AVG, Reiber JHC, Lie KI, Wellens HJJ. Lipid-Lowering Therapy and Progression of Coronary Atherosclerosis. -Dordrecht: Springer Netherlands; 1996. ISBN 978-94-009-0143-8
21. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More Than a Simple Association. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:1-8. DOI: 10.1155/2012/147354
22. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD et al. Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Rheuma-

- tooid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(4):249. DOI: 10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00006
23. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. *The Open Rheumatology Journal*. 2016;10(1):49–59. DOI: 10.2174/1874312901610010049
24. Söderlin M, Petersson I, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2012;41(1):1–9. DOI: 10.3109/03009742.2011.599073
25. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Poppa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(6):998–1003. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204531
26. Boyer J-F, Bongard V, Cantagrel A, Jamard B, Gottenberg J-E, Mariette X et al. Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: Results from a French Multicenter Cohort. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(6):872–80. DOI: 10.1002/acr.21623
27. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(4):R131. DOI: 10.1186/ar3442
28. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitis GD, van Riel PLCM, Gabriel SE et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(1):48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
29. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
30. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–74. DOI: 10.1038/nature01323
31. Arida A, Protogerou A, Kitis G, Sfrikakis 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
32. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(6):R116. DOI: 10.1186/ar2323
33. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(11):3537–45. DOI: 10.1172/JCI36389
34. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015;26(6):673–85. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003
35. van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, de Vet RHC, Sattar N, Dijkmans BAC et al. The Effect of TNF-alpha Blocking Therapy on Lipid Levels in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;41(3):393–400. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
36. 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
37. Liao KP, Cai T, Gainer VS, Cagan A, Murphy SN, Liu C et al. Lipid and Lipoprotein Levels and Trend in Rheumatoid Arthritis Compared to the General Population: Comparing Lipids in RA to the General Population. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(12):2046–50. DOI: 10.1002/acr.22091
38. Popkova TV, Novikova D.S. According to the materials of the 2015/2016 new european league against rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):272–9. [Russian: Попкова Т.В., Новикова Д.С. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):272–9]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-272-279
39. Filippatos TD, Derdemezis CS, Voulgari PV, Tsimihodimos V, Elisaf MS, Tselepis AD et al. Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2013;42(3):169–75. DOI: 10.3109/03009742.2012.745013
40. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(3):482–7. DOI: 10.1136/ard.2010.135871
41. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun C-C, LaRosa JC et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(9):2836–46. DOI: 10.1002/art.34524
42. Gorbunova Yu.N., Novikova D.S., Popkova T.V., Markelova E.I., Korsakova Yu.O., Fomicheva O.A. et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381–6. [Russian: Горбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Фомичева О.А. и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):381–6]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
43. Svantesson M, Rollefstad S, Klöw N-E, Hisdal J, Ik Dahl E, Sexton J et al. Effects of long-term statin-treatment on coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *PLOS ONE*. 2019;14(12):e0226479. DOI: 10.1371/journal.pone.0226479
44. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitis GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, Matteson EL, Kvien TK, Douglas K, Sandoo A, Arts E, Wällberg-Jonsson S, Innala L, Karpouzias G, Dessein PH, Tsang L, El-Gabalawy H, Hitchon C, Ramos VP, Yáñez IC, Sfrikakis PP, Zampeli E, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Laar MV, Vonkeman HE, Meek I, Semb AG; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877868; PMCID: PMC5726925.

Прус Ю. А., Аншелес А. А., Сергиенко И. В.

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

Влияние кардиопротективной тактики ведения пациентов онкологического профиля с признаками кардиотоксичности на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка

Цель	Изучить влияние кардиопротективной тактики на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов онкологического профиля с признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.
Материал и методы	В исследование включены пациенты с онкологическими заболеваниями ($n=61$), направленные на полихимиотерапию (ПХТ). У пациентов с выявленными признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности использовалась кардиопротективная тактика, включающая смену схемы ПХТ и назначение бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Всем пациентам исходно, после первых 4 курсов ПХТ, после инициации кардиопротективной тактики и очередных 4 курсов ПХТ проводили оценку уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, выполняли эхокардиографию и перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с оценкой параметров неравномерности перфузии, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).
Результаты	После проведения 4 курсов ПХТ признаки кардиотоксичности были выявлены у 13 (21,3%) пациентов. На фоне кардиопротективной тактики дальнейшее снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ было выявлено у 4 (30,8%) пациентов в среднем на $-9 \pm 2\%$ ($p < 0,01$). У 9 (69,2%) больных ФВ ЛЖ повысилась в среднем на $4 \pm 2\%$ ($p < 0,01$). Стандартные показатели перфузии миокарда ЛЖ достоверно не изменились. У 7 больных на фоне кардиопротективной тактики уменьшилась тяжесть перфузии миокарда $\Delta\text{Ж}\Delta\sigma_T = -1,37 \pm 1,29$ ($p < 0,05$), у 4 – неравномерность перфузии миокарда $\Delta\text{Ж}\Delta\sigma_H = -1,20 \pm 0,70$ ($p < 0,05$).
Заключение	Кардиопротективная тактика препятствует дальнейшему нарушению перфузии и снижению параметров сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью.
Ключевые слова	Кардиоонкология; полихимиотерапия; доксорубицин; кардиотоксичность; перфузия миокарда; однофотонная эмиссионная компьютерная томография
Для цитирования	Prus Yu. A., Ansheles A. A., Sergienko I. V. Effects of Cardioprotective Tactics on the Myocardial Perfusion and Contractile Function of the Left Ventricular Myocardium in Cancer Patients With Evidence of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Kardiologiya. 2021;61(1):22–27. [Russian: Прус Ю. А., Аншелес А. А., Сергиенко И. В. Влияние кардиопротективной тактики ведения пациентов онкологического профиля с признаками кардиотоксичности на параметры перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка. Кардиология. 2021;61(1):22–27].
Автор для переписки	Аншелес Алексей Аркадьевич. E-mail: a.ansheles@gmail.com

За последние несколько десятилетий диагностика и лечение онкологических заболеваний неуклонно совершенствовались, заметно увеличивая продолжительность жизни пациентов любого возраста. Тем не менее антрациклиновые антибиотики по-прежнему остаются препаратами выбора при лечении пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, саркомами мягких тканей и солидными опухолями [1]. Несмотря на высокую эффективность, их использование связано с развитием кардиотоксичности, которая может включать весь спектр сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе развитие кардиомиопатии и сердечной недостаточ-

ности (СН) [2]. В соответствии с консенсусом Европейского общества медицинской онкологии критерием проявления кардиотоксичности считается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 10% от исходной или любое падение ФВ ЛЖ ниже 50% [3].

В настоящее время не существует стандартной эффективной терапии для предотвращения кардиотоксичности, вызванной антрациклиновыми антибиотиками. С этой целью, а также для лечения осложнений при ССО на фоне или после противоопухолевой терапии используются различные группы зарекомендовавших себя препаратов (в частности, бета-адреноблокаторов и ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента – АПФ), однако данные об их эффективности противоречивы. Известны результаты исследований по оценке влияния этих препаратов на поддержание сократительной функции ЛЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Однако более важным представляется изучение влияния кардиопротективной тактики на более тонкие процессы, в частности на перфузию миокарда ЛЖ, которую можно оценить при помощи перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда, синхронизированной с электрокардиограммой (С-ОЭКТ).

Таким образом, целью нашего исследования является изучение влияния кардиопротективной тактики на параметры перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ у пациентов онкологического профиля с признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, находящиеся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России ($n=61$), с диагностированными онкологическими заболеваниями различной локализации и различных клинических стадий и получающие как адъювантную, так и неадъювантную полихимиотерапию (ПХТ). Работа выполнена на базе лаборатории фенотипов атеросклероза и отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Обследование пациентов проводили на основе информированного добровольного согласия. Протокол исследования прошел экспертизу независимого этического комитета клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

В исследование были включены больные с саркомой мягких тканей (42,62%), саркомой Юинга (13,11%), остеосаркомой (18,03%), раком молочной железы (8,20%), лейомиосаркомой матки (6,56%), остеосаркомой полости носа (4,92%), саркомой пищевода (1,64%), раком яичников (1,64%), а также лимфомой Ходжкина (3,28%).

У пациентов в различных комбинациях использовались следующие схемы ПХТ:

- HD AI – доксорубицин 60 мг/м² + ифосфамид 2000 мг/м² 1–5-й дни + уромитексан 2000 мг/м² 1–3-й дни
- AI – доксорубицин 20 мг/м² 1–3-й дни + ифосфамид 2500 мг/м² 1–3-й дни
- AP – доксорубицин 90 мг/м² в/в 96-часовая инфузия + цисплатин 120 мг/м² в 1-й день + филграстим 5 мкг/кг 5–15-й дни
- VAI – винкристин 2 мг + доксорубицин 60 мг/м² 1 день + ифосфамид 2 мг/м² 1–5-й дни

- ADIC – дакарбазин 225 мг/м² 1–4-й дни + доксорубицин 22,5 мг/м² 1–4-й дни + филграстим 300 мкг 5–14-й дни
- BEACOPP-14 – циклофосфамид 650 мг/м² в 1 день + доксорубицин 25 мг/м² в 1 день + этопозид 100 мг/м² 1–3-й дни + дакарбазин 375 мг/м² в 1-й день + преднизолон 80 мг/м² 1–7-й дни + винкристин 1,6 мг в 8-й день + блеомицин 10 мг/м² в 8-й день + филграстим 300 мкг.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России больным были выполнены ЭхоКГ и оценка концентрации уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России до начала ПХТ (1-я точка), после проведения 4 курсов ПХТ и разделения пациентов на 2 группы в зависимости от наличия признаков кардиотоксичности (2-я точка) выполнена оценка общеклинического состояния, а также перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ, с коррекцией поглощения излучения при компьютерной томографии и синхронизацией с ЭКГ. Пациентам с критериями кардиотоксичности (группа К+) была рекомендована кардиопротективная тактика: смена схемы ПХТ, из которой исключались препараты антрациклинового ряда, и назначение следующих препаратов: эналаприл в начальной дозе 1,25 мг и бисопролол 2,5 мг с медленным титрованием дозы до максимально переносимой. У больных с сохранной ФВ ЛЖ (группа К0) была продолжена прежняя схема ПХТ. После очередных 4 курсов ПХТ проводили сравнительные исследования у пациентов групп К+ и К0 (3-я точка).

Протокол радионуклидного исследования включал получение стандартных (SSS – сумма баллов после стресс-теста; SRS – сумма баллов в покое; SDS – разностная сумма баллов) и количественных (индекс тяжести нарушений – σ_T и индекс неравномерности – σ_H) параметров перфузии, а также объемных (конечный диастолический объем – КДО, конечный систолический объем – КСО, ФВ ЛЖ) и скоростных параметров сократительной функции ЛЖ (PER – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков, показатель, характеризующий глобальную сократимость и систолическую функцию; PFR – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, характеризующая диастолическую функцию в целом; MFR/3 – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы; TTPF – время достижения максимальной скорости наполнения ЛЖ в миллиметрах в секунду, которое косвенно характеризует эластичность миокарда, его способность к быстрому расслаблению) [4, 5].

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программных пакетов MedCalc 15.8, Microsoft Excel 2016. Оценку характера распределения данных проводили с использованием теста Колмогорова–

Смирнова. Количественные данные в группах, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), порядковые (баллы) – в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна–Уитни/Краскела–Уоллиса для количественных данных с распределением, отличным от нормального. При сравнении бинарных данных в двух группах (таблица 2×2) использовали точный критерий Фишера. При сравнении других видов номинальных данных в двух группах или более (таблицы 2×2 или больше) использовали критерий хи-квадрат. При многофакторном анализе применяли метод логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

После проведения 4 курсов ПХТ (1-я точка) у 8 пациентов из 61 были выявлены признаки кардиотоксичности как по ЭхоКГ, так и по С-ОЭКТ миокарда. Еще у 5 больных критерии кардиотоксичности были достигнуты только по С-ОЭКТ миокарда. Таким образом, группа пациентов с признаками кардиотоксичности (К+) составила 13 (21,3%) человек. У 76,9% пациентов этой группы ПХТ проводилась повторно, в то время как в группе К0 доля таких пациентов была достоверно меньше (37,5%; $p = 0,03$). Средняя кумулятивная доза доксорубицина в группе К+ составила 480 [360; 840] мг/м², в группе К0 – 252,5 [240; 513,8] мг/м². Средняя терапевтическая доза бисопролола после титрования доз в группе К+ составила 2,5 [2,5; 5,0] мг/сут, эналаприла – 5,0 [5,0; 7,5] мг/сут. Пациенты группы К+ чаще имели отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез ($p < 0,01$). Однако не выявлено статистически значимых различий по возрасту пациентов в исследуемых группах (средний возраст в общей группе больных составил 39±15 лет, в группе К0 – 39±15 лет, в группе К+ – 40±16 лет; $p = 0,83$). По другим признакам (пол, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний) группы К+ и К0 также достоверно не различались.

Достоверных различий уровня NT-proBNP между 2-й и 3-й точками, а также динамики концентрации в группах не наблюдалось (в группе К0 уровень данного биомаркера на 2-й точке составил 92,7 [65,6; 124,0] пг/мл, на 3-й точке – 99,3 [76,8; 126,9] пг/мл ($p = 0,20$), в группе К+ – 171,4 [146,8; 613,2] и 162,4 [118,9; 560,2] пг/мл соответственно ($p = 0,52$). Однако в группе К0 имелась тенденция к более выраженному повышению уровня данного биомаркера ($p\Delta = 0,08$). Абсолютные значения концентрации NT-proBNP в группе К0 были повышены на 2-й

точке у 11 (22,9%) человек, на 3-й точке – у 12 (25,0%), а в группе К+ у всех 13 (100%) обследуемых отмечалось повышение данного биомаркера после проведения терапии доксорубицином, однако после назначения кардиопротективной тактики уровень NT-proBNP оставался повышенным у 9 (69,2%) больных.

По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ в группе К0 между 2-й и 3-й точками снижалась с 61 ± 2 до $60 \pm 1\%$ ($p = 0,04$), в то время как статистически значимого снижения ФВ ЛЖ в группе К+ не отмечалось (51 ± 5 и $50 \pm 6\%$ соответственно; $p = 0,65$).

Нагрузочная проба на 3-й точке была выполнена у 44 (91,7%) больных в группе К0 и у 12 (92,3%) – в группе К+, фармакологическая проба – у 4 (8,2%) и 1 (7,7%) в исследуемых группах соответственно. Отрицательный результат регистрировался у 47 (97,9%) пациентов в группе К0 и у 13 (100,0%) – в группе К+. Проба не была доведена до диагностических критериев в группе К0 у 1 (2,1%) пациента. В группе К0 мощность нагрузки на 2-й точке составила $5,7 \pm 1,3$ МЕТ, в группе К+ – $5,3 \pm 1,3$ МЕТ, на 3-й точке – $5,4 \pm 0,9$ и $5,4 \pm 1,8$ МЕТ соответственно. Статистически значимых различий МЕТ в группах между точками не выявлено ($p = 0,19$ и $p = 0,87$ соответственно); кроме того, динамика исследуемого параметра не была статистически значимой ($\Delta K0 - 0,2 \pm 1,2$; $\Delta K+ - 0,1 \pm 1,3$; $p\Delta = 0,44$).

При анализе параметров С-ОЭКТ миокарда в группе К0 продолжалось снижение систолической функции (ФВ ЛЖ снизилась с 65 ± 8 до $60 \pm 7\%$; $p < 0,01$; рис. 1). PER снизилась с $3,30 \pm 0,68$ до $2,79 \pm 0,49$ КДО/с ($p < 0,01$), увеличились КДО с 74 ± 19 до 82 ± 18 мл ($p = 0,04$) и КСО –

Рисунок 1. Динамика фракции выброса левого желудочка в группах К0 и К+ по результатам измерения в 3 точках

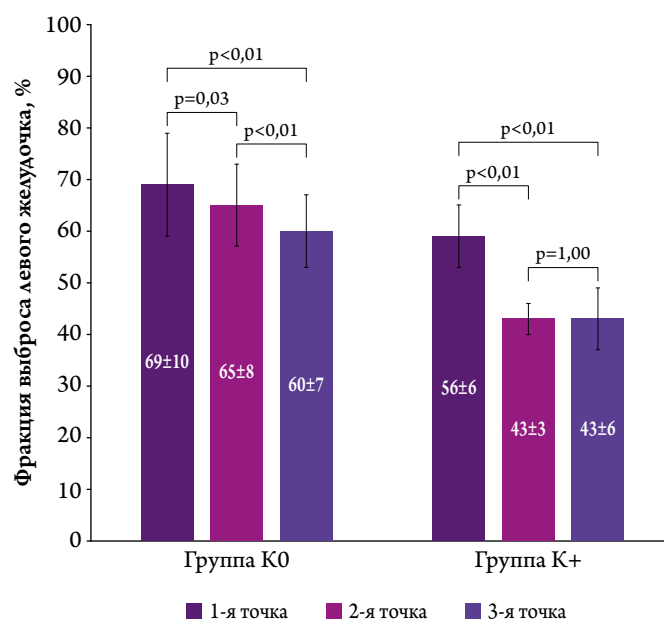
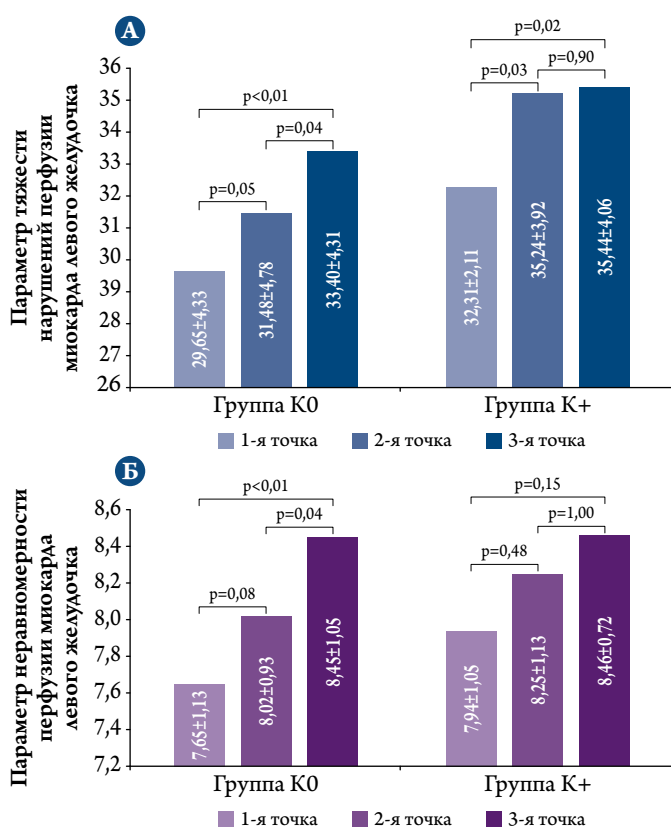


Таблица 1. Сравнение параметров перфузии миокарда левого желудочка по данным перфузионной С-ОЭКТ в обследуемых группах между 2-й и 3-й точками

Параметры	Группа К0 (n=48)		Р	Группа К+ (n=13)		Р
	2-я точка	3-я точка		2-я точка	3-я точка	
SSS	6 [5; 8]	7 [5; 9]	0,36*	7 [6; 8]	5 [4; 7]	0,99*
SRS	3 [2; 5]	3 [1; 6]	0,43*	3 [2; 6]	3 [1; 4]	0,84*
SDS	3 [2; 4]	4 [3; 5]	0,63*	4 [3; 5]	3 [2; 4]	0,77*
σ_T	31,48±4,78	33,40±4,31	0,04**	35,24±3,92	35,44±4,06	0,90**
σ_H	8,02±0,93	8,45±1,05	0,04**	8,25±1,13	8,46±0,72	0,58**

* – U-тест Манна–Уитни; ** – t-тест; SSS – сумма баллов после стресс-теста; SRS – сумма баллов в покое; SDS – разностная сумма баллов; σ_H – индекс неравномерности перфузии; σ_T – индекс тяжести нарушений перфузии. С-ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с электрокардиографией.

Рисунок 2. Динамика параметра тяжести нарушений перфузии миокарда левого желудочка σ_T (А) и неравномерности перфузии миокарда левого желудочка σ_H (Б) в группах К0 и К+ по результатам измерения в 3 точках



с 27 ± 12 до 32 ± 12 мл ($p=0,04$). Отмечалось также ухудшение диастолической функции ЛЖ: PFR снизилась с $3,01 \pm 0,81$ до $2,45 \pm 0,69$ КДО/с ($p<0,01$) и MFR/3 – с $1,69 \pm 0,44$ до $1,44 \pm 0,42$ КДО/с ($p<0,01$, а также удлинилось ТТРФ с $160,50 \pm 33,66$ до $179,15 \pm 32,33$ мс ($p<0,01$). Динамика исследуемых параметров в данной группе была значимой (для всех показателей $p \leq 0,01$). Снижение ФВ ЛЖ в данной группе наблюдалось у 29 (60,4%) пациентов на $\Delta\text{ФВ} = 7 \pm 7\%$ ($p<0,0001$).

В то же время в группе К+ статистически значимых различий и динамики показателей не наблюдалось (рис. 1). Дальнейшее снижение ФВ ЛЖ на фоне кардио-

протективной тактики выявлено у 4 пациентов в среднем на $9 \pm 2\%$ ($p<0,01$). У 9 больных ФВ ЛЖ повысилась в среднем на $4 \pm 2\%$ ($p<0,01$).

Стандартные показатели перфузии миокарда статистически значимо не различались в обеих группах (табл. 1). Количественные показатели неравномерности перфузии миокарда в группе К0 статистически значимо увеличивались (σ_T с $31,48 \pm 4,78$ до $33,40 \pm 4,31$; $p=0,04$; σ_H – с $8,02 \pm 0,93$ до $8,45 \pm 1,05$; $p=0,04$), однако прирост между двумя точками был статистически значимым только для σ_T . Статистически значимых различий между изменениями параметров в группе К+ не выявлено. Однако у 7 больных из данной группы на фоне кардиопротективной тактики улучшились количественные параметры тяжести перфузии миокарда ЛЖ ($\Delta\sigma_T = -1,37 \pm 1,29$; $p<0,05$), у 4 человек – параметра неравномерности перфузии миокарда ЛЖ ($\Delta\sigma_H = -1,20 \pm 0,70$; $p<0,05$).

На рис. 2 показана динамика количественных параметров неравномерности перфузии миокарда в группах К0 и К+ по результатам измерения в 3 точках.

Обсуждение

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов, в частности антрациклиновых антибиотиков, является одним из важных ограничивающих факторов максимально эффективного их использования в онкологии. В целом в нашем исследовании частота кардиотоксичности составила 21,3%. Полученные результаты согласуются с данными литературы. В исследовании D. Cardinale и соавт. [6], включавшем 2625 пациентов со средним периодом наблюдения 5,2 года, кардиотоксичность развивалась в 9% случаев после лечения антрациклинами, причем в 98% случаев она возникала в течение первого года и была бессимптомной. В другом исследовании, включающем 630 больных раком молочной железы и легких, возникновение антрациклиновой СН наблюдалось в 5% случаев при достижении кумулятивной дозы препарата в 400 мг/м^2 и в 48% случаев – при кумулятивной дозе 700 мг/м^2 . При включении в определение кардиотоксичности бессимптомного снижения ФВ ЛЖ частота кардиальных осложнений была

намного выше и распространялась на более низкие кумулятивные дозы, составляя 7, 18 и 65% при совокупных дозах 150, 350 и 550 мг/м² соответственно [6].

Кардиотоксичность, индуцируемая противоопухолевыми препаратами, в большинстве случаев обратима при раннем выявлении и своевременном лечении. К сожалению, в настоящее время отсутствуют надежные стратегии профилактики и терапии этих состояний. Единственным лекарственным средством, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США и Европейским медицинским агентством для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, является дексразоксан [7, 8]. Эффективность дексразоксана в плане поддержания функционального состояния миокарда, снижения частоты развития субклинической кардиотоксичности и клинически значимых ССО была подтверждена в многочисленных исследованиях [9, 10]. Мета-анализ 10 исследований с дексразоксаном (n=1619) показал, что препарат снижает частоту возникновения СН (отношение шансов – ОШ 0,29 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,20 до 0,41) [11]. Однако в Российской Федерации в настоящее время препарат не зарегистрирован. Кроме того, хотя дексразоксан предотвращает антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, его кардиопротективные эффекты не считаются достаточными, поскольку кардиотоксические механизмы антрациклинов многочисленны, а дексразоксан подавляет только некоторые из них [12–15].

В нашем исследовании оценивались кардиопротективные эффекты двойной стратегии, включающей схему ПХТ и назначение комбинированной терапии – эналаприла в начальной дозе 1,25 мг и бисопролола в начальной дозе 2,5 мг с медленным титрованием ее до максимально переносимой у пациентов с критериями антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Изначально этот подход был рекомендован 8 пациентам, у которых наблюдалось снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Однако еще у 5 пациентов регистрировалось снижение ФВ ЛЖ только по результатам С-ОЭКТ миокарда. С учетом того, что ЭхоКГ выполнялась на базе других учреждений и разными специалистами, и это могло вызвать погрешность в оценке ФВ ЛЖ, а также по согласованию после тщательного обсуждения с онкологами данных 5 пациентов было принято решение учитывать данные С-ОЭКТ миокарда и включить этих пациентов в группу больных с признаками кардиотоксичности.

По данным лабораторного анализа, а также оценки параметров ЭхоКГ, статистически значимых различий исследуемых параметров между двумя точками не выявлено. В то же время в исследовании J. A. Tallaj и соавт. [16] при обследовании 25 пациентов с кардиомиопатией, ин-

дуцированной доксорубицином, получавших терапию ингибиторами АПФ (n=23) или антагонистами рецепторов ангиотензина (n=2), а также ингибиторами АПФ + бета-адреноблокаторами (n=15), в период наблюдения 71±58 мес отмечалось увеличение ФВ ЛЖ (26±9,2% против 35±16,5%; p=0,022) и уменьшение функционального класса по NYHA (p<0,003). В группе пациентов, получавших ингибиторы АПФ + бета-адреноблокаторы, наблюдалось статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ по сравнению с группой, получавших терапию только ингибиторами АПФ (26±10,0% против 37±17,6%; p=0,028), с сильной тенденцией к нормализации функции ЛЖ (47% против 10%; p=0,054) [16].

При анализе группы в целом на фоне кардиопротективной тактики дальнейшего снижения сократительной (систолической и диастолической) функции ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда не регистрировалось. Однако признаки увеличения ФВ ЛЖ также не выявлялись. Это может быть обусловлено тем, что с момента использования кардиопротективной тактики до контрольной точки прошло недостаточно времени для оценки эффективности терапии. В то же время данный результат может быть следствием кардиотоксичности других противоопухолевых препаратов или небольшого размера выборки. Для ответа на данный вопрос требуется проведение дальнейших исследований.

При более тщательной оценке данной группы было выявлено, что у 4 (30,8%) человек продолжала снижаться ФВ ЛЖ в среднем на 9±2% (p<0,01). У 9 (69,2%) пациентов ФВ ЛЖ повысилась в среднем на 4±2% (p<0,01). При этом у 7 (53,8%) больных на фоне кардиопротективной тактики улучшились количественный параметр тяжести нарушений перфузии миокарда ЛЖ $\Delta\sigma_T = -1,37 \pm 1,29$ (p<0,05), и у 4 (30,8%) человек – параметр неравномерности перфузии миокарда ЛЖ $\Delta\sigma_H = -1,20 \pm 0,70$ (p<0,05).

Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует эффективность кардиопротективной тактики в предупреждении дальнейшего снижения фракции выброса левого желудочка и развития сердечной недостаточности у пациентов с признаками антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Необходимы более крупные исследования, особенно в группах риска, с более длительным периодом наблюдения, чтобы определить, остаются ли эти методы лечения эффективными в долгосрочной перспективе, и определить оптимальную дозировку и продолжительность кардиозащитной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Valcovici M, Andrica F, Serban C, Dragan S. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives. *Archives of Medical Science*. 2016;12(2):428–35. DOI: 10.5114/aoms.2016.59270
2. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
4. Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Method of myocardial perfusion initial disturbances and non-uniformity quantitative assessment according to single photon emission computed tomography data. Patent RU 2601098 C1. Application: 2015122258/14 from 2015.06.10. Av. at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2601098C1_20161027. 2015. [Russian: Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Способ количественной оценки начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Патент на изобретение RU 2601098 C1. Заявка: 2015122258/14 от 2015.06.10. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2601098C1_20161027]
5. Ansheles A.A., Prus Yu.A., Sergienko I.V. Early detection of myocardial perfusion impairments in oncological patients undergoing polychemotherapy. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;3(40):60–8. [Russian: Аншелес А.А., Прус Ю.А., Сергиенко И.В. Раннее выявление нарушений перфузии миокарда у пациентов онкологического профиля, находящихся на полихимиотерапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;3(40):60–8]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0007
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
7. Cai F, Luis M, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology*. 2019;11(1):15–23. DOI: 10.3892/mco.2019.1854
8. Armenian SH, Ehrhardt MJ. Optimizing Cardiovascular Care in Children With Acute Myeloid Leukemia to Improve Cancer-Related Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(1):1–6. DOI: 10.1200/JCO.18.01421
9. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):854–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8851
10. Ganatra S, Nohria A, Shah S, Groarke JD, Sharma A, Venes D et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardio-Oncology*. 2019;5(1):1. DOI: 10.1186/s40959-019-0036-7
11. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;6:CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4
12. Lipshultz SE, Herman EH. Anthracycline cardiotoxicity: the importance of horizontally integrating pre-clinical and clinical research. *Cardiovascular Research*. 2018;114(2):205–9. DOI: 10.1093/cvr/cvx246
13. Renu K, Abilash VG, Tirupathi PB, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018;818:241–53. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043
14. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology (London, England)*. 2019;5:18. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5
15. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:35. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00035
16. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Pamboukian S et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(12):2196–201. DOI: 10.1016/j.healun.2004.12.108

Рзаев Ф. Г.¹, Рачкова Ю. И.¹, Николаева О. А.¹, Горев М. В.¹,
Нардая Ш. Г.¹, Макарычева О. В.², Васильева Е. Ю.², Шпектор А. В.²

¹ ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Влияние длительности аппликаций на отдаленную эффективность криобаллонной абляции устьев легочных вен

Цель	Оценка влияния длительности криовоздействия и использования циркулярного диагностического катетера Achieve на эффективность криобаллонной абляции (КБА).
Материал и методы	КБА устьев легочных вен (УЛВ) – один из основных способов контроля ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). С момента появления методика КБА УЛВ эволюционировала: менялось рекомендованное время продолжительности аппликаций, появился циркулярный катетер Achieve. Нами проведен ретроспективный анализ КБА УЛВ, выполненных пациентам с ФП в ГКБ им. И. В. Давыдовского в период 2017–2019 гг. В исследование включены 100 пациентов, у которых изучены клинико-демографические характеристики и отдаленные результаты вмешательства. На основании различий в технике операции проанализированы 3 группы пациентов: 1-я группа – Guidewire/240 (n=31) с позиционированием криобаллона на проводнике и продолжительностью воздействия в УЛВ 240 с; 2-я группа – Guidewire/180 (n=26) с позиционированием криобаллона на проводнике и продолжительностью воздействия в УЛВ 180 с; 3-я группа – Achieve/180 (n=43) с позиционированием криобаллона на диагностическом катетере Achieve и продолжительностью воздействия в УЛВ 180 с. Средний период наблюдения за пациентами составил 33,2±4,5, 15,2±6,1 и 12,2±4,1 мес в группах Guidewire/240, Guidewire/180 и Achieve/180 соответственно. Вмешательство считали эффективным в отсутствие рецидивов на момент опроса. За рецидив ФП принимали возникновение одного и более пароксизмов, зарегистрированных на электрокардиограмме (ЭКГ) или при суточном мониторинге ЭКГ; «слепой период» (первые 3 мес после процедуры) исключался из наблюдения. При оценке безопасности вмешательства учитывали такие клинически значимые осложнения, как повреждение диафрагмального нерва, гемоперикард, гастропарез, кровохарканье, острое нарушение мозгового кровообращения, образование предсердно-пищеводной фистулы. С целью выявления влияния независимых факторов использовали метод бинарной логистической регрессии.
Результаты	Эффективность КБА УЛВ в группе Guidewire/240 с учетом максимального периода наблюдения составила 74,4%, что статистически значимо отличалось от группы Guidewire/180 – 57,7% (p=0,015). В то же время различия между группами Guidewire/240 и Achieve/180 при сопоставимом периоде наблюдения оказались статистически незначимыми (p=0,144). Клинически значимых осложнений во всех 3 группах не было. Независимыми факторами, достоверно увеличивающими эффективность КБА УЛВ, являются длительность криовоздействия 240 с по сравнению с 180 с (p= 0,018) и использование катетера Achieve (p=0,014).
Заключение	Уменьшение длительности криовоздействия менее 240 с нецелесообразно (в отсутствие диагностического катетера Achieve), так как снижает эффективность КБА УЛВ в отдаленном периоде и не влияет на риск развития осложнений.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; катетерная абляция; криобаллонная абляция
Для цитирования	Rzaev F.G., Rachkova Yu.I., Nikolaeva O.A., Gorev M.V., Nardaia Sh.G., Makarycheva O.V. et al. Duration of Applications Affects the Long-Term Efficacy of Cryoballoon Ablation Pulmonary Veins. Kardiologiia. 2021;61(1):28–35. [Russian: Рзаев Ф.Г., Рачкова Ю.И., Николаева О.А., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Макарычева О.В. и др. Влияние длительности аппликаций на отдаленную эффективность криобаллонной абляции устьев легочных вен. Кардиология. 2021;61(1):28–35].
Автор для переписки	Рачкова Юлия Игоревна. E-mail: yulia.dar@yandex.ru

Введение

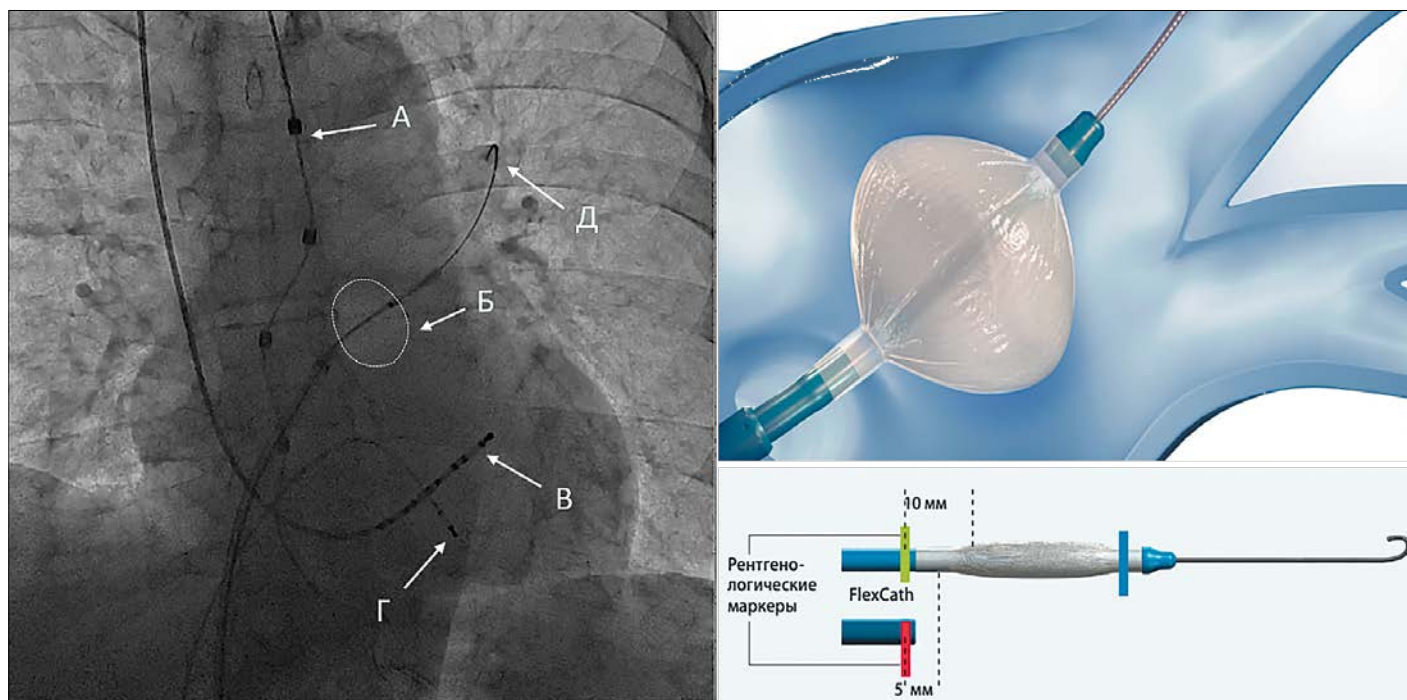
Катетерная абляция устьев легочных вен (УЛВ) – один из основных способов контроля ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно современным

представлениям, катетерная процедура позволяет улучшить качество жизни пациентов с клинически проявляющейся ФП [1]. Криобаллонная абляция (КБА) УЛВ не уступает по эффективности радиочастотной абляции (РЧА) [2]

и является процедурой выбора у первичных пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [3].

Обязательной конечной точкой катетерного лечения ФП является электрическая изоляция всех легочных вен (ЛВ) [1]. Методика проведения КБА УЛВ за последнее время усовершенствовалась [4–7]. Первоначально для позиционирования криобаллона в ЛВ использовался проводник Guidewire (рис. 1, адаптировано по [9]). Во время процедуры «на проводнике» было возможно лишь косвенно оценить качество воздействия по окклюзии ЛВ и достигнутой минимальной температуре. Проверка изоляции ЛВ была возможна только после окончания воздействий циркулярным диагностическим катетером Lasso, что связано с усложнением процедуры, а также потенциальным риском воздушной эмболии из-за необходимости смены криобаллона на циркулярный катетер. В отсутствие изоляции в ЛВ повторно вводился криобаллон и проводились «бонусные воздействия». В дальнейшем в клинической практике стал использоваться циркулярный многополюсный диагностический катетер Achieve 15–20 мм, обеспечивающий не только позиционирование криобаллона, но и регистрацию электрической активности ЛВ во время воздействия (рис. 2, адаптировано по [9]). Непрерывный мониторинг электрической активности ЛВ позволяет своевременно остановить неэффективное воздействие и изменить положение криобаллона [8].

Рисунок 1. Выполнение процедуры криобаллонной абляции устьев легочных вен с позиционированием криобаллона на проводнике



А – температурный датчик в пищеводе; Б – позиционирование криобаллона на проводнике (Guidewire) в левой верхней легочной вене; В – многополюсный диагностический электрод в коронарном синусе; Г – многополюсный диагностический электрод в правом желудочке; Д – проводник (Guidewire) в левой верхней легочной вене.

Согласно официальной инструкции производителя, рекомендованная продолжительность воздействия при использовании криобаллона второго поколения ArcticFront Advance 28 мм составляет 240 с. Учитывая риск потенциального повреждения окружающих внесердечных структур (диафрагмального нерва, пищевода, бронхов), ряд авторов предложили сократить продолжительность воздействия под контролем времени изоляции ЛВ (time to isolation, ТТИ) на катетере Achieve до 150–180 с [4, 10, 11].

Цель исследования

Оценка влияния длительности криовоздействия и использования циркулярного диагностического катетера Achieve на эффективность КБА.

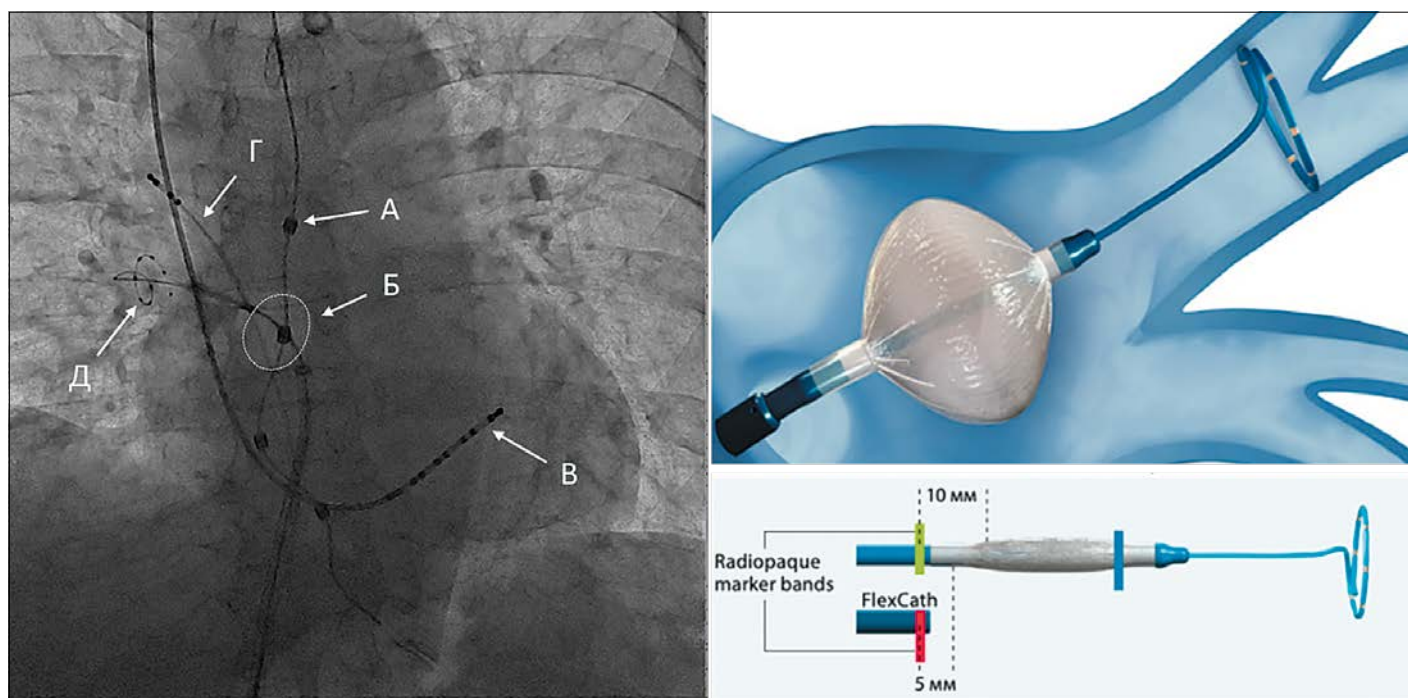
Материал и методы

Для изучения влияния указанных факторов на эффективность и безопасность КБА УЛВ мы провели ретроспективное когортное исследование. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

За 2017–2019 гг. в ГКБ им. И. В. Давыдовского было выполнено 288 первичных операций КБА УЛВ.

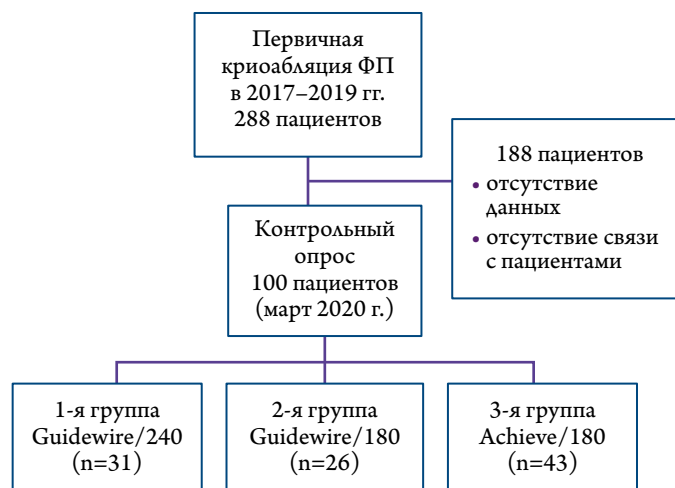
В исследование были включены 100 пациентов, у которых изучены клинико-демографические характеристики, особенности оперативного вмешательства и отдаленные результаты вмешательства.

Рисунок 2. Выполнение процедуры криобаллонной абляции устьев легочных вен с позиционированием криобаллона на циркулярном диагностическом катетере Achieve



А – температурный датчик в пищеводе; Б – позиционирование криобаллона на циркулярном диагностическом электроде Achieve в правой верхней легочной вене; В – многополюсный диагностический электрод в коронарном синусе; Г – многополюсный диагностический электрод в точке стимуляции диафрагмального нерва; Д – циркулярный диагностический электрод Achieve в правой верхней легочной вене [9].

Рисунок 3. Дизайн исследования



Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; клинически проявляющаяся пароксизмальная или персистирующая форма ФП (не более 12 мес); первичная КБА.

Критерии отказа от включения в исследование: выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина <25 мл/мин; уровень креатинина крови ≥ 220 мкмоль/л) и печени (повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина более чем в 3 раза от верхней границы нормы); злокачественные новообразования; выполнение дополнитель-

ных радиочастотных воздействий в левом предсердии во время КБА.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании. На рис. 3 представлен дизайн исследования.

Подготовка к КБА УЛВ

В течение 1 мес до и 3 мес после операции все пациенты получали антикоагулянтную терапию. У всех пациентов перед операцией исключали тромбоз ушка левого предсердия (ЛП). Для этого в нашей клинике с 2017 г. в повседневной практике стали выполнять компьютерную томографию ЛП с контрастированием [9]. Кроме того, с целью изучения особенностей анатомии ЛП и впадения УЛВ выполняли трехмерную реконструкцию ЛП в системе ImageIntegration CARTO-3. При подозрении на тромбоз ушка ЛП дополнительно проводили чреспищеводную эхокардиографию [9, 12, 13].

Технические особенности процедуры

Под внутривенной седацией и местной анестезией выполняли раздельную пункцию правой бедренной вены, правой внутренней яремной вены. В коронарный синус и правый желудочек вводили диагностические многополюсные электроды, проводили электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Под рентгенологическим контролем выполняли пункцию межпредсердной перегородки

с последующей установкой транссептального интродьюсера в полости ЛП. С целью оценки топографической анатомии выполняли ангиографию ЛП на фоне частой стимуляции желудочков. В полость ЛП по проводнику – Guidewire (Emerald 0,035 in, 180 cm, Cordis) или по циркулярному диагностическому катетеру (Achieve) вводили криобаллонный катетер.

Для подтверждения окклюзии АВ перед началом каждого криовоздействия применяли контрастное вещество ультравист 370. Контрастное вещество в вену подавали через дистальное отверстие в баллонном катетере по 1–3 мл, не более 10–15 мл на процедуру КБА.

С 2017 г. по 2019 г. происходила эволюция методики КБА УЛВ. В 2017 г. для позиционирования криобаллона в АВ использовали проводник. Раздутый криобаллон устанавливали в УЛВ, после чего вводили рентгенконтрастный препарат для контроля окклюзии АВ. Во время воздействия оценивали достигнутую минимальную температуру. Продолжительность криовоздействия составляла 240 с. После завершения процедуры осуществляли проверку изоляции АВ с помощью циркулярного диагностического электрода Lasso.

В 2018 г. после выхода ряда работ о потенциальном риске повреждения окружающих внесердечных структур (диафрагмального нерва, пищевода, бронхов) длительность воздействия была уменьшена с 240 до 180 с [6, 14–16].

В 2018–2019 гг. вместо проводника стали использовать циркулярный диагностический катетер Achieve. Стало возможным получать запись электрической активности АВ во время воздействия, оценивать время от начала воздействия до изоляции АВ (ТП), своевременно оста-

навливать неэффективное воздействие и изменять положение криобаллона. Длительность воздействия составляла 180 с. Если ТП превышало 90 с, воздействие останавливали и проводили репозицию криобаллона.

При оценке безопасности вмешательства учитывали такие осложнения, как повреждение диафрагмального нерва, гемоперикард, гастропарез, кровохарканье, острое нарушение мозгового кровообращения, образование предсердно-пищеводной фистулы. Чтобы избежать повреждения правого диафрагмального нерва во время изоляции правых АВ, проводили его стимуляцию с частотой 60 имп/мин во время криовоздействия. С 2018 г. в нашей клинике стал осуществляться контроль температуры в пищеводе, криовоздействие останавливалось при снижении температуры до +20 °С. Если после изоляции всех АВ продолжалась ФП, синусовый ритм восстанавливали с помощью электрической кардиоверсии.

Таким образом, для последующего анализа и интерпретации результатов пациенты были разделены на 3 группы:

• 1-я – Guidewire/240 (n=31).

Для позиционирования криобаллона в АВ использовали проводник. Последовательно в каждой вене осуществляли воздействие продолжительностью 240 с. После завершения процедуры проверяли изоляцию АВ с помощью циркулярного диагностического электрода.

• 2-я группа – Guidewire/180 (n=26).

Для позиционирования криобаллона в АВ использовали проводник. Последовательно в каждой вене осуществляли воздействие продолжительностью 180 с. После завершения процедуры проверяли изо-

Таблица 1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика по группам в зависимости от техники операции

Показатель	1-я группа, Guidewire/240 (n=31)	2-я группа, Guidewire/180 (n=26)	3-я группа, Achieve/180 (n=43)	P
Пол мужской	19 (61,3)	13 (50)	20 (46,5)	0,286
Возраст, годы	62 [49; 68]	66 [59; 69,25]	64 [53; 69]	0,335
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 [28,3; 35,6]	27,7 [24,4; 33]	27 [24,2; 30,4]	0,153
Пароксизмальная ФП	27 (88,9)	22 (84,2)	39 (92)	0,346
Длительность анамнеза ФП, мес	6 [3; 10]	7 [3; 13]	5 [1,75; 7]	0,343
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4 [1; 4]	3 [1; 4]	2 [1; 3]	0,667
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	0	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,271
Сопутствующие заболевания в анамнезе:				
• АГ	27 (88,9)	20 (78,9)	33 (78,6)	0,465
• СД	6 (33,3)	1 (5,3)	3 (7,1)	0,204
• ИБС	7 (22,2)	1 (5,3)	3 (7,1)	0,196
• ОНМК	6 (20)	7 (26,3)	3 (7,1)	0,371
ЭКС/ИКД	7 (22,2)	2 (10)	0	0,108
Данные ЭхоКГ:				
• размер ЛП, мм	44,5 [34; 48,1]	44 [41; 52]	43 [39; 46]	0,424
• ФВ ЛЖ, %	62 [60; 64]	60 [57; 65]	60 [60; 60]	0,071

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q1; Q3] или абсолютных и относительных частот – n (%). ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЭКС – электрокардиостимулятор; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибрилятор; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ляцию АВ с помощью циркулярного диагностического электрода.

• 3-я группа – Achieve/180 (n=43).

Криобаллон позиционировали в АВ при помощи циркулярного диагностического катетера Achieve. Непосредственно во время воздействия оценивали время изоляции АВ (ТГП), продолжительность воздействия составляла 180 с. Если ТГП превышало 90 с, воздействие останавливали и проводили репозицию криобаллона. В случае восстановления активности в АВ проводили «бонусные» аппликации до их полной изоляции.

Следует отметить, что группы статистически значимо не различались по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Наблюдение пациентов в динамике

С ноября 2019 г. по июль 2020 г. был проведен контрольный опрос 100 пациентов, перенесших КБА УЛВ. За рецидив ФП принимали один пароксизм и более, зарегистрированный на электрокардиограмме (ЭКГ) или при суточном мониторингировании ЭКГ; «слепой период» (первые 3 мес после процедуры) исключали из наблюдения.

Для оценки эффективности была определена первичная конечная точка – отсутствие пароксизмов ФП при контрольном опросе.

Вмешательство считали эффективным в отсутствие рецидивов на момент опроса. Пациентов приглашали на очный визит, или они отвечали на вопросы анкеты по телефону. Всем пациентам предлагали ответить на следующие вопросы: были ли зафиксированы рецидивы ФП; сроки наступления рецидива ФП, частота и длительность

пароксизмов; принимаемая антиаритмическая терапия (ААТ); принимаемая антикоагулянтная терапия.

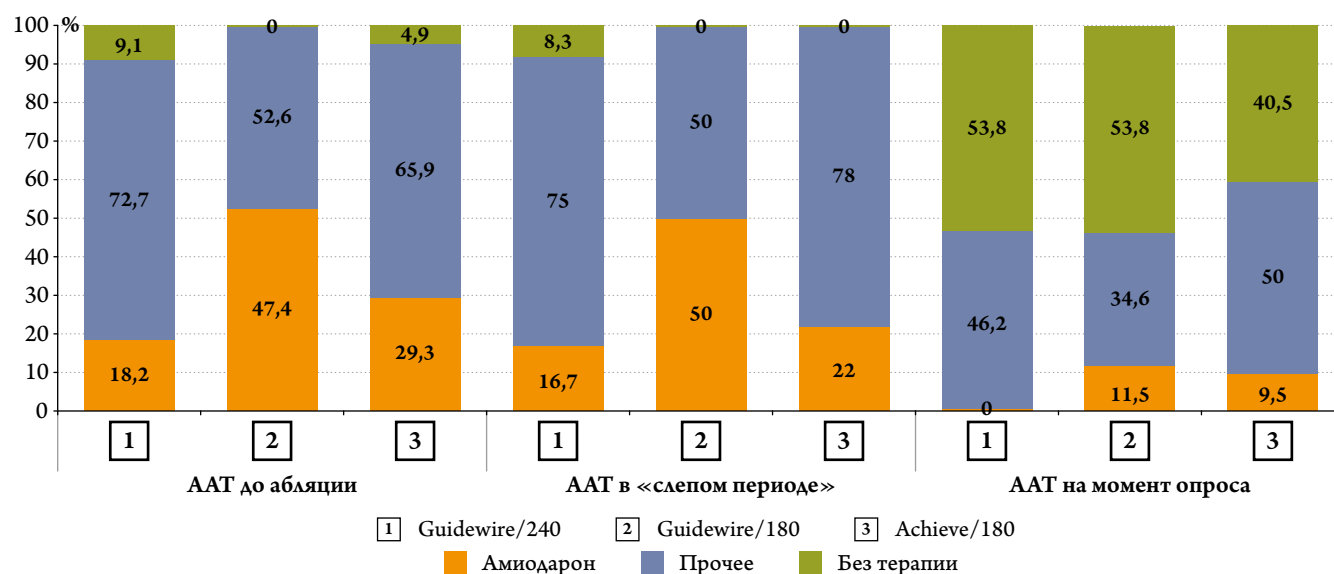
ААТ в периоперационном периоде и за время наблюдения

Плановая отмена антиаритмических препаратов перед КБА не проводилась. В течение первых 3 мес после процедуры все пациенты получали ААТ с дальнейшей коррекцией амбулаторно. ААТ статистически значимо не различалась во всех группах ($p > 0,05$). Подробная структура ААТ по группам представлена на рис. 4.

Как видно из рис. 3, на момент контрольного опроса 50% пациентов не получили ААТ.

Статистический анализ данных исследования был проведен с помощью пакета SPSS Statistics версия 26.0. Проверка на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. Отличным от нормального считали распределение, отклоняющееся от нулевой гипотезы с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ (нулевая гипотеза – данные распределены нормально). Значения переменных с нормальным распределением описывали средним арифметическим и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для определения статистической значимости различий между группами применяли t-критерий Стьюдента. Значения переменных с отличным от нормального распределением описывали с помощью медианы и межквартильного размаха с указанием 25-го и 75-го процентилей – $Me [Q1; Q3]$. Определение статистической значимости различий между группами проводили с помощью критерия Краскала–Уоллиса. Оценку статистических различий между номинальными переменными выполняли с помощью точного теста Фишера.

Рисунок 4. Антиаритмическая терапия (ААТ) до абляции, в «слепом периоде» и на момент контрольного опроса пациентов



«Прочее» – препараты Ic (пропафенон, аллапинин) и III (соталол) классов.

* – статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Показатель эффективности вмешательства в зависимости от времени наблюдения рассчитан при помощи анализа выживаемости Каплана–Мейера. Сравнение значимости отдаленных результатов проведено при помощи логрангового теста. Нами была построена прогностическая модель вероятности рецидива ФП в зависимости от изучаемых факторов. Отбор факторов для модели выполнен методом исключения по Вальду с помощью метода бинарной логистической регрессии. Вероятность рецидива ФП вычисляли по уравнению:

$$P=1/(1+e^{-z}).$$

Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Основные интраоперационные характеристики групп представлены в табл. 2.

Среднее ТПГ в группе Achieve/180 не превышало 40 с. Следует отметить, что в 13 (30,2%) случаях потребовалась репозиция криобаллона в связи с сохраняющимися потенциалами в АВ. В среднем для успешной изоляции АВ требовалась 1 [1–3] репозиция криобаллона.

Различная тактика КБА существенно не влияла на продолжительность операции, длительность флюороскопии и лучевую нагрузку, которые оказались сопоставимы во всех трех группах (табл. 3). Во всех группах не наблюдалось клинически значимых периоперационных и отдаленных осложнений (гемоперикард, предсердно-пищеводная фистула, повреждение диафрагмального

нерва, гастропарез, кровохарканье). Анамнестически или при ЭФИ практически у 25% пациентов регистрировалось устойчивое типичное трепетание предсердий. Данным пациентам была дополнительно выполнена РЧА каво-трикуспидального истмуса.

Средний период наблюдения за пациентами составил $33,2\pm 4,5$, $15,2\pm 6,1$ и $12,2\pm 4,1$ мес в группах Guidewire/240, Guidewire/180 и Achieve/180 соответственно. Таким образом, в группе Guidewire/240 продолжительность наблюдения была статистически значимо больше, чем у пациентов с криовоздействием в течение 180 с ($p<0,001$).

Отдаленная эффективность операции по группам представлена на рис. 5.

Эффективность в группе Guidewire/240 с учетом максимального периода наблюдения составила 74,4%, что статистически значимо отличалось от группы Guidewire/180 – 57,7% ($p=0,015$). В то же время различия между группами Guidewire/240 и Achieve/180 при сопоставимом периоде наблюдения оказались статистически незначимыми ($p=0,144$).

Для оценки независимого влияния различных факторов (таких, как использование диагностического катетера Achieve, длительность воздействия, минимальная температура в АВ) на вероятность рецидива ФП нами был проведен логистический регрессионный анализ по указанному переменным, для которых получено следующее уравнение регрессии:

Таблица 2. Основные интраоперационные параметры во время проведения КБА УЛВ

Показатель	1-я группа, Guidewire/240 (n=31)	2-я группа, Guidewire/180 (n=26)	3-я группа, Achieve/180 (n=43)	P
Минимальная температура в АВВВ, °C	–45 [–44,5; –49,5]	–44,5 [–38,5; –47]	–47 [–43,5; –52]	$p_{2-3}=0,04$
Минимальная температура в ЛНВВ, °C	–44 [–38,5; –48]	–41 [–38,5; –42,75]	–43 [–42; –46]	$p_{2-3}=0,027$
Минимальная температура в ПНВВ, °C	–48 [42,75; –51,5]	–42 [39,5; –45]	–47 [41; –50]	$p_{2-3}=0,041$
Минимальная температура в ПВВВ, °C	–50 [–46; –54]	–45 [–42; –53,5]	–48 [–42; –53]	$p=0,434$
ТПГ АВВВ, с	–	–	35,5 [24,5; 48,75]	–
ТПГ ЛНВВ, с	–	–	37 [25; 60]	–
ТПГ ПНВВ, с	–	–	40 [28; 70]	–
ТПГ ПВВВ, с	–	–	32,5 [20,25; 39,75]	–

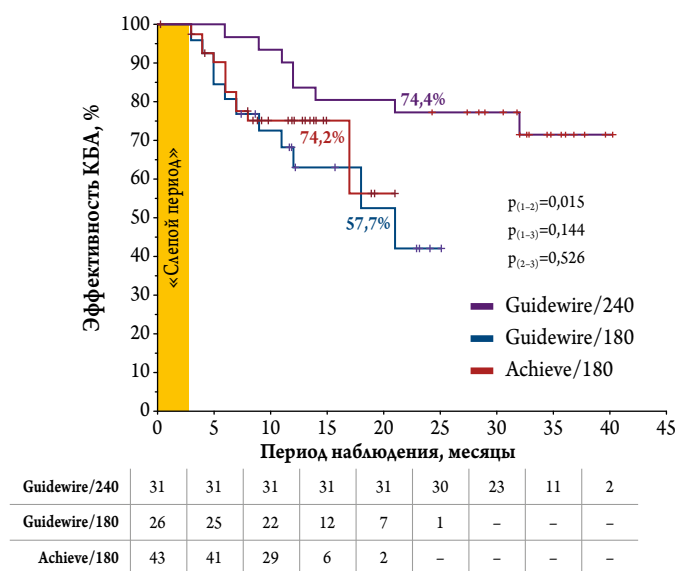
КБА – криобаллонная абляция; УЛВ – устья легочных вен; АВВВ – левая верхняя легочная вена; ЛНВВ – левая нижняя легочная вена; ПНВВ – правая нижняя легочная вена; ПВВВ – правая верхняя легочная вена; ТПГ (time to isolation) – время от начала воздействия до изоляции АВ по циркулярному диагностическому катетеру Achieve; АВ – легочная вена.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных интраоперационных данных по группам

Показатель	1-я группа, Guidewire/240 (n=31)	2-я группа, Guidewire/180 (n=26)	3-я группа, Achieve/180 (n=43)	P
РЧА КТИ	8 (25,8%)	8 (30,8%)	10 (23,3%)	–
Длительность флюороскопии, мин	14,3 [10,8; 20]	16,2 [14,5; 20,4]	15 [13,5; 20]	0,351
Лучевая нагрузка, мGy	177 [102; 281]	194 [98; 502,5]	232 [120; 648]	0,238
Продолжительность операции, мин	90 [70; 115]	92,5 [80; 108,75]	90 [70; 120]	0,655
Осложнения	0	0	0	–

РЧА – радиочастотная абляция; КТИ – каво-трикуспидальный истмус.

Рисунок 5. Сравнительная эффективность криобаллонной абляции (КБА) по группам Guidewire/240 (n=31), Guidewire/180 (n=26), Achieve/180 (n=43)



$$P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$Z = 0,241 - 1,78 \cdot X_{\text{время возд.}} - 1,31 \cdot X_{\text{вид проводника}}$$

где P – вероятность рецидива ФП, X – исследуемый фактор.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии независимыми факторами, статистически значимо снижающими вероятность рецидива ФП, оказались длительность воздействия 240с (отношение шансов – ОШ 0,17 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,038 до 0,737; p=0,018), а также применение диагностического катетера Achieve (ОШ 0,27 при 95% ДИ от 0,095 до 0,768; p=0,014). Минимальная температура не оказала независимого влияния на эффективность процедур. Общая прогностическая ценность модели составила 70,6%.

Обсуждение

Успех криовоздействия может определяться несколькими факторами: оптимальной температурой воздействия, длительностью воздействия, степенью окклюзии криобаллоном АВ, регистрацией потенциалов АВ на циркулярном диагностическом катетере Achieve.

Учитывая потенциальный риск повреждения окружающих сердце структур (диафрагмального нерва, пищевода, бронхов), получила распространение тактика сокращения продолжительности воздействия [17, 18]. Использование в повседневной практике температурного датчика в пищеводе позволяет минимизировать риск повреждения окружающих сердце структур [19].

В настоящее время описано несколько протоколов дозирования криоаппликаций, авторы которых оценивают эффективность воздействия с помощью циркулярного диагностического катетера Achieve. Например, согласно про-

токолу Cryo-AF DOSING A. Aryana и соавт. [6], при выполнении первой криоаппликации оценивалось время до изоляции АВ (ТТИ). При ТТИ менее 60с продолжительность воздействия составляла ТТИ + 120с. При ТТИ от 60 до 90с дополнительно выполнялась бонусная криоаппликация в течение 120с. Если ТТИ превышало 90с, воздействие останавливалось, выполнялась репозиция криобаллона. Если ТТИ было невозможно оценить, выполнялось две криоаппликации продолжительностью 180+120с [6].

При анализе полученных данных нами были выявлены статистически значимые отличия эффективности процедуры в зависимости от техники проведения вмешательства. Так, отсутствие ФП в группе Guidewire/240 при наибольшем периоде наблюдения составило 74,4% по сравнению с 57,7% в группе Guidewire/180 (p=0,015). В то же время при сравнении групп Guidewire/240 и Achieve/180 статистически значимых отличий получить не удалось (p=0,144). Тем не менее, при использовании логистической регрессии было выявлено, что продолжительность воздействия 240с по сравнению с 180с является независимым фактором, увеличивающим эффективность КБА.

Увеличение продолжительности криовоздействия может быть ассоциировано с увеличением глубины воздействия и, соответственно, меньшей частотой восстановления проведения в АВ. Схожие результаты получены в работе S. Chen и соавт. [5], которые изучали влияние длительности криовоздействия на частоту реконнекции АВ. Авторы проанализировали эффективность КБА с помощью криобаллонов второго поколения у 788 пациентов. У 604 пациентов длительность криовоздействия в каждой вене составила 240с, у 184–180с. Группы статистически значимо не различались по степени окклюзии АВ и ТТИ. В течение года наблюдения 106 (13%) пациентов с рецидивом ФП были направлены на повторную операцию (80 пациентов в группе КБА с длительностью 240с и 26 пациентов с длительностью воздействия 180с). При повторном вмешательстве всем больным была выполнена трехмерная электроанатомическая реконструкция ЛП. Было выявлено, что у пациентов с длительностью воздействия 240с полная изоляция АВ достигала 61% против 35% у пациентов, которым проводили воздействие в течение 180с (p=0,02). Одномерный анализ показал, что продолжительность криовоздействия была единственным значимым предиктором для реконнекции АВ (p=0,018) [5]. Последующее изучение авторами большего числа пациентов продемонстрировало преимущество аппликаций продолжительностью 240с по сравнению с воздействиями в течение 180с у пациентов с персистирующей формой ФП. Преимущество 4-минутных аппликаций также не зависело от ААТ [7].

На основании полученных результатов нами был модифицирован алгоритм КБА УЛВ: для позиционирования криобаллона и оценки изоляции ЛВ использовать циркулярный диагностический катетер Achieve.

- при ТГІ менее 90 с – продолжительность воздействия 240 с,
- при ТГІ более 90 с – репозиция криобаллона.

Заключение

Уменьшение длительности криовоздействия менее 240 с нецелесообразно, так как снижает эффективность

криобаллонной абляции устья легочных вен в отдаленном периоде в отсутствие диагностического катетера Achieve. Контроль изоляции легочных вен, температуры в пищеводе и стимуляция диафрагмального нерва обеспечивают низкий риск развития осложнений. Оптимизация алгоритма криобаллонной абляции требует дальнейшего изучения и уточнения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;ehaa612. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2235–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1602014
- Tomaiko E, Tseng A, Su WW. Radiofrequency versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: an argument for a 'cryo-first' approach. *Current Opinion in Cardiology*. 2020;35(1):13–9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000700
- Ding J, Xu J, Ma W, Chen B, Yang P, Qi Y et al. A novel individualized strategy for cryoballoon catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *BMC cardiovascular disorders*. 2019;19(1):299. DOI: 10.1186/s12872-019-01295-1
- Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Perrotta L, Bologna F, Chun KRJ. Impact of Cryoballoon Freeze Duration on Long-Term Durability of Pulmonary Vein Isolation: ICE Re-Map study. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(5):551–9. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.03.012
- Aryana A, Kenigsberg DN, Kowalski M, Koo CH, Lim HW, O'Neill PG et al. Verification of a novel atrial fibrillation cryoablation dosing algorithm guided by time-to-pulmonary vein isolation: Results from the Cryo-DOSING Study (Cryoballoon-ablation DOSING Based on the Assessment of Time-to-Effect and Pulmonary Vein Isolation Guidance). *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1319–25. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.06.020
- Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Tohoku S, Urbanek L, Plank K et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation in treating atrial fibrillation using different freeze protocols: The "ICE-T 4 minutes vs 3 minutes" propensity-matched study (Frankfurt ICE-T 4 vs. 3). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(8):1923–31. DOI: 10.1111/jce.14602
- Boveda S, Providencia R, Albenque J-P, Combes N, Combes S, Hireche H et al. Real-time assessment of pulmonary vein disconnection during cryoablation of atrial fibrillation: can it be 'achieved' in almost all cases? *Europace*. 2014;16(6):826–33. DOI: 10.1093/europace/eut366
- Ayvazian S.A., Artukhina E.A., Gorev M.V., Davtian K.V., Ivanitskiy E.A., Korolev S.V. et al. Practical guidelines for procedure cryoballoon pulmonary vein isolation. Moscow. 2020. 112p. Av. at: <https://club-aritmolog.ru/assets/files/krioballonnoj-izolyacii-legochnyx-ven.pdf>. 2020. [Russian: Айвазян С.А., Артюхина Е.А., Горев М.В., Давтян К.В., Иванитский Э.А., Королев С.В. и др. Практические рекомендации по выполнению процедуры криобаллонной изоляции легочных вен. Москва. 2020. 112с. Доступно на: <https://club-aritmolog.ru/assets/files/krioballonnoj-izolyacii-legochnyx-ven.pdf>]
- Mörtsell D, Malmberg H, Lönnerholm S, Jansson V, Blomström-Lundqvist C. Acute and long-term efficacy and safety with a single cryoballoon application as compared with the standard dual application strategy: a prospective randomized study using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with symptomatic atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(10):1598–605. DOI: 10.1093/europace/euy014
- Miyazaki S, Tada H. Complications of Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(1):60–4. DOI: 10.15420/aer.2018.72.2
- Zou H, Zhang Y, Tong J, Liu Z. Multidetector computed tomography for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus: a meta-analysis. *Internal Medicine Journal*. 2015;45(10):1044–53. DOI: 10.1111/imj.12862
- Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(4 S3):1–100. [Russian: Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревিশвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4 S3):1-100]
- Rottner L, Fink T, Heeger C-H, Schlüter M, Goldmann B, Lemes C et al. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *EP Europace*. 2018;20(9):1459–67. DOI: 10.1093/europace/eux219
- Padeletti L, Curnis A, Tondo C, Lunati M, Porcellini S, Verlato R et al. Pulmonary Vein Isolation with the Cryoballoon Technique: Feasibility, Procedural Outcomes, and Adoption in the Real World: Data from One Shot Technologies TO Pulmonary Vein Isolation (1STOP) Project. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017;40(1):46–56. DOI: 10.1111/pace.12975
- Cicconte G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G et al. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: One-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):673–80. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.12.026
- Ahmed H, Neuzil P, d'Avila A, Cha Y-M, Laragy M, Mares K et al. The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(7):962–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.03.051
- Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C et al. Increased Incidence of Esophageal Thermal Lesions Using the Second-Generation 28-mm Cryoballoon. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(4):769–75. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000228
- Fürnkranz A, Bordignon S, Böhmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):268–74. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.10.033

Долгалева И. В., Иванова А. Ю., Образцов В. В., Цимбалюк И. В., Карпов Р. С.
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА РИСК СМЕРТИ (27-ЛЕТНЕЕ КОГОРТНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Цель	Изучить влияние сочетания артериальной гипертензии (АГ) с частым употреблением алкоголя на формирование риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от всех причин по результатам 27-летнего проспективного когортного исследования.
Материал и методы	В 27-летнем когортном проспективном исследовании неорганизованной популяции г. Томска (1546 человек в возрасте 20–59 лет, из них 630 мужчин и 916 женщин) изучена распространенность АГ и употребления алкоголя (1988–1991 гг.), проведен анализ прогностической значимости сочетанного влияния АГ и частого употребления алкоголя в формировании риска смерти от всех причин и от ССЗ. АГ диагностировали при уровне артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. К часто употребляющим алкоголь относили лиц, которые употребляли алкогольные напитки чаще 1 раза в неделю.
Результаты	Установлено, что сочетание АГ и частого употребления алкоголя увеличивает риск смерти от всех причин в 4,1 раза по сравнению с таковым у лиц без этих факторов риска ($p < 0,001$). Это наблюдалось во всех возрастных группах общей когорты (более высокий относительный риск – ОР получен для лиц в возрасте 20–39 лет), а также среди мужчин (кроме группы 40–59 лет). ОР смерти от ССЗ у лиц с АГ, часто употребляющих алкоголь, составил 5,3 ($p < 0,001$). Установлено, что частое употребление алкоголя дополнительно увеличивает ОР смерти от всех причин у лиц с АГ (ОР 1,89; $p < 0,05$), главным образом за счет лиц в возрасте 20–39 лет. Прогноз 27-летней выживаемости в случае сочетания АГ и частого употребления алкоголя составил 35,3%.
Заключение	Сочетание АГ с частым употреблением алкоголя значительно повышает риск смерти от всех причин и от ССЗ. Установлено, что частое употребление алкоголя значительно ухудшает прогноз 27-летней выживаемости у лиц с АГ, дополнительно (в 1,9 раза) увеличивая риск смерти от всех причин. Выявлено более выраженное негативное влияние бинарных сочетаний АГ с частым употреблением алкоголя на мужчин и женщин молодого возраста.
Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; артериальная гипертензия; алкоголь; смертность; проспективное исследование
Для цитирования	Dolgalev I.V., Ivanova A.Yu., Obratsov V.V., Tsimbalyuk I.V., Karpov R.S. Combined Effect of Hypertension and Alcohol Consumption on the Risk of Death (27-Year Cohort Prospective Study). <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(1):36–43. [Russian: Долгалева И. В., Иванова А. Ю., Образцов В. В., Цимбалюк И. В., Карпов Р. С. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и употребления алкоголя на риск смерти (27-летнее когортное проспективное исследование). <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):36–43].
Автор для переписки	Иванова Алена Юрьевна. E-mail: a181288@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – важная проблема современного здравоохранения. Ежегодно ССЗ становятся причиной смерти 17,9 млн человек ($\frac{1}{3}$ от общего числа умерших). В формировании патологии сердечно-сосудистой системы большое значение имеет наличие факторов риска (ФР), ведущими среди которых являются артериальная гипертензия (АГ) и факторы риска, ассоциированные с образом жизни [1–3]. В настоящее время в мире ежегодно по причинам, связанным с повышенным артериальным давлением (АД), умирают 9,4 млн человек, избыточное употребление алкоголя становится причиной около 3 млн смертных случаев [4, 5]. В нашей стране фактором, вносящим наиболее значительный вклад в формирование сердечно-сосудистой за-

болеваемости и смертности, является АГ [3, 6]. Вместе с тем избыточное употребление алкоголя – один из влияющих предикторов многих соматических заболеваний, который вносит существенный вклад в формирование сердечно-сосудистой и общей смертности, однако до настоящего времени этот ФР нездорового образа жизни не отнесен к конвенционным и не включен в прогностические модели риска [5, 7, 8].

В современном мире АГ и избыточное употребление алкоголя широко распространены и часто сочетаются друг с другом. Однако имеется мало информации об их совместном воздействии на основные неблагоприятные события, особенно у молодых взрослых людей, поскольку для установления взаимосвязи употребления ал-

коголя, ССЗ и смертности требуется длительный период наблюдения [7–10]. Сведения о сочетанном влиянии АГ и избыточного употребления алкоголя на формирование риска смерти представлены в единичных сообщениях [11]. В связи с этим изучение данного вопроса в длительном проспективном исследовании представляет несомненный интерес.

Цель исследования

Изучить влияние сочетания АГ с частым употреблением алкоголя на формирование риска смерти от всех причин и от ССЗ по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования.

Материал и методы

Двадцатисемилетнее исследование неорганизованной популяции г. Томска выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Формирование когорты осуществлялось по спискам квартир с использованием метода случайных чисел. В 1988–1991 гг. проведено первичное обследование когорты, изучена распространенность АГ и употребления алкоголя. В исследование включены все лица, прошедшие первичный скрининг (1546 человек в возрасте 20–59 лет, среди которых 630 мужчин и 916 женщин).

АД измеряли в положении пациента сидя, после 5-минутного отдыха (по методу Н. С. Короткова). АГ констатировали при значениях систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст.

Употребление алкоголя исследовали с использованием стандартизированной анкеты и оценивали по частоте употребления алкогольсодержащих напитков; в соответствии с этим выделены следующие группы: 1-я – не употребляющие алкоголь; 2-я – употребляющие алкоголь 1 раз в месяц и реже; 3-я – употребляющие алкоголь 1 раз в неделю и реже, но чаще 1 раза в месяц; 4-я – употребляющие алкоголь несколько раз в неделю (частое употребление алкоголя) [12].

В 2015 г. в наблюдаемой когорте изучали показатели смертности от ССЗ и от всех причин, проводили анализ прогностической значимости АГ и употребления алкоголя, а также сочетания АГ с частым употреблением алкоголя в формировании риска смерти от всех причин и от ССЗ. За 27 лет наблюдения выявлено 330 случаев смерти, среди которых 142 – от ССЗ. Факт и причину смерти устанавливали по данным архива комитета ЗАГС Администрации Томской области. Определен жизненный статус 1501 (97,1%) участника исследования, доля утери составила 2,9%.

Период наблюдения составил от 1 до 27 лет. Исходя из того что в течение 27 лет какое-либо воздействие на когорту со стороны исследователей не оказывалось, мож-

но считать, что все процессы в когорте происходили естественным образом и подчинялись законам популяции.

Анализируемая база данных сформирована в программе Microsoft Excel 2003. Статистический анализ выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и KRelRisk 1.0. При обработке данных использовали критерий хи-квадрат Пирсона и тест Фишера. Полученные результаты представлены в таблицах сопряженности с указанием абсолютных и относительных показателей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное 27-летнее проспективное исследование выявило выраженное влияние АГ на формирование риска смерти от всех причин (относительный риск – ОР 2,2; $p < 0,001$) и ССЗ (ОР 3,38; $p < 0,001$). Выявленные закономерности наблюдались во всех гендерно-возрастных группах (исключение составили только мужчины в возрасте 40–59 лет, для которых АГ не оказывала значимого влияния на формирование риска смерти от ССЗ) [10].

Показано, что частое употребление алкоголя оказывает значительное влияние на формирование риска смерти от всех причин (ОР 2,55; $p < 0,001$), что справедливо как для мужчин (ОР 1,79; $p < 0,05$), так и для женщин (ОР 3,84; $p < 0,01$) [8]. При изучении влияния употребления алкоголя на смертность от ССЗ установлено, что частое употребление алкоголя существенно повышает риск преждевременной смерти у лиц в возрасте 20–39 лет (ОР 5,69; $p < 0,05$). В других гендерно-возрастных группах негативного влияния употребления алкоголя на показатели сердечно-сосудистой смертности не обнаружено.

Выявлено, что сочетание АГ и частого употребления алкоголя повышает риск смерти от всех причин в 4,1 раза по сравнению с лицами, не имеющими этих ФР ($p < 0,001$). Увеличение ОР смерти от всех причин в случае сочетания АГ и частого употребления алкоголя наблюдалось во всех возрастных группах общей когорты, а также среди мужчин (за исключением группы 40–59 лет, для которой результаты не достигали статистической значимости), причем более высокие значения ОР смерти от всех причин получены для младшей возрастной группы. В связи с малым числом наблюдаемых с сочетанием АГ и частого употребления алкоголя в женской части когорты нельзя с уверенностью говорить о достоверности влияния этой комбинации ФР на формирование риска смерти от всех причин у женщин (табл. 1).

Сочетание АГ и частого употребления алкоголя увеличивает ОР смерти от ССЗ в 5,32 раза ($p < 0,001$): в 5,83 раза среди лиц в возрасте 20–39 лет ($p = 0,05$) и в 3,10 раза среди лиц в возрасте 40–59 лет ($p < 0,05$). При гендерном анализе статистически значимое увеличение риска смерти от ССЗ обнаружено только в груп-

Таблица 1. Относительный риск (ОР) смерти от всех причин и смерти от ССЗ среди лиц с сочетанием АГ и частого употребления алкоголя

Пол	Возраст, годы	АГ и частое употребление алкоголя	N	Смерть от всех причин				Смерть от ССЗ			
				n	%	ОР	95% ДИ	n	%	ОР	95% ДИ
Мужчины	20–39	Нет	250	43	17,2	1	От 1,99	11	4,4	1	От 0,42
		Есть	8	5	62,5	3,64**	до 6,63	1	12,5	2,84	до 19,42
	40–59	Нет	173	59	34,1	1	От 1,03	29	16,8	1	От 0,86
		Есть	8	5	62,5	1,83	до 3,26	3	37,5	2,24	до 5,81
	20–59	Нет	423	102	24,1	1	От 1,71	40	9,5	1	От 1,51
		Есть	16	10	62,5	2,59***	до 3,93	5	31,25	3,30**	до 7,24
Женщины	20–39	Нет	450	29	6,4	–	–	4	0,9	–	–
		Есть	0	0	0	–	–	0	0	–	–
	40–59	Нет	230	43	18,7	1	От 4,09	17	7,4	–	–
		Есть	1	1	100	5,35*	до 7,0	0	0	–	–
	20–59	Нет	680	72	10,6	1	От 7,59	21	3,1	–	–
		Есть	1	1	100	9,44**	до 11,75	0	0	–	–
Оба пола	20–39	Нет	700	72	10,3	1	От 3,40	15	2,1	1	От 0,87
		Есть	8	5	62,5	6,08***	до 10,85	1	12,5	5,83*	до 39,02
	40–59	Нет	403	102	25,3	1	От 1,61	46	11,4	1	От 1,18
		Есть	9	6	66,7	2,63**	до 4,31	3	33,3	3,10*	до 8,15
	20–59	Нет	1103	174	15,8	1	От 2,81	61	5,5	1	От 2,45
		Есть	17	11	64,7	4,10***	до 5,98	5	29,4	5,32***	до 11,55

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; N – общее число лиц с определенным статусом фактора риска; n – число умерших; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Дополнительный риск смерти от всех причин от частого употребления алкоголя среди лиц с АГ

Пол	Возраст, годы	Частое УА у лиц с АГ	N	Смерть от всех причин		ОР	95% ДИ
				n	%		
Оба пола	20–39	Нет	114	32	28,1	1	От 1,21 до 4,11
		Есть	8	5	62,5	2,23*	
	40–59	Нет	274	101	36,9	1	От 1,11 до 2,94
		Есть	9	6	66,7	1,81	
	20–59	Нет	388	133	34,3	1	От 1,29 до 2,75
		Есть	17	11	64,7	1,89*	
Мужчины	20–39	Нет	55	21	38,2	1	От 0,87 до 3,08
		Есть	8	5	62,5	1,64	
	40–59	Нет	106	50	47,2	1	От 0,75 до 2,35
		Есть	8	5	62,5	1,33	
	20–59	Нет	161	71	44,1	1	От 0,93 до 2,15
		Есть	16	10	62,5	1,42	
Женщины	20–39	Нет	59	11	18,6	–	–
		Есть	0	0	0	–	
	40–59	Нет	168	51	30,4	1	От 2,62 до 4,14
		Есть	1	1	100	3,29	
	20–59	Нет	227	62	27,3	1	От 2,96 до 4,53
		Есть	1	1	100	3,66	

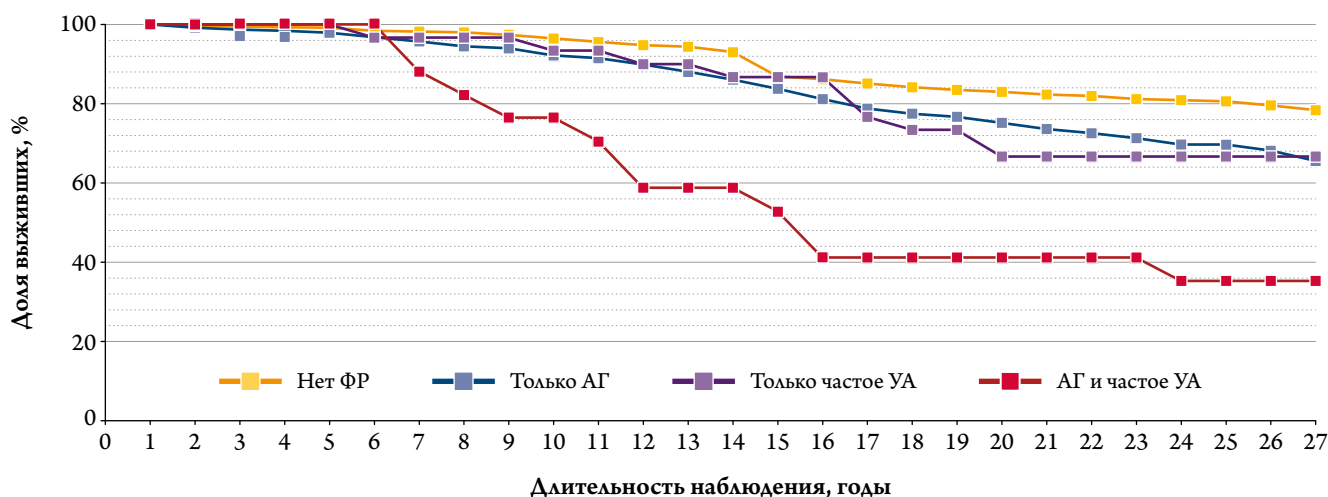
* – $p < 0,05$; УА – употребление алкоголя; АГ – артериальная гипертензия; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

пе мужчин в возрасте 20–59 лет (ОР 3,30; $p < 0,01$; см. табл. 1).

Установлено, что частое употребление алкоголя дополнительно увеличивает ОР смерти от всех причин (ОР 1,89; $p < 0,05$), главным образом за счет лиц младшей возрастной группы (ОР 2,23; $p < 0,05$). Гендерный анализ

не выявил дополнительного риска смерти от всех причин, ассоциированного с частым употреблением алкоголя, у лиц с АГ, что может быть обусловлено малым числом наблюдений. Не выявлено также значимого дополнительного ОР смерти от ССЗ от частого употребления алкоголя у лиц, страдающих АГ (табл. 2).

Рисунок 1. График вероятностной модели 27-летней выживаемости мужчин и женщин в возрасте 20–59 лет в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ), частого употребления алкоголя (УА), сочетания АГ и частого УА



ФР – факторы риска.

Анализ прогноза выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия АГ и частого употребления алкоголя, а также сочетания АГ с частым употреблением алкоголя показал, что 27-летний прогноз выживаемости для лиц без АГ и не употребляющих часто алкогольные напитки составляет 78,5%; для лиц с АГ, но без частого употребления алкоголя – 65,6% ($p < 0,001$); для часто употребляющих алкоголь без АГ – 66,7% ($p < 0,001$); сочетание АГ и частого употребления алкоголя уменьшает шансы остаться в живых через 27 лет до 35,3% ($p < 0,001$; рис. 1).

Обсуждение

В настоящее время большинством исследователей признается ведущая роль АГ в формировании риска смертности [3, 6]. Роль избыточного употребления алкоголя в генезе заболеваний и место этого предиктора в формировании показателей смертности продолжают изучаться. В этом вопросе есть сложности, связанные с особенностями статистического анализа смертности, а также наличием сложных социально-психологических аспектов злоупотребления алкоголем. Избыточное употребление алкоголя редко учитывается как основной причинный фактор преждевременной смертности, а факт злоупотребления алкоголем не указывается в качестве этиологического при постановке диагноза [13]. Кроме того, согласно ранее опубликованным данным, в 18,4% случаев патологоанатомических исследований выявляется повышенное содержание этилового спирта, однако в большинстве таких случаев этот факт либо не указывается при постановке окончательного диагноза, либо не учитывается при проведении статистического анализа [14]. Таким образом, это приводит к недооценке значения избыточного употребления алкоголя как одного из важнейших предикторов преждевременной смерти.

Особенностью нашего изучения потребления алкоголя явилась оценка степени тяжести алкоголизации по частоте употребления алкоголя. Выбор этого подхода основан на результатах исследований, проведенных в 80-е годы XX века, которые показали, что в России преобладает северный тип употребления алкоголя, характеризующийся употреблением крепких спиртных напитков в больших разовых дозах, а общая доза алкоголя прямо связана с его количеством [12, 15].

По итогам 27-летнего проспективного когортного наблюдения, АГ и частое употребление алкоголя являются значимыми независимыми предикторами преждевременной смерти [8, 10], что согласуется с данными многих крупных исследований, в которых установлены высокие показатели ОР смерти от ССЗ и от всех причин у лиц, имеющих эти ФР [16, 17]. Выявленное нами увеличение ОР смерти при сочетании АГ и частого употребления алкоголя также соответствует современным представлениям о сочетанном влиянии ФР на заболеваемость и смертность [7, 9, 18].

В проспективном исследовании с целью выявления самостоятельного, независимого от наличия АГ, влияния избыточного употребления алкоголя изучен дополнительный риск, обусловленный частым употреблением алкоголя, у лиц, страдающих АГ. Показано, что этот ФР дополнительно (в 1,9 раза) увеличивает риск смерти от всех причин у больных АГ по сравнению с таковым у больных АГ, не употребляющих часто алкогольные напитки. Кроме того, частое употребление алкоголя значительно ухудшает прогноз выживаемости, уменьшая шансы остаться в живых через 27 лет до 35,3% по сравнению с таковыми у лиц, имеющих только один из изучаемых ФР.

Имеются сведения о негативном воздействии избыточного употребления алкоголя на развитие и течение

АГ. В ряде недавно проведенных исследований показано, что увеличение употребления алкоголя влечет за собой повышение уровней АД и увеличение распространенности АГ в популяциях. Отмечено также снижение эффективности антигипертензивной терапии и значительное повышение вероятности наступления сердечно-сосудистых и других осложнений на фоне избыточного употребления алкоголя [18, 19].

Таким образом, самостоятельный и значимый вклад алкоголя в генез АГ может в значительной мере объяснить механизм повышения риска смерти у лиц с АГ, часто употребляющих алкоголь.

Кроме того, сообщается, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чаще встречается синдром удлиненного интервала QT, что ассоциировано с риском внезапной сердечной смерти вследствие фатальных желудочковых аритмий [20]. Вместе с этим АГ часто сочетается с увеличением частоты сердечных сокращений, которое, способствуя триггерной активности, приводит к снижению порога возникновения фибрилляции желудочков, увеличивая тем самым риск внезапной смерти [21]. Это дает представление о синергетическом, взаимно усиливающем действии повышенного АД и избыточного употребления алкоголя в генезе фатальных нарушений ритма.

Одним из возможных механизмов увеличения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений может быть вклад избыточного употребления алкоголя и АГ в развитие дисфункции эндотелия. Имеются сведения, что высокие дозы алкоголя вызывают дисбаланс между вазопрессорными и вазодилаторными механизмами: алкоголь угнетает образование и выделение оксида азота, стимулирует высвобождение эндотелина-1 и -2 и образование ангиотензина II [22, 23]. Повышенное АД, в свою очередь, детерминирует формирование структурно-функциональных нарушений микроциркуляторного русла, что приводит к повреждению эндотелия и его неспособности поддерживать сбалансированный синтез вазоактивных соединений, ускоряя развитие атеросклероза [24, 25].

Кроме того, употребление алкоголя оказывает влияние на систему гемостаза. Сообщается, что употребление высоких доз алкоголя вызывает активацию тромбоцитов, а хроническое употребление алкоголя, с одной стороны, является причиной развития хронических заболеваний печени, что приводит к снижению ее синтетической функции, в том числе выработки антикоагулянтных факторов; с другой стороны, индуцируя системные воспалительные реакции, активирует систему коагуляции, увеличивая риск тромбообразования [22]. Таким образом, являясь одной из причин дисфункции эндотелия, а также обладая способностью оказывать прокоа-

гулянтный эффект, избыточное употребление алкоголя становится одним из важных патогенетических звеньев сосудистого тромбообразования, что в случаях сочетания с АГ в значительной мере способствует увеличению риска смерти от ССЗ.

Важно также учитывать частое сочетание поведенческих ФР между собой, в частности, избыточного употребления алкоголя и курения [11], что, безусловно, играет немаловажную роль в формировании риска преждевременной смерти. Так, по результатам нашего исследования, доля курящих среди часто употребляющих алкоголь составляет 72,3%, в то время как среди нечасто употребляющих алкогольные напитки – 27,8%.

Избыточное употребление алкоголя ассоциируется со снижением эффективности гипотензивной терапии, что может быть обусловлено меньшей приверженностью к лечению этой категории лиц, а также возможным непосредственным взаимодействием этанола, его метаболитов с гипотензивными препаратами [18]. Недостаточная эффективность гипотензивной терапии или тем более ее отсутствие могут вносить значимый вклад в повышение риска смерти от всех причин и от ССЗ.

Изучение сочетанного влияния АГ и частого употребления алкоголя в гендерных группах показало, что такое сочетание ФР имеет худшее прогностическое значение в отношении формирования риска смерти у женщин. Кроме того, обращают внимание более высокие показатели ОР смерти от ССЗ в общей когорте по сравнению с аналогичными показателями у мужчин. Такая ситуация может быть объяснена более выраженным негативным воздействием алкоголя на женский организм, что отчасти может быть связано с меньшей скоростью метаболизма этанола и соответственно более высокими концентрациями алкоголя в крови у женщин при одинаковом с мужчинами количестве употребленного алкоголя [26].

Вклад алкоголя в формирование риска развития злокачественных новообразований у женщин по сравнению с мужчинами значительно выше [27], что в определенной мере может объяснить более высокий риск смерти от всех причин у женщин, часто употребляющих алкоголь.

Кроме того, более высокий риск смерти от всех причин и от ССЗ у женщин с АГ по сравнению с мужчинами может быть вызван более частым сочетанием АГ с другими компонентами метаболического синдрома – ожирением и инсулинорезистентностью у женщин [10].

Определенный вклад в ухудшение прогностических показателей у женщин с АГ может вносить нестабильность уровней половых гормонов, вызванная употреблением алкоголя [28]. Эту ситуацию могут усугубить изменения гормонального фона в периоды возрастной гормональной перестройки, а также гормональные колебания,

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.

Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.



Apple, the Apple logo and Iphone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru

24 ЧАСА **НОВАЯ ФОРМА**

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.*** Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неутраченной частоты:** запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

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



индуцированные приемом комбинированных пероральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией.

Таким образом, синергическое взаимодействие рассматриваемых ФР в отношении повышения риска смерти может быть результатом неблагоприятного влияния частого употребления алкоголя на течение АГ, негативного влияния употребления алкоголя на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома; аритмогенного, вазопатогенного и тромбогенного эффектов обоих ФР; влияния на формирование сердечной недостаточности, меньшей приверженности лиц с частым употреблением алкоголя к гипотензивной терапии. Можно предполагать существование и других, пока не изученных механизмов прямого взаимовоздействия избыточного употребления алкоголя и АГ.

Результаты проведенного нами исследования показывают важность сосредоточения усилий органов здравоохранения и общества в целом на решении проблем избыточного употребления алкоголя, особенно среди молодых пациентов с АГ. Успешная реализация мер, предпринятых в этом направлении, позволит значительно снизить риск преждевременной смерти, а также будет способствовать увеличению продолжительности жизни. Полученные но-

вые данные должны учитываться при разработке и планировании будущих профилактических программ.

Заключение

Длительное проспективное наблюдение показало, что артериальная гипертензия и частое употребление алкоголя являются одними из наиболее влиятельных предотвратимых факторов риска преждевременной смерти. Установлено, что сочетание артериальной гипертензии и частого употребления алкоголя повышает риск смерти от всех причин в 4,1 раза, от сердечно-сосудистых заболеваний – в 5,3 раза.

Показано, что частое употребление алкоголя значительно ухудшает прогноз 27-летней выживаемости у лиц с артериальной гипертензией, дополнительно увеличивая риск смерти от всех причин в 1,9 раза.

Выявлено более выраженное негативное влияние биарного сочетания артериальной гипертензии с частым употреблением алкоголя на мужчин и женщин молодого возраста.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
2. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. [Internet] 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))
3. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilo-va N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпки-на О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная про-филактика 2017. Российские национальные рекомендации. Рос-сийский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
4. World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent kill-er, global public health crisis. World health day. 2013. [Document num-ber : WHO/DCO/WHO/2013.2. Av. at: http://www.who.int/cardio-vascular_diseases/publications/global_brief_hypertension.pdf]
5. World Health Organisation. Alcohol. 2018. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
6. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., Artamon-ova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Кон-цева А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неин-фекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная тера-пия и профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
7. O'Doherty MG, Cairns K, O'Neill V, Lamrock F, Jørgensen T, Brenner H et al. Effect of major lifestyle risk factors, independent and jointly, on life expectancy with and without cardiovascular disease: results from the Consortium on Health and Ageing Network of Co-horts in Europe and the United States (CHANCES). *European Jour-nal of Epidemiology*. 2016;31(5):455–68. DOI: 10.1007/s10654-015-0112-8
8. Ivanova A.Yu., Dolgalev I.V. Composition of death risk according to behavioral factors (smoking, alcohol consumption) by the results of 27-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):40–5. [Russian: Иванова А.Ю., Долгалев И.В. Форми-рование риска смертности в зависимости от поведенческих фак-торов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летне-го проспективного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):40-5]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-40-45
9. Kobayakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Starovoytova E.A., Malykh R.D., Balaganskaya M.A. et al. Chronic noncommunicable diseases: combined effects of risk factors. *The Russian Journal of Pre-ventive Medicine and Public Health*. 2019;22(2):45–50. [Russian: Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А., Ма-лых Р.Д., Балаганская М.А. и др. Хронические неинфекционные за-болевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. Про-филактическая медицина. 2019;22(2):45-50]. DOI: 10.17116/profmed20192202145
10. Ivanova A.Yu., Dolgalev I.V. Impact of Arterial Hypertension on the Formation of the Risk of Mortality. Results of a 27-Year Pro-spective Study. *Kardiologiia*. 2018;58(9):5–11. [Russian: Ива-нова А.Ю., Долгалев И.В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиология. 2018;58(9):5-11]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10168
11. Palatini P, Fania C, Mos L, Mazzer A, Saladini F, Casiglia E. Alcohol Intake More than Doubles the Risk of Early Cardiovascular Events

- in Young Hypertensive Smokers. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(8):967-974.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.02.041
12. Kalinina A.M., Pavlova L.I., Korolkov A.E., Malkova O.A., Mukhamedzhanova R.F., Panfilova O.A. et al. Study of alcohol consumption habits in the male population of 40-59 years old and its predictive value in relation to death. *Therapeutic Archive*. 1988;60(10):106-10. [Russian: Калинина А.М., Павлова Л.И., Корольков А.Е., Малкова О.А., Мухамеджанова Р.Ф., Панфилова О.А. и др. Изучение привычки употребления алкоголя в популяции мужчин 40-59 лет и ее прогностическая значимость в отношении смерти. *Терапевтический Архив*. 1988;60(10):106-10]
13. Govorin N.V., Sakharov A.V. Alcohol mortality. -Tomsk; Chita: Ivan Fedorov; 2012. - 164 p. [Russian: Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. - Томск; Чита: Издательство «Иван Федоров», 2012. -164с]. ISBN 978-5-91701-051-9
14. Kladov S.Yu., Konobeyevskaya I.N., Karpov R.S. Alcohol and premature death rates of the population of Tomsk Region. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;9(1):126-9. [Russian: Кладов С.Ю., Конобеевская И.Н., Карпов Р.С. Алкоголь и преждевременная смертность населения Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;9(1):126-9]. DOI: 10.20538/1682-0363-2010-1-126-129
15. RLMS-HSE. The Russia Longitudinal Monitoring Survey - Higher School of Economics. 2010. [Russian: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ-ВШЭ. 2010. Доступно на: <https://www.hse.ru/org/hse/rlms>] [Internet] 2010. Available at: <https://www.cpc.unc.edu/projects/rlms-hse/>
16. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
17. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10226):795-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
18. Ostroumova O.D., Saperova E.V. Alcohol and arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):79-82. [Russian: Остроумова О.Д., Саперова Е.В. Алкоголь и артериальная гипертензия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(1):79-82]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-79-82
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
20. Moulin SRA, Mill JG, Rosa WCM, Hermisdorf SR, Caldeira L da C, Zago-Gomes e M da P. QT interval prolongation associated with low magnesium in chronic alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015;155:195-201. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.07.019
21. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C et al. Heart Rate as a Predictor of Mortality: The MATISS Project. *American Journal of Public Health*. 2001;91(8):1258-63. DOI: 10.2105/AJPH.91.8.1258
22. Shen C-J, Kao C-H, Hsu T-Y, Chen C-Y, Lin C-L, Shih H-M. Effect of alcohol intoxication on the risk of venous thromboembolism: A nationwide retrospective cohort study. *Medicine*. 2017;96(42):e8041. DOI: 10.1097/MD.00000000000008041
23. Tanaka A, Cui R, Kitamura A, Liu K, Imano H, Yamagishi K et al. Heavy Alcohol Consumption is Associated with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(9):1047-54. DOI: 10.5551/jat.31641
24. Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, Harbinson M, McVeigh GE. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(8):651-4. DOI: 10.1111/jch.12546
25. Nakanishi R, Baskaran L, Gransar H, Budoff MJ, Achenbach S, Al-Mallah M et al. Relationship of Hypertension to Coronary Atherosclerosis and Cardiac Events in Patients With Coronary Computed Tomographic Angiography. *Hypertension*. 2017;70(2):293-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09402
26. Erol A, Karyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015;156:1-13. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.023
27. Praud D, Rota M, Rehm J, Shield K, Zatoński W, Hashibe M et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption: Alcohol Attributable Cancers. *International Journal of Cancer*. 2016;138(6):1380-7. DOI: 10.1002/ijc.29890
28. Erol A, Ho AM-C, Winham SJ, Karyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence: Sex hormones in alcoholism. *Addiction Biology*. 2019;24(2):157-69. DOI: 10.1111/adb.12589

Тереничева М. А.¹, Шахнович Р. М.¹, Стукалова О. В.¹, Певзнер Д. В.¹,
Арутюнян Г. К.¹, Демченкова А. Ю.¹, Меркулова И. Н.¹, Терновой С. К.^{1,2}

¹ Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова,
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

Цель	Оценить факторы, ассоциирующиеся с прогностически неблагоприятными характеристиками острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
Материал и методы	В исследование включено 52 пациента с ОИМпST, которым проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ). Всем больным на 3–7-е сутки была выполнена МРТ сердца с контрастированием. На изображениях с отсроченным контрастированием оценивались: размер инфаркта, наличие участков микрососудистой обструкции (МСО), гетерогенная зона.
Результаты	По результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами развития МСО являлись сахарный диабет (СД) 2 типа (относительный риск (ОР) 1,9, доверительный интервал (ДИ): 1,1–3,26, $p=0,012$), повышение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) (ОР 2,04, ДИ: 1,39–2,99, $p=0,004$), креатинфосфокиназы (КФК) (ОР 2,06, ДИ: 0,52–0,80, $p=0,02$), размер инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 2,81; ДИ: 1,38–5,72, $p=0,0004$). При построении ROC-кривых были определены количественные значения определяемых показателей, при которых возрастал риск возникновения МСО. Для BNP это значение составило ≥ 276 пг/мл (чувствительность 95,7%, специфичность 37,9%). Для КФК ≥ 160 ЕД/л (чувствительность 74,1%, специфичность 61,9%). Для размера ИМ – значение $\geq 18,8\%$ (чувствительность 79,3%, специфичность 69,6%). При корреляционном анализе факторов риска увеличения размера гетерогенной зоны была выявлена достоверная связь между величиной гетерогенной зоны и увеличением возраста пациентов ($r=0,544$, $p<0,0001$), увеличением уровня BNP ($r=0,612$, $p<0,0001$), КФК ($r=0,3$, 95% ДИ 0,02–0,5, $p=0,03$) и С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,59$, ДИ 0,3–0,7, $p=0,0001$). Повышение уровня КФК ($r=0,53$, 95% ДИ: 0,29–0,70, $p=0,0001$) и BNP ($r=0,55$, 95% ДИ: 0,28–0,70, $p=0,0003$) достоверно коррелировало с увеличением размера ИМ.
Заключение	Риск развития МСО по данным МРТ возрастал при наличии СД 2 типа и размере ИМ $\geq 18,8\%$ ($p<0,05$). Развитие МСО у больных с ОИМпST ассоциировалось с повышением уровня BNP ≥ 276 пг/мл и КФК ≥ 160 ЕД/л ($p<0,05$). Увеличение уровня BNP, КФК, а также СРБ ассоциировалось с увеличением размера гетерогенной зоны по данным корреляционного анализа. Больший размер гетерогенной зоны был более характерен для пациентов старшего возраста. Повышение уровня КФК и BNP также ассоциировалось с большим размером ИМ. Корреляционный анализ также не показал статистически значимых взаимосвязей между величиной гетерогенной зоны, размером ИМ и величиной МСО ($p>0,05$).
Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием; размер инфаркта; микрососудистая обструкция; гетерогенная зона
Для цитирования	Terenicheva M. A., Shakhnovich R. M., Stukalova O. V., Pevzner D. V., Arutyunyan G. K., Demchenkova A. Yu., et al. Correlations between clinical and laboratory findings and prognostically unfavorable CMR-based characteristics of acute ST-elevation myocardial infarction. <i>Kardiologia</i> . 2021;61(1):44–51. [Russian: Тереничева М. А., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Певзнер Д. В., Арутюнян Г. К., Демченкова А. Ю. и др. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):44–51]
Автор для переписки	Тереничева Мария Алексеевна. E-mail: starcad@bk.ru

Введение

Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в лечении инфаркта миокарда (ИМ) и заметное улучшение прогноза после ИМ, смертность остается высокой и сохраняется на уровне 7,3% в течение первого года [1]. Благодаря развитию метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием обнаружен ряд структурных МР-характеристик инфаркта, позволяющих провести точную оценку прогноза больных [2].

К одним из основных МР-предикторов неблагоприятного прогноза у больных острым ИМ относят размер инфаркта, наличие и размер участков микросудистой обструкции (МСО) и величину гетерогенной зоны (табл. 1). Первые два параметра влияют на показатели смертности от всех причин и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) [3, 4]. Последний является фактором риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [5].

На сегодняшний день недостаточно изучены клинические и лабораторные показатели, которые могут привести к появлению либо усугублению неблагоприятных МР-характеристик ОИМ.

Цель исследования

Целью исследования является оценка факторов, ассоциирующихся с прогностически неблагоприятными характеристиками острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) по данным МРТ.

Материал и методы

Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ кардиологии. Всеми исследуемыми па-

циентами было самостоятельно подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 52 больных с первым ОИМпST не позднее 48 ч от начала заболевания. Диагноз ОИМ устанавливали согласно Четвертому универсальному определению ИМ [6].

Для ОИМпST использованы ЭКГ критерии, приведенные в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2017 года [7].

Всем больным в экстренном порядке проводилась коронарная ангиография (КАГ) и первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) на инфаркт-связанной артерии (ИСА). На 3–7-е сутки выполнялась МРТ сердца с контрастированием с помощью сверхпроводящего МР-томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Siemens Avanto).

Бесконтрастная часть включала:

- кино-МРТ в стандартных проекциях (2- и 4-камерные длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка (ЛЖ), конечного систолического объема левого желудочка (КСО) ЛЖ, фракции выброса (ФВ), оценкой нарушений локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ;
- T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки отека миокарда (расценивался как повышение интенсивности сигнала (ИС) более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом).
- Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат (Магневист, Bayer, AG) в дозе 0,15 ммоль/кг веса больного.

Контрастная часть включала:

- раннее контрастирование (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата);
- отсроченное контрастирование (через 10–20 минут после внутривенного введения контрастного препарата).

Участки, накопившие контрастный препарат, расценивались как зоны острого или хронического повреждения миокарда (в зависимости от наличия отека по данным T2-взвешенных изображений).

Зоны сниженной интенсивности МР-сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный препарат расценивались как МСО.

Область с интенсивностью сигнала 25–50% от зоны, накопившей контрастное вещество, расценивались, как гетерогенная зона.

Для проведения тканевого анализа изображений использовалась программа CVI-42 (circle cardiovascular imaging). Оценивались размер ИМ, МСО, гетерогенная зона, ФВ ЛЖ. На основе анализа интенсивности МР-сигнала в зоне повреждения выделялась доля некроза (более 5 стандартных отклонений в сравнении с неповрежденным миокардом) и гетерогенная зона (от 2 до 5 стандартных отклонений). Проводилась количественная

Таблица 1. Основные характеристики ОИМ по данным МРТ

Параметр/определение	МРТ-признаки
Размер инфаркта	Объем либо масса миокарда, накапливающего контрастный препарат в фазу отсроченного контрастирования
МСО – область в бассейне ИСА, где отсутствует восстановление коронарной микроциркуляции, несмотря на восстановление кровотока в ИСА	Зоны сниженной интенсивности МР-сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный препарат
Гетерогенная зона – перинфарктная зона, где на гистопатологическом уровне отмечается сочетание некротизированной ткани, ишемизированных и интактных кардиомиоцитов, фибробластов	Область с ИС 25–50% от максимальной на изображениях с отсроченным контрастированием

МСО – микросудистая обструкция; ИСА – инфаркт-связанная артерия; ИС – интенсивность сигнала

оценка массы некроза и гетерогенной зоны и их доля относительно массы миокарда ЛЖ.

Анализ уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) проводился путем иммунохемилюминесцентного анализа (Abbott, США), определение уровня КФК осуществлялось фотометрическим ферментативным методом (Abbott, Architect C 8000), определение содержания С-реактивного белка (СРБ) – методом турбидиметрии (Abbott).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программ MedCalc 15.8 Portable и Stat research – v 7.32.1 light. Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для количественных характеристик пациентов, имевших нормальное распределение, указывалось среднее значение и стандартное отклонение или 95%-й доверительный интервал. Для определения отношений частоты исходов среди исследуемых был определен относительный риск с использованием многофакторного анализа, который проводился методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной. С целью расчета оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовался метод построения ROC-кривой с последующим анализом чувствительности и специфичности показателя. Для определения зависимости между количественными переменными использовался корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты

Мужчины составили 85%, средний возраст $59,09 \pm 7,7$ лет. У всех больных реперфузионная терапия осуществлялась посредством пЧКВ. Медиана времени проведения пЧКВ от начала симптомов составляла 3 ч. Характеристика группы представлена в таблице 2.

Клинические и лабораторные факторы и риск развития МСО

Для оценки факторов риска возникновения МСО у пациентов с ИМ был проведен многофакторный анализ, результаты которого представлены в таблице 3. При анализе клинических факторов статистически значимой связи между возрастом пациентов, наличием в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), курением, ожирением и развитием МСО выявлено не было ($p > 0,05$), тогда как наличие СД 2 типа оказалось независимым предиктором развития МСО (ОР 1,9 ДИ: 1,10–3,26, $p = 0,012$). Повышенные уровни BNP (ОР 2,04, ДИ: 1,39–2,99, $p = 0,004$) и КФК (ОР 2,06, ДИ: 0,52–0,80, $p = 0,02$) также были

Таблица 2. Характеристика группы

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	44 (84,6)
Средний возраст, лет	$59,09 \pm 7,70$
Активные курильщики, n (%)	34 (65,4)
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (77)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	22 (42)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	0
Отягощенный семейный анамнез (ИБС у родственников 1-й линии: мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет), n (%)	2 (3,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (50)
Стабильная стенокардия в анамнезе, n (%)	7 (13,5)
Стенокардия в течение 1 месяца до ОИМ, n (%)	10 (19,2)
Отсутствие анамнеза ИБС, n (%)	38 (73,1)
Медиана времени от начала заболевания до пЧКВ	3 ч
Догоспитальная тромболитическая терапия, n (%)	1 (1,9)
ИСА: ПНА, n (%)	28 (53,8)
ИСА: ПКА, n (%)	16 (30)
ИСА: ОА, n (%)	4 (7)
ФВ $> 40\%$, n (%)	50 (96)
Госпитальная смертность, n (%)	1 (1,9)

ИМТ – индекс массы тела, пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство, ИСА – инфаркт-связанная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ФВ – фракция выброса

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа факторов риска развития МСО

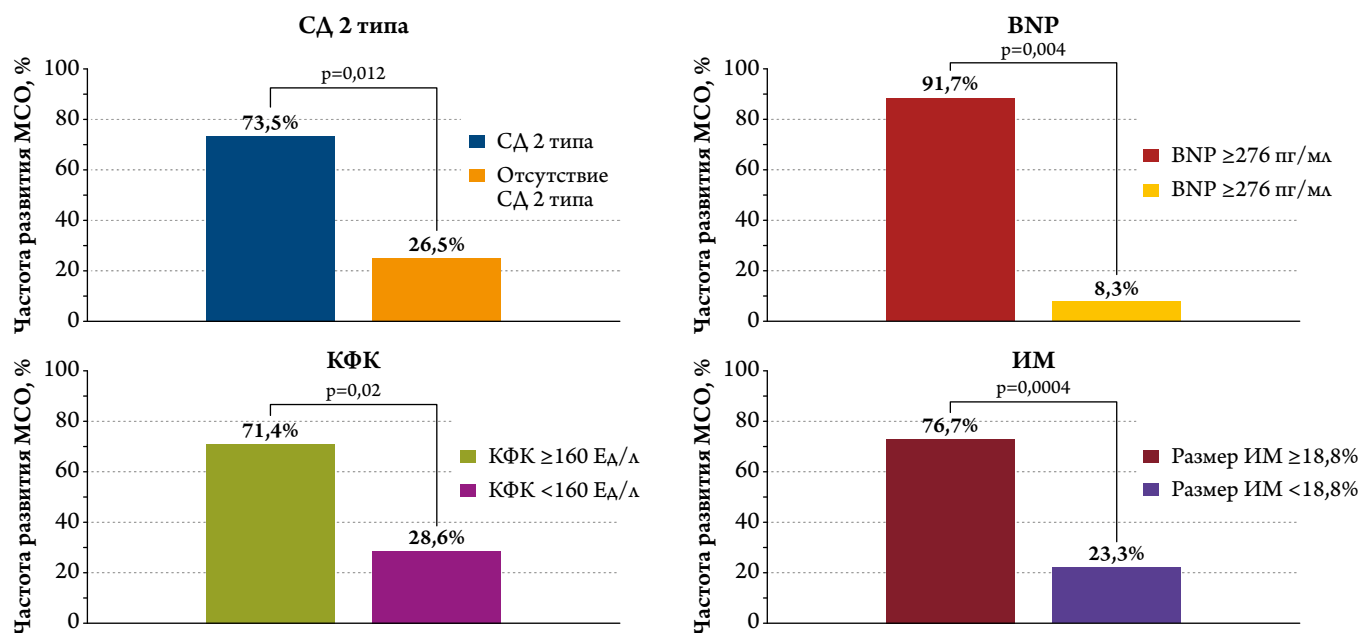
Фактор риска	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Клинико-анамнестические факторы			
Возраст	1,15	0,62; 2,15	0,6464
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	0,83	0,5–1,39	0,16
Курение	1,01	0,32–3,20	0,9
АГ	2,1	0,57–7,79	0,2
СД 2 типа	1,9	1,1–3,26	0,012
Лабораторные показатели			
BNP ≥ 276 пг/мл	2,04	1,39–2,99	0,004
СРБ	0,55	0,376–0,71	0,6
КФК ≥ 160 Ед/л	2,06	0,52–0,8	0,02
МРТ-характеристики ОИМ			
Размер ГЗ, %	1,7	0,86; 3,36	0,0770
Размер ОИМ, %	2,81	1,38; 5,72	0,0004

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, BNP – мозговой натрийуретический пептид, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, ГЗ – гетерогенная зона.

определены как независимые предикторы риска развития МСО. Достоверной взаимосвязи между уровнем СРБ и риском развития МСО выявлено не было ($p = 0,6$).

При построении ROC-кривых были определены уровни исследуемых лабораторных показателей, при которых наиболее высок риск развития МСО. Для BNP это

Рисунок 1. Частота развития МСО



значение составило ≥ 276 пг/мл с высокой специфичностью (95,7%) и низкой чувствительностью (37,9%). Для КФК – ≥ 160 Ед/л с чувствительностью и специфичностью 74,1 и 61,9% соответственно.

При анализе влияния МР-характеристик ОИМ на риск развития МСО независимым предиктором данного феномена был определен размер ИМ (ОР 2,81, ДИ 1,38–5,72, $p=0,0004$). При построении ROC-кривой значение размера ИМ, при котором возрастает риск развития МСО, составило 18,8% (чувствительность 79,3%, специфичность 69,6%) (рис. 1). Достоверной связи между размером гетерогенной зоны и риском развития МСО выявлено не было ($p=0,07$).

Клинические и лабораторные факторы и размер гетерогенной зоны

Для оценки взаимосвязи количественных показателей (клинических и лабораторных факторов и размера гетерогенной зоны) проводился корреляционный анализ (табл. 4). При анализе клинических характеристик пациентов была выявлена статистически достоверная связь между величиной гетерогенной зоны и увеличением возраста пациентов ($r=0,544$, $p<0,0001$).

При анализе корреляционной связи между величиной гетерогенной зоны и лабораторными показателями пациентов была выявлена статистически достоверная связь между величиной гетерогенной зоны и уровнем BNP ($r=0,612$, $p<0,0001$), а также уровнем КФК ($r=0,3$, 95% ДИ: 0,02–0,50, $p=0,03$). Повышение уровня СРБ также достоверно коррелировало с размером гетерогенной зоны ($r=0,59$, ДИ: 0,3–0,7, $p=0,0001$).

Для оценки факторов риска увеличения размера гетерогенной зоны проводился многофакторный анализ. В каче-

Таблица 4. Корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей и МР-характеристик ОИМ

Показатель		Размер гетерогенной зоны, %	Размер ИМ, %
BNP	r	0,612	0,55
	p	<0,0001	0,0003
Возраст	r	0,544	0,016
	p	<0,0001	0,9121
ИМТ	r	-0,136	0,027
	p	0,3349	0,8499
КФК	r	0,3	0,53
	p	0,03	<0,0001
СРБ	r	0,59	0,2437
	p	0,0001	0,2

стве бинарной зависимой переменной использовалась медиана значений гетерогенной зоны в исследуемой группе, которая составляла 15%. Однако достоверной связи между исследуемыми факторами и величиной гетерогенной зоны менее 15% и более 15% выявлено не было ($p>0,05$).

Клинические и лабораторные факторы и размер инфарктной зоны

При корреляционном анализе факторов, ассоциировавшихся с увеличением размера инфаркта (табл. 4), достоверной корреляционной связи с возрастом, индексом массы тела (ИМТ) выявлено не было ($p>0,05$). При анализе лабораторных показателей с увеличением размера ИМ достоверно ассоциировались повышение уровня КФК ($r=0,53$, 95% ДИ: 0,29–0,70, $p=0,0001$) и BNP ($r=0,55$, 95% ДИ: 0,28–0,70, $p=0,0003$).

При проведении многофакторного анализа в качестве бинарной зависимой переменной оценивался размер ИМ 15% (так как в предыдущих работах данное значение исполь-

Таблица 5. Корреляционный анализ взаимосвязи МР-характеристик ОИМ

Показатель		Размер МСО	Размер гетерогенной зоны	Размер ИМ
Размер МСО	r	–	0,277	–0,144
	p		0,1458	0,4574
Размер гетерогенной зоны	r	0,277	–	0,067
	p	0,1458		0,6381
Размер ИМ	r	–0,144	0,067	–
	p	0,4574	0,6381	

зовалось, как показатель большого размера ИМ [8]), медиана размера ИМ в исследуемой группе (15,9%), а также значение, полученное нами в результате ROC-анализа как предиктор развития МСО (18,8%). Достоверной взаимосвязи между клиническими и лабораторными показателями в отношении этих значений получено не было ($p > 0,05$).

Оценка корреляционной взаимосвязи МР-характеристик ОИМ

По данным корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между величиной гетерогенной зоны, размером ИМ и величиной МСО ($p > 0,05$), (табл. 5).

Обсуждение

В последние годы активно развивается методика МРТ сердца, позволяющая использовать МРТ не только для дифференциальной диагностики острого и хронического повреждения миокарда, визуализации тромбов в полостях сердца, диагностики механических осложнений ОИМ и т.д., но и как перспективный инструмент оценки прогноза больных ОИМ и выявления групп риска неблагоприятного течения заболевания. С помощью МРТ с отсроченным контрастированием возможно определить ряд важных характеристик ОИМ. К основным параметрам ИМ по данным МРТ с контрастированием относятся размер ИМ, отек миокарда, МСО, интрамиокардиальное кровоизлияние, гетерогенная зона [1].

Размер инфаркта

Размер инфаркта определяется как объем либо масса зоны острого очагового повреждения, а в последующем фиброза, накапливающая контрастное вещество [9]. В основе метода лежит особенность распределения гадолиний-содержащего контрастного вещества в тканях, который может проникать только в клетки, целостность мембраны которых нарушена, накапливаясь таким образом в зоне некроза миокарда [10]. В настоящее время МРТ с контрастированием считается наиболее точным методом оценки размера ИМ [11, 12]. Размер ИМ позволяет более точно судить о повреждении миокарда по сравнению с ФВ ЛЖ, измене-

ния которой, особенно в остром периоде ИМ, могут быть обусловлены гибернацией и оглушением миокарда, а также внешними причинами (волеическим статусом, нарушениями ритма сердца и т.д.). Роль точного определения размера ИМ с помощью МРТ сердца была показана в работе Stone с соавт., по результатам которой увеличение размера ИМ на каждые 5% приводило к увеличению числа госпитализаций по поводу СН в течение 1 года и смерти от всех причин на 20% [3]. Связь между размером ИМ по данным МРТ и клиническими исходами также была продемонстрирована в исследовании Klem с соавт., которые выявили прямую зависимость между увеличением размера фиброза $> 5\%$ от массы ЛЖ и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 5,2, 95% ДИ: 2,0–13,3, $p < 0,0006$). Размер зоны рубца $> 5\%$ был определен, как независимый предиктор достижения конечной точки (смерть от всех причин, срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) по поводу желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ) (ОР 4,6, 95% ДИ: 1,8–11,8, $p < 0,002$), в то же время ФВ ЛЖ достоверно не влияла на развитие ЖТ/ФЖ и число срабатываний ИКД (ОР 0,1, 95% ДИ: 0,97–1,20, $p < 0,58$) [13]. Размер ОИМ также является более значимым предиктором развития патологического ремоделирования по сравнению с ФВ ЛЖ. По данным Wu с соавт., увеличение размера ИМ сопровождается более выраженным увеличением КДО и КСО в отдаленном периоде ИМ ($p < 0,001$) [14].

Наиболее известным фактором, влияющим на изменение размера ИМ, является время от начала симптомов до проведения реперфузионной терапии, а предиктором большой зоны некроза является сохранение элевации сегмента ST более 50% от исходного уровня после проведения пЧКВ [15, 16]. Нашей целью было выявить дополнительные факторы, не связанные с реваскуляризацией миокарда, которые могут ассоциироваться с увеличением размера ОИМ и ухудшением прогноза больных. В своем исследовании мы оценивали размер ИМ с помощью МРТ в острый период заболевания (3–7-е сутки после ОИМ). Корреляционный анализ размера ИМ и маркеров острого повреждения миокарда показал наличие достоверной корреляционной связи средней силы с величиной КФК ($r = 0,53$, 95% ДИ 0,29–0,70, $p = 0,0001$) и BNP ($r = 0,55$, 95% ДИ 0,28–0,70, $p = 0,0003$). Это оказалось ожидаемой находкой, так как КФК является внутриклеточным ферментом, высвобождающимся из цитозоля в системный кровоток при гипоксическом повреждении клеточных мембран [17]. В нашем исследовании КФК использовалась для дополнительной количественной оценки величины некроза миокарда.

BNP относится к сердечным нейrogормонам, секретруется кардиомиоцитами ЛЖ в ответ на увеличение напряжения его стенок вследствие перегрузки объемом или давлением. Его плазменная концентрация отражает степень

дисфункции ЛЖ и является важным прогностическим фактором у больных с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью [18]. В предыдущих работах, в которых изучали уровень NT-proBNP, уже выявлялись достоверные корреляционные связи уровня NT-proBNP и размера ИМ по данным МРТ с контрастированием [19], что подтвердили данные нашего исследования.

Микрососудистая обструкция

Микрососудистая обструкция представляет собой область в бассейне ИСА, где отсутствует восстановление коронарной микроциркуляции, несмотря на восстановление кровотока в ИСА [20]. МСО возникает в результате нарушения коронарной микроциркуляции в бассейне ИСА, несмотря на восстановление кровотока. Патологическими механизмами МСО являются вазоконстрикция микроциркуляторного русла, дистальная эмболизация элементами атеросклеротической бляшки, комплексами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [21]. Механизмы вазоконстрикции в настоящее время изучены недостаточно. Одним из них может быть ишемическое повреждение эндотелия, показанное на животных моделях с ОИМпСТ [22]. Микроэмболизация, в свою очередь, стимулирует воспалительный ответ. Так, в участках МСО отмечается агрегация лейкоцитов, которые не только создают дополнительный механический барьер кровотоку, но и нарушают вазодилатацию капилляров за счет запуска механизмов оксидативного стресса [23]. При МРТ с контрастированием МСО – это темные «гипоинтенсивные» зоны внутри области, накопившей контрастный препарат (зоны инфаркта). Несмотря на успешную реперфузионную терапию, частота встречаемости МСО у больных ОИМпСТ составляет около 50% [24–26]. Как само наличие МСО, так и степень ее выраженности связаны с ухудшением показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, большим размером ИМ, диффузными изменениями в ткани непораженного миокарда. МСО является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз больных с ИМпСТ. Так, МСО оказался независимым предиктором смерти от всех причин и госпитализаций по поводу СН у данной категории больных. Размер МСО более 1,4% от массы ЛЖ является независимым предиктором смерти от всех причин, рецидивов ИМ и увеличения числа госпитализаций по поводу СН в течение года ($p < 0,001$) [4]. Стоит отметить, что МСО является неблагоприятным прогностическим признаком даже в случае сохраненной сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ $> 50\%$) [27]. По данным мета-анализа Van Kranenburg с соавт., включавшего более 1025 больных ИМпСТ, МСО также оказалась независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, развития СН и повторных инфарктов в течение двух лет [21]. Известным фактором риска развития МСО, как и в случае с увеличением размера ОИМ, является

задержка проведения реперфузионной терапии, а признаком неоптимального результата реваскуляризации является неполная резольвция сегмента ST после проведения ЧКВ [3]. По данным исследования Ndrepera с соавт. [28], возникновение МСО ассоциировалось с увеличением объема некроза миокарда. Наше исследование подтвердило эти результаты. Многофакторный анализ показал прямую зависимость между увеличением размера ИМ и риском развития МСО, а именно риск развития МСО возрастал при увеличении размера ИМ более 18,8% включительно от массы миокарда ЛЖ. Эти результаты согласовывались с результатами анализа связи МСО и лабораторных показателей, который показал наличие достоверной связи между маркерами повреждения миокарда (КФК, BNP) и риском развития МСО. Анализ анамнестических факторов и частоты МСО показал наличие достоверной связи между СД 2 типа и риском развития МСО. Выше уже высказывались предположения о развитии МСО на фоне исходно скомпрометированного микрососудистого русла. Так, причиной возникновения этого феномена может быть эндотелиальная дисфункция, распространенной причиной которой является СД 2 типа.

При оценке влияния лабораторных показателей на риск развития МСО вероятность ее возникновения достоверно возрастала с повышением уровня $\text{BNP} \geq 276$ пг/мл, $\text{КФК} \geq 160$ ЕД/л ($p < 0,05$). В более ранних исследованиях независимыми предикторами МСО (оценивавшейся путем инвазивного измерения индекса микрососудистого сопротивления) являлись повышенные значения уровня BNP и D-димера [29].

Гетерогенная зона

В ряде патоморфологических исследований было показано, что зона инфаркта является морфологически неоднородной. В ее структуру входит ядро, представленное в остром периоде ИМ некротизированными кардиомиоцитами, а по мере формирования рубца – фиброзной тканью; и гетерогенная зона, представляющая собой пограничный участок между областью ИМ и неповрежденным миокардом, которая состоит из некротизированных, находящихся в состоянии ишемии и интактных кардиомиоцитов [30–32]. На изображениях МРТ с отсроченным контрастированием гетерогенная зона определяется как область, где ИС составляет менее 50% от максимальной ИС в зоне инфаркта, но больше максимальной ИС в области, удаленной от зоны ИМ [33]. Гетерогенная зона изначально привлекала внимание как область, обладающая высоким аритмогенным потенциалом. Проводимость в перинфарктной гетерогенной зоне изменяется за счет короткого рефрактерного периода и замедления скорости проведения электрических импульсов, таким образом образуя субстрат для развития желудочковых аритмий [34–36]. Еще в конце 70-х годов рядом авторов при электрофизио-

логических исследованиях у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) было выявлено существование как очагов макро re-entry вокруг ткани рубца, так и множественных очагов микро re-entry на границе рубца и здорового миокарда [37, 38]. Более поздние исследования подтвердили, что механизмом развития устойчивых пароксизмов ЖТ у больных с ПИКС является формирование очагов re-entry, которые образуются за счет сочетания жизнеспособных кардиомиоцитов и фиброзной ткани, преимущественно на границе рубца [39]. В последующем было показано, что увеличение размера гетерогенной зоны приводит к увеличению частоты развития желудочковых аритмий [5]. Эти данные были подтверждены в ряде других исследований у пациентов с ПИКС [32, 40–42]. В настоящее время в литературе нет данных о факторах риска увеличения размера гетерогенной зоны. По результатам нашего исследования, была выявлена достоверная корреляционная связь между увеличением размера гетерогенной зоны и возрастом пациентов. Вероятно, это связано с возрастными дегенеративными процессами в миокарде с появлением участков фиброза [43], которые приводят к большей неоднородности миокарда. По результатам нашего исследования, увеличение размеров гетерогенной зоны коррелировало со всеми оценивавшимися биомаркерами (BNP, СРБ, КФК). Ранее проведенные исследования уровня СРБ у больных, перенесших ИМ, показали связь данного маркера с частотой аритмических событий и количеством срабатываний ИКД [44, 45]. Уровни BNP и КФК, как маркеры дисфункции ЛЖ и объема поражения миокарда, могут отражать размер зоны, в которой сочетаются некротизи-

рованные, обратимо поврежденные и интактные кардиомиоциты, то есть гетерогенной зоны.

Развитие методик МРТ сердца позволило выявить ряд характеристик инфарктной зоны, влияние которых на прогноз больных уже подтверждено в большом количестве исследований и данными мета-анализов. Оценка совокупности клинико-anamnestических и лабораторных данных пациента, имеющих достоверную связь с отдельными МР-характеристиками ОИМ, могут дать важную дополнительную информацию о прогнозе после выписки из стационара. Требуется проведение более масштабных исследований для изучения влияния различных факторов на неблагоприятные МР-характеристики ОИМ.

Заключение

По результатам нашего исследования, независимыми предикторами развития МСО были определены СД 2 типа, размер ИМ более 18,8% включительно, уровни BNP ≥ 276 пг/мл и КФК ≥ 160 ЕД/л. Увеличение размера гетерогенной зоны (фактор риска внезапной сердечной смерти) коррелировало с увеличением возраста пациентов и повышением уровней BNP, КФК и СРБ. Рост уровней КФК и BNP также ассоциировался с большим размером ИМ. Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между величиной гетерогенной зоны, размером ИМ и величиной МСО выявлено не было ($p > 0,05$).

Конфликта интересов нет.

Статья поступила 21.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000405
2. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018;137(18):1949–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693
3. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1674–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
4. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M et al. Comprehensive Prognosis Assessment by CMR Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(12):1217–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1194
5. Kazbanov IV, ten Tusscher KHWJ, Panfilov AV. Effects of Heterogeneous Diffuse Fibrosis on Arrhythmia Dynamics and Mechanism. *Scientific Reports*. 2016;6(1):20835. DOI: 10.1038/srep20835
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Costello BT, Stub D, Hare J, Ellims AH, Wang X, Smith K et al. Comparison of Magnetic Resonance Analysis of Myocardial Scarring With Biomarker Release Following S-T Elevation Myocardial Infarction. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(3):397–405. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.02.007
9. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(3):230–40. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.008
10. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen E-L, Simonetti O et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation*. 1999;100(19):1992–2002. DOI: 10.1161/01.CIR.100.19.1992
11. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, Arheden H, Bax J, Berry C et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(2):238–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.024
12. Stukalova O.V., Meladze N.V., Butorova E.A., Pevzner D.V., Terno-voy S.K. Cardiac MRI in patient with isolated myocardial infarction of the right ventricle. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(3):268–72. [Russian: Стукалова О.В., Меладзе Н.В., Буторова Е.А., Певзнер Д.В., Терновой С.К. МР-томография сердца у паци-

- ента с изолированным инфарктом правого желудочка. Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2018;8(3):268-72]
13. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B et al. Assessment of Myocardial Scarring Improves Risk Stratification in Patients Evaluated for Cardiac Defibrillator Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(5):408-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.070
14. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008;94(6):730-6. DOI: 10.1136/hrt.2007.122622
15. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-94. DOI: 10.1161/01.CIR.56.5.786
16. Stensj oen AL, Hommerstad A, Halvorsen S, Arheden H, Engblom H, Erlinge D et al. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2020;25(6):e12784. DOI: 10.1111/anec.12784
17. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Chapter 32. Cabaniss CD. Creatine Kinase. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors - Boston: Butterworths; 1990. - 1087 p. ISBN 978-0-409-90077-4
18. Wright GA, Struthers AD. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2006;92(2):149-51. DOI: 10.1136/hrt.2003.018325
19. Kleczyński P, Legutko J, Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Zdzenicka J et al. Predictive Utility of NT-pro BNP for Infarct Size and Left Ventricle Function after Acute Myocardial Infarction in Long-Term Follow-Up. *Disease Markers*. 2013;34(3):199-204. DOI: 10.1155/2013/981968
20. Krug A, De Rochemont WDM, Korb G. Blood Supply of the Myocardium after Temporary Coronary Occlusion. *Circulation Research*. 1966;19(1):57-62. DOI: 10.1161/01.RES.19.1.57
21. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, Shambrook JS, Peebles CR, Harden SP. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *The British Journal of Radiology*. 2015;88(1047):20140470. DOI: 10.1259/bjr.20140470
22. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(4):873-82. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.009
23. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):68. DOI: 10.1186/1532-429X-14-68
24. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):940-52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012
25. Van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A et al. Prognostic Value of Microvascular Obstruction and Infarct Size, as Measured by CMR in STEMI Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):930-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010
26. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2019;125(2):245-58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315344
27. Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, Coco S, Agati L, De Luca L et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *European Radiology*. 2019;29(5):2369-77. DOI: 10.1007/s00330-018-5895-z
28. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA et al. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2383-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.054
29. Erkol A, Pala S, Oduncu V, Turan B, Karabay CY, Akg n T et al. Predictors of Microvascular Obstruction Assessed by the Index of Microcirculatory Resistance Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(18):C3. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.018
30. Breithardt G, Borggrefe M, Martinez-Rubio A, Budde T. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias. *European Heart Journal*. 1989;10(Suppl E):9-18. DOI: 10.1093/eurheartj/10.suppl_E.9
31. Castellanos A, Lemberg L, Arcebal AG. Mechanisms of Slow Ventricular Tachycardias in Acute Myocardial Infarction. *Diseases of the Chest*. 1969;56(6):470-6. DOI: 10.1378/chest.56.6.470
32. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK et al. Infarct Tissue Heterogeneity by Magnetic Resonance Imaging Identifies Enhanced Cardiac Arrhythmia Susceptibility in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568
33. Robbers LFHJ, Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, Beek AM, Kemme MJB et al. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(12):1150-8. DOI: 10.1093/ehjci/jet111
34. Wu T-J, Ong JJC, Hwang C, Lee JJ, Fishbein MC, Czer L et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(1):187-96. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00184-3
35. Gucuk Ipek E, Nazarian S. Cardiac magnetic resonance for prediction of arrhythmogenic areas. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25(7):635-42. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.02.012
36. Franco A, Javidi S, Ruehm SG. Delayed Myocardial Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Radiology Case Reports*. 2015;9(6):6-18. DOI: 10.3941/jrcr.v9i6.2328
37. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. *Circulation*. 1978;57(3):431-40. DOI: 10.1161/01.CIR.57.3.431
38. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A. Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*. 1978;57(4):659-65. DOI: 10.1161/01.CIR.57.4.659
39. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988;77(3):589-606. DOI: 10.1161/01.CIR.77.3.589
40. Roes SD, Borleffs CJW, van der Geest RJ, Westenberg JJM, Marsan NA, Kaandorp TAM et al. Infarct Tissue Heterogeneity Assessed With Contrast-Enhanced MRI Predicts Spontaneous Ventricular Arrhythmia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):183-90. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.826529
41. Wu KC, Gerstenblith G, Guallar E, Marine JE, Dalal D, Cheng A et al. Combined Cardiac Magnetic Resonance Imaging and C-Reactive Protein Levels Identify a Cohort at Low Risk for Defibrillator Firings and Death. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(2):178-86. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.968024
42. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM et al. Myocardial Fibrosis Predicts Appropriate Device Therapy in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):821-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.062
43. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. Age-Related Changes in Normal Human Hearts During the First 10 Decades of Life. Part II (Maturity): A Quantitative Anatomic Study of 765 Specimens From Subjects 20 to 99 Years Old. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988;63(2):137-46. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)64946-5
44. Blangy H, Sadoul N, Dousset B, Radauceanu A, Fay R, Aliot E et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace*. 2007;9(9):724-9. DOI: 10.1093/europace/eum102
45. Biasucci LM. C reactive protein is associated with malignant ventricular arrhythmias in patients with ischaemia with implantable cardioverter-defibrillator. *Heart*. 2006;92(8):1147-8. DOI: 10.1136/hrt.2005.065771

Пахтусов Н. Н., Юсупова А. О., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.

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

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Цель	Определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления – эндотелина-1, Е-селектина и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий (КА).
Материал и методы	В исследование включены 32 пациента с верифицированным диагнозом ИБС: с необструктивным (основная группа, $n=19$) и обструктивным (группа сравнения, $n=13$) поражением КА. Эндотелиальная дисфункция диагностировалась методом фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии. Всем включенным в исследование определяли уровни эндотелина-1, Е-селектина, ФНО- α в сыворотке крови.
Результаты	У пациентов с необструктивным поражением КА обнаружена тенденция к более выраженным нарушениям функции эндотелия (альтернативный индекс жесткости 7,8 м/с [6,35; 9,08]; индекс отражения 36,95% [23,4; 52,65]; плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией 54,33 кап/мм ² [48,92; 75,83]; плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией 74,33 кап/мм ² [67,83; 93,00]) по сравнению с группой сравнения (альтернативный индекс жесткости 9,05 м/с [7,08; 10,58]; индекс отражения 28,25% [23,35; 53,75]; плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией 66,83 кап/мм ² [50,83; 78,67]; плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией 87,0 кап/мм ² [77,58; 78,67]), однако статистически значимых различий не обнаружено. Уровень эндотелина-1 был достоверно выше в группе ИБС с необструктивным поражением КА (0,45 нг/мл [0,28; 0,65]) по сравнению с группой больных со стенозирующим атеросклерозом КА (0,35 нг/мл [0,25; 0,38], $p=0,035$). Уровень Е-селектина в исследуемых группах достоверно не отличался (основная группа 21,1 нг/мл [18,45; 35,03]; группа сравнения 28,55 нг/мл [19,08; 35,01], $p=0,29$). В обеих группах уровень ФНО- α не превышал нижнюю границу чувствительности (<2,3 пг/мл).
Заключение	Нарушения эндотелиальной функции и повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с необструктивным поражением КА, а также воспаление могут вносить дополнительный вклад в патогенез ИБС при отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА. Слишком низкий уровень ФНО- α в обеих группах не позволил использовать его в качестве диагностического маркера, что требует дальнейшего исследования с включением большего количества пациентов и поиска альтернативных маркеров.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; необструктивное поражение коронарных артерий; дисфункция эндотелия; эндотелин-1; фотоплетизмография; капилляроскопия
Для цитирования	Pakhtusov N.N., Iusupova A.O., Privalova E.V., Khabarova N.V., Belenkov Yu.N. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. Kardiologiia. 2021;61(1):52–58. [Russian: Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. Кардиология. 2021;61(1):52–58]
Автор для переписки	Пахтусов Николай Николаевич. E-mail: pakhtusovnn@gmail.com

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию среди десяти основных причин смертности в мире (2019 г.) [1]. Широкая распространенность ИБС, значительные экономические затраты и сопутствующий риск инвазивных вмешательств требуют разработки новых алгоритмов диагностики и лечения заболевания. Одним из таких методов является оценка предстеновой

вероятности (ПТВ) ИБС. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019 г.) особое внимание уделялось использованию прогностической модели наличия обструктивной ИБС в зависимости от пола, возраста и выраженности симптомов [2]. Расчет индекса ПТВ на основе базовых шкал приводил к недостоверным результатам, чаще всего – к гипердиагностике ИБС, когда при использовании инвазивных диагностических ис-

следований (коронароангиография – КАГ) у пациентов не подтверждалось наличие обструктивного поражения коронарных артерий (КА) [3].

Для объективизации вероятности наличия ИБС вместе с ПТВ предлагают учитывать факторы риска заболевания (курение, дислипидемия, семейный анамнез, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета) и результаты пробы с физической нагрузкой. Однако эти исследования были проведены в странах с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В России же ИБС, по данным Росстата (2018 г.), является основной причиной смертности (28,4%) [5]. Поэтому разработка новых алгоритмов диагностики с использованием специфических маркеров становится актуальной проблемой в настоящее время.

Среди всех пациентов, у которых диагностируется ИБС, самой малоизученной является группа с необструктивным поражением КА: это больные с типичными ангинозными болями, доказанной инструментально ишемией миокарда (стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография сердца) и с отсутствием гемодинамически значимых стенозов КА (стеноз менее 50%). По результатам КАГ к данной категории относятся пациенты с неизменными КА (без ангиографического стеноза), с незначительным (ангиографический стеноз <30%) и умеренным (стенозы >30%, но <50%) атеросклеротическим поражением. Частота необструктивного поражения КА может достигать 50% при хроническом и 20% при остром коронарном синдроме. Хотя у этих больных отсутствует стенозирующий атеросклероз КА, у них также наблюдаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события [4], одним из которых является инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМбоКА). Частота ИМбоКА при этой форме ИБС составляет, по данным разных авторов, от 2,2 до 21,8% [6]. Пациенты с диагнозом ИМбоКА, как правило, более молодого возраста, чаще женского пола, у них реже встречается сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия, что свидетельствует о преобладающей роли в патогенезе неатеросклеротических этиологических факторов, таких как психосоциальные аспекты, инсулинорезистентность и воспаление [7].

В патофизиологии развития необструктивной ИБС основным звеном считается нарушение циркуляции на уровне коронарных микрососудов, так называемая коронарная микрососудистая дисфункция (КМД), охватывающая широкий спектр клинических ситуаций, при которых нарушается структура и функция КА, что может приводить к ишемии миокарда без формирования значимых стенозов КА [8]. В ряде клинических [9] и экспериментальных [10] исследований продемонстрирована

ключевая роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе КМД.

Недавние экспериментальные исследования на моделях животных с необструктивным поражением КА показали, что адипоциты, расположенные в периваскулярной жировой ткани, секретируют адипокины, такие как лептин, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), являющиеся мощными провоспалительными молекулами, которые могут способствовать развитию оксидативного стресса в эндотелии, ухудшению его функции и снижению биодоступности оксида азота (NO) либо за счет непосредственного воздействия, либо гиперпродукции эндотелина-1 [11]. Наличие воспаления стимулирует формирование инсулинорезистентности [12, 13], которая также способствует подавлению синтеза NO в связи с нарушением передачи сигнала в гладкомышечных клетках сосудов [14]. Инсулинорезистентность у пациентов без сахарного диабета является частью патогенеза и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [15], в том числе и для ИМбоКА, однако ее роль при ИМбоКА пока изучена недостаточно [16].

Так как у пациентов с необструктивным поражением КА реже встречается агрессивный атеросклероз, можно предположить, что существуют механизмы, которые вызывают воспаление и нарушение функции эндотелия, тем самым приводя к развитию КМД. Воспаление может быть связующим звеном между КМД и атеросклерозом.

В данной статье представлены промежуточные результаты исследования, проводимого в данный момент на кафедре Госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета. В исследование планируется включить большее число пациентов и провести дополнительные лабораторные исследования: определение уровней экспрессии микроРНК и ИЛ-1 β , ИЛ-6.

Материалы и методы

Исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации на базе отделения кардиологии № 1 Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет). На данном этапе в исследование включены две группы пациентов с ИБС: с необструктивным (основная группа, n=19) и обструктивным (группа сравнения, n=13) поражением КА. Критериями включения в основную группу являлись: подтвержденная инструментально ишемия миокарда, отсутствие значимых стенозов КА (менее 50%)

по данным КАГ, отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда (аорто-коронарное шунтирование, баллонная ангиопластика и стентирование КА). В группу сравнения вошли пациенты с ИБС и обструктивным поражением КА по данным КАГ.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, однако в группе больных с не обструктивным поражением КА преобладали женщины (табл. 1).

Достоверных различий по основным клинико-анамнестическим данным между группами не выявлено (табл. 2).

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, велоэргометрия.

Для оценки структурно-функционального состояния крупных и мелких сосудов использовался метод фотоплетизмографии (аппарат «Ангиоскан-01», Россия). Метод основан на регистрации амплитуды пульсового объема кровотока на уровне сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) с помощью оптопары. Фотоплетизмографический сигнал регистрируется в покое и после окклюзионной пробы (проба с реактивной гиперемией). Функция эндотелия сосудов МЦР оценивается по приросту амплитуды пульсового объема кровотока, который определяется на основании параметра индекса окклюзии (IO – это отношение амплитуды пульсового объема кровотока после пробы к исходной амплитуде в состоянии покоя) [17]. Аналогичный способ оценки ДЭ заложен в основу периферической артериальной тонометрии (ПАТ). Bonetti P. O. с соавт., используя данную методику (Endothelial pulse amplitudetesting, Endo-PAT), доказал, что индекс окклюзии менее 1,35 обладает 80%-й чувствительностью и 85%-й специфичностью в отношении диагностики ДЭ коронарных артерий [18]. Этот метод был одобрен FDA для неинвазивной оценки ДЭ коронарных сосудов у пациентов с ИБС [19].

Структурное состояние крупных сосудов оценивали на основании альтернативного индекса жесткости (aSI), который позволяет судить об эластичности крупных сосудов (аорты) по скорости прохождения пульсовой волны от проксимального отдела аорты до места отражения (нормальные (референсные) значения 5–8 м/с). Функциональное состояние характеризует сдвиг фаз (СФ), который рассчитывается на основании определения времени отставания пульсовой волны после окклюзионной пробы на руке, где проводилась проба, от пульсовой волны на руке, где проба не выполнялась (нормальные значения >10 мс). Для оценки ДЭ

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Характеристика пациента	Пациенты с ИБС с не обструктивным поражением КА, n=19	Пациенты с ИБС с обструктивным поражением КА, n=13	Р
Возраст, годы	64,89±7,61	66,92±7,02	0,446
Мужчины, n (%)	4 (26,3);	9 (69,2);	0,04
Женщины, n (%)	15 (73,7)	4 (30,8)	
ИМТ, кг/м ²	28,14±3,69	30,4±5,91	0,718

ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КА – коронарные артерии.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Клинико-анамнестические характеристики больных ИБС			
Характеристика пациента	Пациенты с не обструктивным поражением КА, n=19	Пациенты с обструктивным поражением КА, n=13	Р
Ангинозные боли, n (%)	16 (84,2)	9 (69,2)	0,258
Инспираторная одышка, n (%), эквивалент стенокардии	14 (73,7%)	11 (84,6%)	0,933
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (21)	6 (46,1)	0,270
ХСН, n (%)	2 (10,5)	3 (23)	0,589
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (94,7)	11 (84,6)	0,39
Стенозирующий атеросклероз БЦА, n (%)	4 (21)	5 (45,5)	0,459
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	2 (15,4)	0,857

БЦА – брахиоцефальные артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

сосудов МЦР на уровне артериол измеряли индекс окклюзии (IO; нормальные значения >1,8) и индекс отражения (RI) – параметр, на основании которого определяют структурное состояние мелких резистивных артерий (нормальные значения <30%).

Оценка капиллярного русла проводилась капилляроскопом («Капилляроскан-1», Россия). Для капилляров рассчитывали следующие показатели: процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК). ПКВ показывает, какая доля капилляров от их максимального количества дополнительно включается в работу после проведения функциональной пробы с реактивной гиперемией (нормальные значения 16,5±7,1%). ППК определяют, как процент капилляров

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла

Структурно-функциональные показатели	Пациенты с необструктивным поражением КА, Ме [Q1; Q3]	Пациенты со структурным поражением КА, Ме [Q1; Q3]	Нормальные значения	P
aSI, м/с	7,8 [6,35; 9,08]	9,05 [7,08; 10,58]	5–8	0,54
RI, %	36,95 [23,4; 52,65]	28,25 [23,35; 53,75]	<30	0,79
IO	1,5 [1,38; 1,78]	1,4 [1,28; 1,53]	>1,8	0,3
СФ, мс	5,1 [1,75; 7,75]	6,45 [5,53; 9,03]	>10	0,67
ПКС, кап/мм ²	55,5 [48,58; 63,83]	61,33 [52,67; 75,17]	≈53 (49;57)	0,27
ПКСрг, кап/мм ²	54,33 [48,92; 75,83]	66,83 [50,83; 78,67]	≈59 (56;62)	0,62
ПКСво, кап/мм ²	74,33 [67,83; 93,00]	87,0 [77,58; 98,67]	≈87 (82;105)	0,23
ПКВ, %	16,25 [5,74; 30,36]	5,69 [5,21; 8,31]	16,5 ±7,1	0,25
ППК, %	70,74 [50,6; 97,28]	71,22 [66,67; 95,49]	92,5±5,3	0,87

aSI – альтернативный индекс жесткости, RI – индекс отражения, IO – индекс окклюзии, СФ – сдвиг фаз, ПКС – плотность капиллярной сети в покое, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ППК – процент перфузируемых капилляров.

от максимально возможного количества, включающийся в работу после пробы с реактивной гиперемией (нормальные значения $92,5 \pm 5,3\%$) [20]. Кроме того, измерялась плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), после пробы с венозной окклюзией (ПКСво) и реактивной гиперемией (ПКСрг). Данные показатели рассчитываются путем подсчета количества капилляров кожи на единицу площади (Ед/мм²). Следует отметить, что в настоящее время не существует четко установленных норм для параметров ПКС [21] – в таблице 3 приведены усредненные значения.

Всем пациентам с помощью метода иммуноферментного анализа определяли уровень эндотелина-1 (референсные значения 1–3 пг/мл; коммерческий набор EnzoLifeScientific, США) и Е-селектина (референсные значения 0,5–1,5 нг/мл; коммерческий набор Technoclon (Technozym E-selectin: AgEIISE, Австрия). Также у всех пациентов был определен уровень ФНО-α.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA, версия 13.3. Описательная статистика количественных показателей составлена в виде средних арифметических и стандартных отклонений. В случае ненормального распределения использовали медиану (Ме) и квартили [Q1; Q3]. Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных), коэффициент корреляции Спирмена (в случае если распределение переменных не являлось нормальным) и U-критерий Манна–Уитни для сравнения групп.

Результаты

При оценке параметров ремоделирования сосудистой стенки в основной группе выявлены структурные

нарушения на уровне мелких резистивных артерий (RI >30%). В группе сравнения отмечалось повышение жесткости крупных сосудов (aSI >8 м/с). В обеих группах был снижен IO, что свидетельствует о нарушении функции эндотелия сосудов на уровне МЦР (мелкие резистивные артерии, артериолы) и нарушено функциональное состояние проводящих артерий (СФ <10 мс). По данным капилляроскопии в группе ИБС с необструктивным поражением КА снижена ПКСво, характеризующая структурные изменения капилляров, и ПКСрг, отражающая их функциональное состояние. На уровне капиллярного русла в обеих группах определяется дисфункция капилляров (снижение ППК в основной группе и снижение ПКВ в группе сравнения). Анализ структурно-функционального состояния сосудов между группами не показал статистически значимых различий, однако у большинства исследуемых многие показатели не соответствовали нормальным значениям (табл. 3).

При оценке полученных результатов выявлено статистически значимое различие между уровнями эндотелина-1 ($0,45 [0,28; 0,65]$ нг/мл) в группе ИБС с необструктивным поражением КА по сравнению с группой больных со стенозирующим атеросклерозом КА ($0,35 [0,25; 0,38]$ нг/мл, $p=0,035$) (рис. 1). Уровень Е-селектина в исследуемых группах достоверно не отличался (основная группа – $21,1 [18,45; 35,03]$ нг/мл; группа сравнения – $28,55 [19,08; 35,01]$ нг/мл; $p=0,29$). У пациентов обеих групп уровень ФНО-α не превышал нижнюю границу чувствительности (<2,3 пг/мл).

При статистическом анализе в группе пациентов с ИБС и необструктивным поражением КА выявлена положительная корреляционная связь средней силы меж-

ду уровнем эндотелина-1 и индексом отражения (RI; $r=0,518$; $p<0,05$). В группе сравнения такой связи не обнаружено.

Обсуждение

Дисфункция эндотелия является независимым предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22]. У пациентов с неструктурным поражением КА наличие ДЭ повышает сердечно-сосудистый риск и, в частности, риск развития атеросклероза, а также ухудшает прогноз [23, 24]. По данным исследования ACOVA (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries), более чем у 60% исследуемых больных ИБС с неструктурным стенозом КА проба с ацетилхолином, используемая для диагностики коронарной ДЭ [25], вызывает ангинозные боли и значимые изменения на электрокардиограмме [26]. Использование неинвазивного метода ПАТ (Endo-PAT2000) продемонстрировало значительное нарушение эндотелиальной функции у пациентов с ИБС, особенно при неструктурном поражении КА: параметр отношения реактивной гиперемии (RH ratio) был значительно снижен у данной группы пациентов и, вероятно, может быть рассмотрен в качестве прогностического фактора неструктурного поражения до проведения КАГ [27]. Однако стоит отметить, что исследование проводилось только среди женщин, число включенных больных было невелико ($n=42$), и прогностическая ценность ПАТ у больных с гемодинамически незначимыми стенозами КА до сих пор точно неизвестна [28].

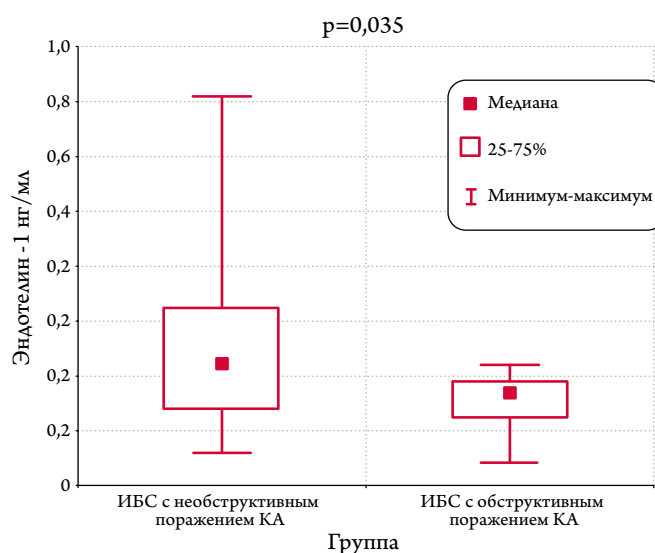
Данные, полученные нами с помощью аппарата «Ангиоскан-1» и видеокапилляроскопии, также демонстрируют наличие у пациентов основной группы тенденции к более выраженным нарушениям функции эндотелия, преимущественно на уровне МЦР.

Выявлено достоверное повышение уровня эндотелина-1 в группе пациентов с неструктурным поражением КА в отличие от группы сравнения. Эндотелин-1, продуцируемый клетками эндотелия, является одним из самых мощных эндогенных вазоконстрикторов [29]. Известно, что в повышенных концентрациях он обладает также провоспалительными и пролиферативными свойствами [30].

Можно сделать предположение о том, что ДЭ и локальное воспаление сосудистой стенки являются неотъемлемой частью патогенеза КМД у пациентов с неструктурным поражением КА.

Теория воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний является предметом дискуссий уже много лет. С каждым годом проводится все больше крупных исследований, подтверждающих гипотезу о роли воспаления в патогенезе ИБС. Исследование CANTOS

Рисунок 1. Уровни эндотелина-1 (нг/мл) у пациентов с ИБС с неструктурным поражением КА и ИБС с обструктивным поражением КА



(Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) продемонстрировало, что использование канакинумаба (моноклонального антитела к ИЛ-1 β) улучшает прогноз у пациентов с обструктивной ИБС [31]. Исследования с колхицином COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo 2 (Low Dose Colchicine 2) также подтверждают воспалительную теорию атеросклероза [32].

В нашем исследовании уровень ФНО- α был ниже референсного интервала у всех включенных в исследование. Таким образом, мы не можем использовать его, как диагностический маркер у данных групп больных. Повышенные уровни эндотелина-1, наличие более выраженной ДЭ в основной группе и неинформативность ФНО- α в данной ситуации требуют от нас дальнейшего изучения и поиска альтернативных маркеров ДЭ и воспаления КА. Синтез эндотелина-1 регулируется на уровне генома. Матричная РНК эндотелина-1 активируется воспалительными факторами, такими как трансформирующий фактор роста бета, ФНО- α , ИЛ и ангиотензин II [33]. Из-за уникальных физиологических особенностей гемодинамики в эндотелии КА по сравнению с аортой в пять раз меньше эндотелиальной NO-синтазы и в 2,5 раза выше экспрессия матричной РНК эндотелина-1 [34]. В связи с этим возникает большой интерес к микроРНК, как к регулятору экспрессии генов, в том числе кодирующих провоспалительные цитокины и маркеры ДЭ путем ингибирования трансляции широкого спектра матричных РНК [35]. С помощью метода глубокого секвенирования в сердце обнаружено около 300 микроРНК [36]. Выделены циркулирующие микроРНК, участвующие в процессах пролиферации клеток интимы (микроРНК-21, микроРНК-145, микроРНК-221/222), в развитии атеро-

склероза (микроРНК-122, микроРНК-33), гипертрофии и фиброза миокарда (микроРНК-21,133), ремоделирования сосудов (микроРНК-24, микроРНК-126). Изучение уровня экспрессии и поиск специфических микроРНК имеет огромный потенциал для будущего применения в клинической практике в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при ИБС.

Заключение

Анализ полученных результатов показал, что увеличенная экспрессия эндотелина-1 и ДЭ могут вносить дополнительный вклад в патогенез ИБС с необструктивным поражением КА. Требуется продолжение исследования с включением большего числа пациентов для оценки уровня эндотелина-1, ИЛ-6, ИЛ-1 β и циркулирующих микроРНК. Всего планируется набрать 60 человек (по 30 пациентов в каждую группу). Необходи-

мо получение достоверных результатов, доказывающих роль локального воспаления сосудистой стенки у пациентов с необструктивным поражением КА. В дальнейшем мы планируем изучить экспрессию циркулирующих микроРНК. МикроРНК-126, как один из ключевых регуляторов в поддержании целостности сосудов, и микроРНК-24, регулирующую гиперплазию интимы и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, связанную с воспалением и уровнями ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α [37]. Изучение уровня экспрессии циркулирующих микроРНК, которые регулируют функцию эндотелия и процессы воспаления, поможет лучше понять патогенез необструктивного поражения КА.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. The top 10 causes of death. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal*. 2011;32(11):1316–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014
3. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1426–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806
4. 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
5. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. - М.: Росстат; 2019. - 170 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2019. - 170с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
6. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*. 2012;33(6):734–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
7. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13):e009174. DOI: 10.1161/JAHA.118.009174
8. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2016;38(3):143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
9. Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *European Heart Journal*. 2018;39(46):4086–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy529
10. Bender SB, de Beer VJ, Tharp DL, Bowles DK, Laughlin MH, Merkus D et al. Severe familial hypercholesterolemia impairs the regulation of coronary blood flow and oxygen supply during exercise. *Basic Research in Cardiology*. 2016;111(6):61. DOI: 10.1007/s00395-016-0579-9
11. Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(3):544–60. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01606.x
12. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241–51. DOI: 10.1210/en.2006-0692
13. Borst SE. The Role of TNF- α in Insulin Resistance. *Endocrine*. 2004;23(2–3):177–82. DOI: 10.1385/ENDO:23-2-3:177
14. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews*. 2019;40(6):1447–67. DOI: 10.1210/er.2018-00141
15. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(12):e52036. DOI: 10.1371/journal.pone.0052036
16. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Donati F, Fabrizio M, Chiti C et al. Hyperglycemia, Inflammatory Response and Infarct Size in Obstructive Acute Myocardial Infarction and MINOCA. 2020. Av. at: <https://www.preprints.org/manuscript/202010.0350/v1>.
17. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal*. 2003;146(1):168–74. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2
18. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
19. Yusupova A.O., Shendrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Microvascular angina. Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Clinical Medicine*. 2016;94(10):736–45. [Russian: Юсупова А.О., Шендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Микроваскулярная стенокардия. Современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения. *Клиническая медицина*. 2016;94(10):736-45]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-10-736-745
20. Cheng C, Daskalakis C, Falkner B. Original Research: Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects. *Therapeu-*

- tic *Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(2):79–88. DOI: 10.1177/1753944708089696
21. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Shchendrygina A.A., Chekneva I.S., Emelyanova T.V. Microcirculatory disorders in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. *Sechenov Medical Journal*. 2014;4(18):27–33. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Чекнева И.С., Емельянова Т.В. Нарушение микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Сеченовский вестник*. 2014;4(18):27–33]
22. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Walclaw MA et al. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000025404.78001.D8
23. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease: A Study of Women with Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. *Circulation*. 2004; 109(21): 2518–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000128208.22378.E3
24. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients with Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948–54. DOI: 10.1161/01.CIR.101.9.948
25. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *Journal of Visualized Experiments*. 2016; 114:54295. DOI: 10.3791/54295
26. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(7):655–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.015
27. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M et al. Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1688–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
28. Shaw J, Anderson T. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Vascular Medicine*. 2016;21(2):146–55. DOI: 10.1177/1358863X15618268
29. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411–5. DOI: 10.1038/332411a0
30. Anggrahini DW, Emoto N, Nakayama K, Widiantoro B, Adiarto S, Iwasa N et al. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation. *Cardiovascular Research*. 2009;82(1):143–51. DOI: 10.1093/cvr/cvp026
31. Ali M, Girgis S, Hassan A, Rudick S, Becker RC. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coronary Artery Disease*. 2018;29(5):429–37. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000625
32. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, Bax WA et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *American Heart Journal*. 2019;218: 46–56. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.09.011
33. Farhat N, Matouk CC, Mamarbachi AM, Marsden PA, Allen BG, Thorin E. Activation of ET B receptors regulates the abundance of ET-1 mRNA in vascular endothelial cells: ET-1 regulates ET-1 mRNA levels. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(7):1420–31. DOI: 10.1038/bjp.2008.25
34. Dancu MB, Tarbell JM. Coronary endothelium expresses a pathologic gene pattern compared to aortic endothelium: Correlation of asynchronous hemodynamics and pathology in vivo. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):9–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.042
35. Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research*. 2008;79(4):581–8. DOI: 10.1093/cvr/cvn156
36. Matkovich SJ, Hu Y, Dorn GW. Regulation of Cardiac MicroRNAs by Cardiac MicroRNAs. *Circulation Research*. 2013;113(1):62–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300975
37. Yang J, Zeng P, Yang J, Liu X, Ding J, Wang H et al. MicroRNA-24 regulates vascular remodeling via inhibiting PDGF-BB pathway in diabetic rat model. *Gene*. 2018; 659:67–76. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.056

Saadet Demirtas Inci, Hamza Sunman, Ayşenur Özbeyaz, Muhammed Erzurum, Nail Burak Özbeyaz, Engin Algül, Yasemin Gündüz, Hilal Erken Pamukcu, Kadriye Gayretli, Haluk Furkan Sahar

Cardiology Department, Health Sciences University, Diskapi Yildirim Beyazid Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

THE ROLE OF PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX IN PATIENTS WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

<i>Objective</i>	The importance of nutritional status in non-ST segment elevated acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) is not clear. In this study, the importance of prognostic nutritional index (PNI) in terms of in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS and its relationship with the Global Record of Acute Coronary Events (GRACE) risk score were investigated.
<i>Material and methods</i>	A total of 498 consecutive NSTEMI-ACS patients were recorded retrospectively. PNI for nutritional status assessment of patients with NSTEMI-ACS. PNI was calculated as $10 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte count (per mm}^3\text{)}$. The association between PNI and GRACE risk score was assessed.
<i>Results</i>	Patients were classified as low-risk group (≤ 108 points, $n=222$), medium-risk group (109–140 points, $n=161$) and high-risk group (> 140 points, $n=115$) according to the GRACE score. The mean PNI value was found to be the lowest in the high-risk group compared to other risk groups. There was a significant negative correlation between GRACE risk score and PNI ($p<0.001$). In multivariate analysis, PNI resulted as a predictor of in-hospital mortality independent of GRACE risk score ($OR=0.909$; 95% CI: 0.842–0.981; $p=0.01$). PNI value in the high risk group for in-hospital mortality was determined to have significant predictive ability ($AUC=0.710$; 95% CI: 0.61–0.80; $p<0.001$).
<i>Conclusions</i>	PNI evaluation is a useful and easy method to evaluate the nutritional status of patients with NSTEMI-ACS. Our study suggests that the PNI is significantly associated with in-hospital mortality, and GRACE risk score in patients with NSTEMI-ACS. This study is the basis for new studies to investigate whether PNI contributes additional prognostic to the GRACE risk score.
<i>Keywords</i>	Prognostic nutritional index; non-ST segment elevated acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS); in-hospital mortality
<i>For citation</i>	Saadet Demirtas Inci, Hamza Sunman, Ayşenur Özbeyaz, Muhammed Erzurum, Nail Burak Özbeyaz, Engin Algül et al. The role of prognostic nutritional index in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(1):59–65. [Russian: Саадет Демирташ Инджи, Хамза Сунман, Айсенур Озкан Ибис, Мухаммед Айрзурум, Найль Бурак Озбейаз, Энгин Альгюль, и др. Роль прогностического нутриционного индекса у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):59–65]
<i>Corresponding author</i>	Saadet Demirtas Inci. E-mail: saadet_demirtas@yahoo.com

Introduction

Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) is one of the leading causes of morbidity, hospitalization and death worldwide [1, 2]. It has been reported that the annual incidence of NSTEMI-ACS is higher than ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) [3]. The NSTEMI-ACS prognosis determines both the initial clinical risk and the use of proven treatments. Appropriate treatment according to the risk classification in these patients has the potential to improve clinical outcomes [3, 4]. The Global Record of Acute Coronary Events (GRACE) risk score, both in the entire ACS spectrum and in NSTEMI-ACS, provides an excellent ability to assess patients' risk of in-hospital and long-term death. Heart rate, systolic blood pressure, electrocardiographic changes, cardiac ischemia biomarkers, Killip degree, and pre-hospital cardiac arrest are independent variables of the GRACE risk score [5].

It has been reported that malnutrition causes many complications to develop in hospitalized patients and the adverse outcomes after discharge [6]. For example, it has been reported that wound healing is delayed, response to infection decreases [7], length of hospital stay increases [8], and mortality and morbidity increase [9]. Malnutrition is an important problem among patients with cardiovascular diseases. Similarly, the prevalence of malnutrition among older STEMI patients is estimated to be around 55% [10]. Malnutrition is generally thought to cause pathophysiological effects such as decreased protein reserves, calorie collapse, hypoalbuminemia, impaired vascular permeability, and impaired immunity or changes in heart function [11]. Various score indexes reflecting malnutrition have been associated with a hospital stay, cardiovascular events and mortality [12]. One of these risk scores is prognostic nutritional index (PNI). The PNI is a combined nutritional-inflammatory score that

reflects nutritional status based on serum albumin (SA) levels and lymphocyte count [13]. It was first reported by Onodera et al that low PNI is a risk factor associated with short- and long-term adverse outcomes in patients with gastrointestinal malignancies [14]. It is stated that PNI, which is extremely easy to calculate, can be used as a predictive nutritional marker in various cardiovascular diseases such as acute heart failure and STEMI [12, 15]. However, PNI has not been evaluated in patients with NSTEMI-ACS, and the relationship of PNI with the GRACE risk score has not been fully investigated in these patients. In this study we aimed to investigate the relationship between PNI and GRACE risk score and in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS.

Material and methods

Study design

This was a monocentric, retrospective observational study. Adhering to the study principles of the Helsinki Declaration, and the study protocol was approved by the local ethics committee of our hospital.

Study population

The records of 565 NSTEMI-ACS patients identified as 61 unstable angina pectoris and 437 NSTEMI-myocardial infarction (MI) that were hospitalized in the coronary care unit between December 2015 and May 2019 were retrospectively evaluated. NSTEMI was defined as patients with no ST-segment elevation criteria on electrocardiography (ECG) and typical ischemic chest pain with an increase in troponin level (troponin-I >0.06 ng/mL). Unstable angina pectoris was defined as patients with no ST-segment elevation criteria on ECG and typical ischemic chest pain with troponin levels within normal limits (troponin-I <0.06 ng/mL) [16]. The treatment of patients was organized in line with the guidelines of the European Society of Cardiology and an antiplatelet was started. All patients were started on angiotensin converting enzyme inhibitors, beta blockers and statins without contraindications within the first 24 hours after hospitalization. All Patients underwent coronary angiography and were referred to percutaneous coronary intervention or coronary bypass surgery within the indication.

Exclusion criteria: 1) acute STEMI, 2) patients under 18 years of age, 3) PNI scores cannot be calculated due to lack of SA or lymphocyte values, 4) patients with malignancy, cirrhosis, hematological proliferative disease, active infection, active or chronic inflammatory or autoimmune disease, recently receiving blood transfusions. 67 patients were not included in the final analysis, 52 SA data were not available, 12 patients had active infection and 3 patients received

a blood transfusion. Consequently, data of 498 patients diagnosed with NSTEMI-ACS were analyzed for the study.

Laboratory tests included complete blood count, fasting glucose level, lipid profile, NT-proBNP, SA, troponin level, liver and kidney tests. The weight and height of the participants were measured and the body mass index (BMI) (kg/m^2) was calculated using the formula: $\text{BMI} = \text{weight}/(\text{height})^2$.

For the GRACE risk score, patients' age, heart rate, systolic blood pressure (SBP), creatinine value, Killip degree, pre-hospital cardiac arrest, ST-segment deviation in ECG, and increase in troponin I were recorded. The GRACE risk scores were classified as low-risk group (<108 points), medium-risk group (108–140 points), and high-risk groups (>140 points) [5]. We evaluated in-hospital mortality and GRACE risk score for each patient.

The baseline PNI was calculated as $10 \times \text{SA} (\text{g}/\text{dL}) + 0.005 \times \text{total lymphocyte count (per mm}^3)$ [14].

Patients with SBP ≥ 140 and diastolic BP (DBP) ≥ 90 mmHg or patients taking antihypertensive drugs were considered hypertensive. Diabetes mellitus was defined as patients with fasting blood glucose level ≥ 126 mg/dl or above 200 mg/dl in any measurement or using insulin or oral hypoglycemic medication, or hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$.

Standard echocardiographic measurements were made to the patients included in the study according to the American Echocardiography Association/European Echocardiography Association guidelines [17]. Ejection fraction (EF) was calculated using the modified Simpson's method and left ventricular EF (LVEF) was considered <50% decreased and LVEF $\geq 50\%$ was considered normal.

During the hospital stay all clinical data of patients were examined and all-cause mortality before hospital discharge was accepted as in-hospital mortality.

Statistical analysis

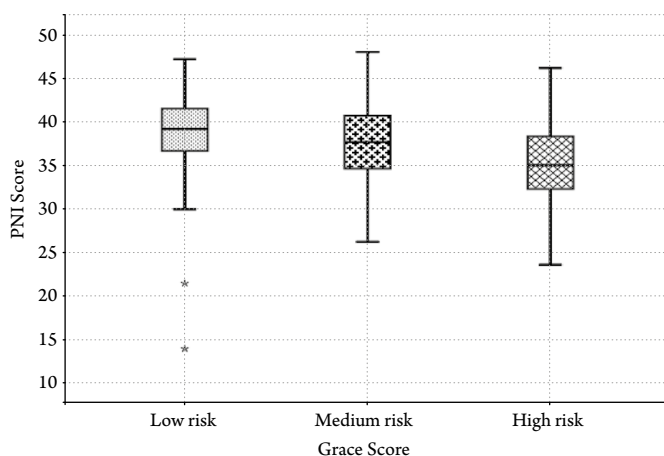
Statistical evaluation was done using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). The normal distribution of the data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables with normal distribution were presented as mean $\pm$ standard deviation and numerical variables without normal distribution were shown as median (minimum and maximum). ANOVA test (posthoc: Bonferroni correction) was used for comparison of numerical variables that showed normal distribution between groups according to GRACE scores classes and PNI classes, and Kruskal Wallis H test (posthoc: Dun's correction) was used to compare numerical variables that did not show normal distribution. Chi-Square and Fisher's exact Chi-Square test was used to compare categorical data. The relationship between GRACE scores, PNI, and numerical variables was

Table 1. Demographic and Biochemical Characteristics of Patients in GRACE Risk Score Groups

Variables	GRACE Risk Score			p, value
	≤108, low-risk group (n=222)	109–140, medium-risk group (n=161)	>140, high-risk group (n=115)	
Gender				
Men, n (%)	163 (73.4)	108 (67.1)	74 (64.3)	0.169
Women, n (%)	59 (26.6)	53 (32.9)	41 (35.7)	
Age (years)	54.2±10.2	65.6±9.7	74.7±8.5	<0.001
BMI (kg/m²)	28.4±4.9	27.5±4.5	28.1±4.7	0.320
HT, n (%)	102 (45.9)	108 (67.1)	71 (61.7)	<0.001
DM, n (%)	62 (27.9)	81 (50.3)	47 (40.9)	<0.001
Smokers, n (%)	117 (52.7)	52 (32.3)	27 (23.5)	<0.001
Previous CAD, n (%)	93 (41.9)	83 (51.6)	62 (53.9)	0.087
SBP (mmHG)	146.6±28.2	131.3±27.3	124.9±26.2	<0.001
DBP (mmHG)	82.6±18	75.9±15.4	72.4±14.9	<0.001
HR (beats/min)	75.8±15.5	79.6±17	84.1±17.9	<0.001
EF	53.5±9.4	50.8±9.9	47.2±11.6	<0.001
PNI	38.8±4.6	37.3±4.4	35.2±5.3	<0.001
Glucose (mg/dL)	109 (68–430)	130 (56–597)	122 (75–741)	0,001
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.6–13)	1.1 (0.6–8.9)	1.1 (0.6–8.6)	<0,001
Troponin hospitalization (ng/mL)	1.3 (0–27302)	1.2 (0–11090) 1.8	8.3 (0–25145)	<0,001
Lymphocyte (109/L)	2.0 (0.5–7.0)	(0.2–7.9)	1.8 (0.2–7.0)	<0,001
Albumin (g/dL)	3.9±0.5	3.7±0.4	3.5±0.5	<0.001
Leukocyte (109/L)	9.6±3.1	9.8±3.5	10.2±3.9	0.333
Hb (g/dL)	14.2±2.2	13.7±2.1	12.8±2.3	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	184.8±48.4	172.5±37	180.2±53.8	0.324

BMI: body mass index, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, EF: ejection fraction, GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events, PNI: Prognostic nutritional index, Hb: hemoglobin, p < 0.05 value was considered significant.

Figure 1. PNI values according to GRACE risk groups: The mean PNI value in the high-risk group was low compared to other risk groups (p<0.001)



evaluated by Pearson and Spearman correlation analysis. Logistic regression analysis was used to test the importance of data on mortality. PNI, age, GRACE risk score, and hemoglobin levels were selected for multivariable logistic regression analyses. The adjusted odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) are presented. The prediction value of PNI was evaluated with the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis Youden index method. In statistical analysis, p<0.05 value was considered significant.

Results

The study population consisted of 498 NSTEMI-ACS patients. In total, the age range of patients was 31–91 years, an average of 62.6±12.7 years, and 69.3% of men (n=345). A total of 281 patients (56.3%) were hypertensive, 190 patients (38.1%) were diabetic, 196 patients (39.3%) were smoking, 181 patients (36.3%) were LVEF <50% and 235 patients (47.1%) had coronary artery disease (CAD) before.

The distribution of demographic findings according to the GRACE risk groups is shown in Table 1. There was a significant decrease in mean LVEF levels according to the increased risk classes (Table 1). The mean PNI level was found lower in the high-risk group compared to other risk groups (Figure 1). The median creatinine level was found to be lower in low-risk patients, and the median creatinine level did not differ significantly in moderate and high-risk patients. The median troponin I level was found to be higher in high-risk patients compared to other risk groups. The mean SA level was found to be the lowest in the high-risk group. The median glucose level was lower in low-risk patients compared to medium and high-risk patients. Other laboratory parameters did not differ significantly between groups (Table 1).

In the correlation analysis PNI showed a significant positive correlation with the following: hemoglobin, total

cholesterol, LVEF, BMI, a significant negative correlation – with age, creatinine, troponin I, glucose, total leukocyte count (Table 2). In addition, there was a significant negative correlation between GRACE risk score and PNI ($p<0.001$) (Figure 2).

In the hospital period 30 (6%) patients died. Demographic and biochemical characteristics of patients with and without in-hospital mortality are shown in Table 3. For in-hospital mortality, PNI, GRACE risk score, age, hemoglobin were analyzed using a multivariate logistic regression model. The PNI was the independent predictor of in-hospital mortality (Table 4).

PNI predictive values were determined according to the GRACE risk group; low risk group (PNI1 >37.0), medium risk group (PNI2=35.9–37.0) and high risk group (PNI3 <35.9). In the study of receiver operating characteristic

Table 2. PNI correlation factors

Variables	PNI	
	r	p
GRACE risk score	–0,323	$<0,001$
Age	–0,407	$<0,001$
BMI	0,159	0,006
EF	0,182	$<0,001$
Creatinine	–0,212	$<0,001$
Troponin I	–0,149	0,001
Leukocyte	–0,227	0,005
Hb	0,275	$<0,001$
Total cholesterol	0,303	$<0,001$
Glucose	–0,116	0,01

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events, PNI: Prognostic nutritional index, BMI: body mass index, EF: ejection fraction, Hb: hemoglobin.

Table 3. Demographic and Biochemical Characteristics of Patients with and without In-Hospital Mortality

Variables	Patients with in-hospital mortality (n=30)	Patients without in-hospital mortality (n=468)	p, value
Age, years	72.4±11.2	61.9±12.5	<0.001
Men, n (%)	18 (60)	327 (69)	0.3
BMI, kg/m ²	27.1±5.2	28.0±4.7	0.4
HT, n (%)	21 (70)	260 (56)	0.1
DM, n (%)	17 (56)	173 (37)	0.05
Smoker, n (%)	8 (26)	188 (40)	0.1
Previous CAD, n (%)	15 (51)	220 (47)	0.7
EF (%)	47.7±9.4	51.4±10.4	0.05
Leukocyte (10 ⁹ /L)	10.4±3.3	9.7±3.4	0.3
Hb (g/dL)	12.5±2.2	13.7±2.2	0.005
Glucose (mg/dL)	155.9±82.0	146±81.6	0.5
Total cholesterol (mg/dL)	166.2±30.1	180.8±47.3	0.2
NT-proBNP	5651.7 ±8977.7	3814.0±7578.3	0.2
Troponin hospitalization (ng/mL)	217.6 (0–6528)	251.0 (0–11724)	0.2
GRACE risk score	138.2±35.8	113.8±31.9	<0.001
PNI	33.7±4.2	37.6±4.8	<0.001

BMI: body mass index, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, EF: ejection fraction, Hb: hemoglobin, GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events. PNI: Prognostic nutritional index.

(ROC) curve for in-hospital mortality; PNI1 (Areas under the curve (AUC) =0.294; 95% CI=0.206–0.383; $p<0.001$), PNI2 (AUC=0.496; 95% CI=0.390–0.602; $p=0.9$), PNI3 (AUC=0.710; 95% CI=0.615–0.804, $p<0.001$) and PNI3 was found to significantly predict in-hospital mortality (Figure 3).

Discussion

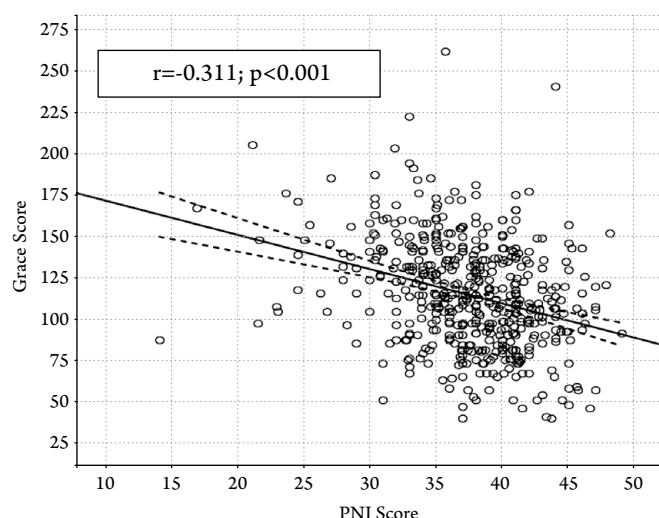
In this study, it was investigated whether PNI was associated with GRACE risk score and in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS patients whose nutritional status was evaluated with PNI. It is also the first study to correlate

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analyses In-Hospital Mortality

Variables	OR	95% CI	p
PNI	0.909	0.842–0.981	0,01
GRACE risk score	1.007	0.992–1.023	0.3
Hb	0,940	0.788–1.120	0,4
Age	1.044	0.996–1.095	0.07

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval, PNI: Prognostic nutritional index, GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events, Hb: hemoglobin.

Figure 2. Correlation between GRACE risk score and PNI

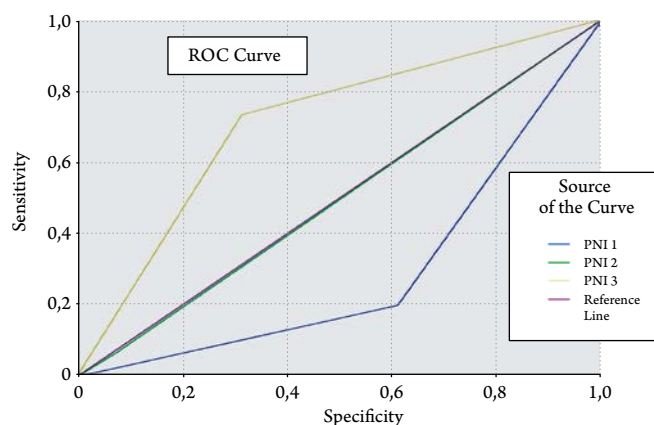


the levels of PNI with the GRACE risk score ($p < 0.001$). Also we found that PNI is an independent predictor for in-hospital mortality (OR = 0.909; 95% CI: 0.842–0.981; $p = 0.01$). PNI value in the high risk group for in-hospital mortality was determined to have significant predictive ability (AUC = 0.710; 95% CI: 0.615–0.804; $p < 0.001$).

NSTE-ACS is reported to be associated with an in-hospital mortality rate of approximately 5% [18], and long-term mortality rates were higher in NSTEMI patients than in patients with STEMI [19]. NSTEMI is generally slightly different compared to STEMI pathophysiology; rather than coronary obstruction, there is a decrease in coronary blood flow causing partial or temporary coronary obstruction [20]. The pathophysiological difference between NSTEMI and STEMI is critical when determining treatment strategies for NSTEMI [3]. In current guidelines, it is recommended to identify the risk groups of NSTEMI and consider early invasive treatment for patients with a high risk NSTEMI accordingly. Therefore, early risk classification is very important at the time of admission to determine treatment strategy and to assess the risk of mortality in hospitalized patients with NSTEMI. For the risk classification of NSTEMI it is recommended to calculate the GRACE risk score in international guidelines [4, 5]. Moreover, it is stated that the GRACE risk score has superior distinguishing performance compared to other ACS risk scores [21]. Our study is the first one to examine the relationship between GRACE risk score and PNI in patients with NSTEMI. A negative correlation was found between the GRACE risk score and PNI ($p < 0.001$). PNI value in the high risk group for in-hospital mortality was determined to have significant predictive ability (AUC 0.71). The PNI assessment can be a useful and easy method to evaluate the nutritional status of NSTEMI and may provide additional prognostic value in these patients.

Previous studies have found that PNI is a useful and good indicator of prognosis and clinical outcomes in acute

Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis



PNI values according to risk groups (PNI1, PNI2, PNI3) predicting mortality; PNI1 (AUC: 0.294, $p < 0.001$), PNI2 (AUC: 0.496, $p = 0.9$), PNI3 (AUC: 0.710, $p < 0.001$)

STEMI patients [15, 22]. Yoo S.H. et al, in their study, defined malnutrition as an independent factor affecting complications after acute MI and all-cause mortality [23]. In this study, nutritional deficiencies have been shown to increase complications after MI such as cardiogenic shock, recurrent stroke, major bleeding, newly detected atrial fibrillation or ventricular tachycardia, new heart failure, acute kidney failure, sepsis, and multiorgan failure. Complications after AMI were thought to cause an increase in in-hospital mortality. Another study found nutritional status evaluated by PNI as an independent predictor of long-term cardiovascular outcomes in patients with stable CAD after elective percutaneous coronary intervention. In this study, patients with low PNI have a higher frequency of not only all-cause mortality but also cardiac mortality [11]. There is a lack of information about the effect of nutritional status on clinical outcomes, especially in patients affected by acute cardiovascular events such as NSTEMI. We think that nutritional evaluation is important in NSTEMI patients, known to have high mortality and morbidity rates.

Advanced age is one of the strongest risk factors for CAD and has been reported to be an independent predictor for poor outcomes following ACS [24]. In large studies to date, approximately 32–43% of patients over the age of 75 years represent NSTEMI applicants [25]. In our patient population, the group with high GRACE risk score is older (average age 74.7 ± 8.5 years). In our study a significant negative correlation was found between PNI and age. In addition, LVEF determined by echocardiography has been reported to be a strong predictor of mortality in NSTEMI patients, although it is not included in GRACE risk scoring and similar early risk classification algorithms [26]. Previous studies have found an independent association with PNI-based nutritional status, both short and long-term cardiovascular mortality in patients with acute heart failure [13]. In our study LVEF was $< 50\%$ in 36.3% of patients

and LVEF was significantly lower in the group with high GRACE risk score compared to other risk groups. In our study, a significant correlation was found between PNI and EF. In addition, various biomarkers play a role in defining the severity of malnutrition. It has been reported that values such as SA, BMI, hemoglobin and total cholesterol may be lower in patients with malnutrition [27]. In our study, a positive correlation was found between PNI and hemoglobin, BMI and total cholesterol.

PNI provides information on both nutritional and immunological status, as PNI is calculated based on the two-component SA level and the total number of lymphocytes in peripheral blood. Various mechanisms may be responsible for low PNI associated with mortality. First, increased inflammatory activity in the NSTEMI-ACS may be responsible for a decrease in SA level. SA has many important functions in the body, such as regulation of vascular oncotic pressure, regulation of various metabolic functions, antioxidant activity [28], and the reduction in SA level is often used as an indicator of nutritional status in clinical practice. It has been reported that decreased SA is associated with an increased risk of cardiovascular mortality and all-cause mortality [29]. Another may be associated with a low number of lymphocytes. Lymphocytopenia is a finding that can be seen secondary to increased corticosteroid levels as a result of increased stress response in acute coronary events [30]. In previous studies, lymphocytopenia was independently associated with the occurrence of complications and death after acute MI [31].

One of the features of this study is that PNI is lower than reported in other studies. As noted above, malnutrition affects several factors, and NSTEMI-ACS patients often have more comorbidities than STEMI patients. For example, Chen et al found in patients hospitalized for STEMI the PNI score <45 was significantly associated with the clinical outcome in STEMI [15]. In our study the mean PNI was 37.4 and the prognostic value of PNI was confirmed in this study, but PNI values were much lower than in other studies. In our study, unlike the study done by Chen et al, the patients are older, have higher rates of arterial hypertension and diabetes mellitus, and also have a lower ejection fraction, all these factors may have caused a lower detection of PNI in our patient groups.

Study limitations

This study has several limitations. This is a single-center and retrospective study and the patient population is relatively small. There is no patient data after patients are discharged from the hospital, and therefore long-term mortality rates are unknown. Besides, when calculating PNI, basal albumin levels, and basal lymphocyte counts were used, and calculations were not made by serial measurements of PNI components.

Conclusions

The GRACE risk score is routinely used for stratification of patients with ACS. PNI evaluation for the risk classification of patients with NSTEMI-ACS may be beneficial and contribute to the GRACE risk score during the hospitalization period. Our study showed that PNI may provide additional prognostic value in patients with NSTEMI-ACS. In addition, this study showed that decreased PNI resulted as a predictor of in-hospital mortality independent of GRACE risk score. This result suggests that the risk of malnutrition assessed by PNI in these patients can be used as an easy, simple and inexpensive method without spending too much time. We think that these important findings of our analysis can guide clinical practical applications in order to guide the treatment. Future studies are needed to clarify whether correction of nutritional status in patients with NSTEMI-ACS will improve prognosis and to investigate whether PNI provides additional prognostic contribution to the GRACE risk score.

Abbreviations

PNI: Prognostic nutritional index. ACS: Acute coronary syndrome. MI: Myocardial infarction. NSTEMI-ACS: Non-ST segment elevated acute coronary syndrome. NSTEMI: Non-ST segment elevated myocardial infarction. STEMI: ST-segment elevated myocardial infarction. CAD: Coronary artery disease. GRACE: The Global Registry of Acute Coronary Events. EF: Ejection fraction. SA: Serum albumin. ECG: Electrocardiography. BMI: Body mass index

No conflict of interest is reported.

The article was received on 06/07/2020

REFERENCES

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1366-74. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02336-7
2. Authors/Task Force Members, Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28(13):1598-660. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm161
3. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation

- of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
4. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875–910. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0
5. Granger CB. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(19):2345–53. DOI: 10.1001/archinte.163.19.2345
6. Lim SL, Ong KCB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clinical Nutrition*. 2012;31(3):345–50. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.001
7. van Wissen J, van Stijn MFM, Doodeman HJ, Houdijk APJ. Mini nutritional assessment and mortality after hip fracture surgery in the elderly. *The Journal of nutrition, health & aging*. 2016;20(9):964–8. DOI: 10.1007/s12603-015-0630-9
8. Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR, Gramlich L et al. Malnutrition at Hospital Admission – Contributors and Effect on Length of Stay: A Prospective Cohort Study From the Canadian Malnutrition Task Force. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40(4):487–97. DOI: 10.1177/0148607114567902
9. Sargento L, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. The Importance of Assessing Nutritional Status in Elderly Patients with Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11:220–226. DOI: 10.1007/s11897-014-0189-5
10. Basta G, Chatzianagnostou K, Paradossi U, Botto N, Del Turco S, Taddei A et al. The prognostic impact of objective nutritional indices in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:987–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.039
11. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Jun S, Endo H, Doi S et al. Relationship between the prognostic nutritional index and long-term clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Journal of Cardiology*. 2018;72(2):155–61. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.01.012
12. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y et al. The prognostic impact of malnutrition in patients with severely decompensated acute heart failure, as assessed using the Prognostic Nutritional Index (PNI) and Controlling Nutritional Status (CONUT) score. *Heart and Vessels*. 2018;33(2):134–44. DOI: 10.1007/s00380-017-1034-z
13. Kos FT, Hoczade C, Kos M, Uncu D, Karakas E, Dogan M et al. Assessment of Prognostic Value of ‘Neutrophil to Lymphocyte Ratio’ and ‘Prognostic Nutritional Index’ as a Systemic Inflammatory Marker in Non-small Cell Lung Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(9):3997–4002. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.9.3997
14. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001–5. PMID: 6438478
15. Chen Q-J, Qu H-J, Li D-Z, Li X-M, Zhu J-J, Xiang Y et al. Prognostic nutritional index predicts clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3285. DOI: 10.1038/s41598-017-03364-x
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Global Heart*. 2012;7(4):275–95. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.08.001
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
18. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG et al. Association Between Hospital Process Performance and Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2006;295(16):1912–20. DOI: 10.1001/jama.295.16.1912
19. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European Heart Journal*. 2005;26(1):18–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi002
20. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP et al. Coronary Arteriographic Findings Soon after Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(7):417–23. DOI: 10.1056/NEJM198608143150703
21. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1072–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm004
22. Keskin M, Hayıroğlu Mİ, Keskin T, Kaya A, Tatlısu MA, Altay S et al. A novel and useful predictive indicator of prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction, the prognostic nutritional index. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(5):438–46. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.01.005
23. Yoo SH, Kook HY, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH. Influence of undernutrition at admission on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology*. 2017;69(3):555–60. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.05.009
24. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(2):101–8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.012
25. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2549–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182615
26. Siddiqui AJ, Holzmann MJ. Association between reduced left ventricular ejection fraction following non-ST-segment elevation myocardial infarction and long-term mortality in patients of advanced age. *International Journal of Cardiology*. 2019;296:15–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.019
27. Zhang Z, Pereira S, Luo M, Matheson E. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):829. DOI: 10.3390/nu9080829
28. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211–9. DOI: 10.1002/hep.20720
29. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas*. 2015;81(1):17–27. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.009
30. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in Vivo Hydrocortisone on Some Human Blood Lymphocyte Subpopulations.: I. Effect on Natural Killer Cell Activity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1981;13(6):573–9. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00171.x
31. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009

Alper Karakuş¹, Berat Uğuz²

¹ Department of Cardiology, Besni State Hospital, Adıyaman, Turkey

² Department of Cardiology, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey

AN EARLY ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTION FOR FUNCTIONAL MYOCARDIAL RECOVERY AFTER ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

<i>Goals</i>	Discrimination of the time course of functional recovery in early period following ST elevation myocardial infarction (STEMI) has prognostic importance. This study aims to establish the ability of the combined systolic-diastolic index ($E/(Ea \times Sa)$), for differentiating recoverable myocardium or persistent non-viability in subjects with STEMI.
<i>Material and methods</i>	77 patients with first acute STEMI were enrolled to the study. Serial transthoracic echocardiography (TTE) examinations were performed at the time of the admission (immediately after reperfusion), hospital discharge (5 ± 1 days) and control examination (30 ± 2 days). To assess the association between $E/(Ea \times Sa)$ index and myocardial recovery, two categories (Transient stunning and persistent non-viability) were defined on basis of improvement of left ventricle ejection fraction (LV EF) (Improvement was defined as an increase more than 10% in LV EF at day 30 compared to baseline).
<i>Results</i>	55 patients (71.4%) had improvement of LV EF and 24 patients (28.6%) had no recovery of systolic function (30 days LV EF 48.78 ± 6.1 vs. $39.31 \pm 8.1\%$, $p=0.01$). The $E/(Ea \times Sa)$ index were significantly higher in the “non-viability” than in stunning group on predischage and 1 month (1.61 ± 0.64 vs 1.25 ± 0.43 , $p=0.01$ and 1.33 ± 0.25 vs 1.14 ± 0.21 , $p=0.01$, respectively). The change in the $E/(Ea \times Sa)$ index in early period (within 5 ± 1 days) was higher in the stunning group (26%) compared to non-viability group (15%) ($p=0.033$). $E/(Ea \times Sa)$ index was found to be a significant predictor of myocardial recovery in multivariable logistic regression (OR 0.91, 95% CI 0.83–0.98, $p=0.001$). Roc curve showed that the cutoff value of $E/(Ea \times Sa)$ index is 1.29 with 73% of sensitivity and 61% of specificity (AUC: 0.71, $p=0.01$, CI: 0.54–0.89).
<i>Conclusions</i>	Our findings suggest that $E/(Ea \times Sa)$ index is a strong predictor of functional recovery; the odds of recovery decreases as $E/(Ea \times Sa)$ index value increases.
<i>Keywords</i>	Diastolic dysfunction; Echocardiography; Functional recovery; Myocardial stunning; Non-viability; ST elevation myocardial infarction
<i>For citation</i>	Alper Karakuş, Berat Uğuz. An early echocardiographic prediction for functional myocardial recovery after ST elevation myocardial infarction. Kardiologiya. 2021;61(1):66–71. [Russian: Айлеп Каракуш, Берат Угузе. Раннее эхокардиографическое прогнозирование функционального восстановления миокарда после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2021;61(1):66–71].
<i>Corresponding author</i>	Alper Karakus. E-mail: alpkarakus06@gmail.com

Introduction

ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) is the foremost cause of cardiovascular mortality and morbidity [1]. Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is the standard mechanical re-vascularization technique for patients with STEMI and aims to limit myocardial necrosis. Even if after a successful PPCI, re-perfused myocardium by the infarct-related coronary artery may remain akinetic due to transient myocardial stunning or persistent non-viability [2].

Stunning is a delayed response in myocardial recovery [3]. But the persistent non-viability is associated with adverse clinical outcomes and poor contractile function [4]. Over and above, patients who will not have a functional recovery will also be patients who are more likely to develop heart failure. So, predicting myocardium with potential for improvement in contractility and myocardium with irreversible dam-

age can be useful to detect this group of patients at the early period of STEMI following PPCI.

The striking point, the initial studies limited the notion of myocardial stunning to systolic dysfunction. But the current studies support the presence of diastolic dysfunction (evidenced both by regional diastolic index [impaired left ventricular (LV) untwisting rate] and global diastolic index (increased E/e' ratio)) [5, 6].

A wide range of diagnostic techniques (Including dobutamine stress echocardiography, positron emulsion tomography scanning, radionuclide myocardial perfusion imaging, and cardiovascular magnetic resonance imaging) can determine the presence or absence of metabolic activity in that dysfunctional myocardial segment. However, these modalities are relatively costly and limited in availability.

The combined systolic-diastolic index, which is calculated as $E/(Ea \times Sa)$, is a reliable estimate parameter of increased LV

filling pressure and decreased systolic functions, particularly in patients with regional wall motion abnormalities (E is the early diastolic mitral velocity, Ea is the early diastolic mitral annular velocity, and Sa is the systolic mitral annular velocity) [7–11].

We believe that myocardial recovery may be reflected to improvement of diastolic filling and systolic functions at early days after PPCI. So, in the present study we tested the ability of this combined systolic-diastolic index for differentiating recoverable myocardium or persistent non-viability.

Methods

Study Protocol and Population

The study was conducted in Bursa City Hospital (Turkey) between July 2020 and August 2020 and collaborated with Adıyaman Besni State Hospital (Turkey) for study design and data analysis. Eighty-nine patients with acute STEMI were enrolled to this cross-sectional study. Ethics Committee approved the study protocol (Registration number: 2020–5/4) and subjects who met study criteria consented informed.

The study inclusion criteria

- First acute STEMI based on the 2018 European Society of Cardiology (ESC) guideline on Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Guidelines [12].
- The onset of symptoms <12 hours.

The study exclusion criteria

- Patients with unsuccessful reperfusion (Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) score < III).
- Any complication during PPCI or requiring re-PCI during follow-up.
- Presence of pathological q/Q wave in admission electrocardiogram.
- History of previous coronary intervention.
- Use of loop diuretics during follow-up.
- Presence of previous MI, heart failure, cardiomyopathy, dysrhythmia (included atrial fibrillation) or any valvulopathy, which is more than mild.

Angiographic Procedure

The femoral or radial approach was used for coronary angiography and PPCI. The patients who needed thrombus aspiration or glycoprotein IIb-IIIa inhibitors infusion excluded from study. All patients received drug-eluting stents. TIMI III flow was achieved in all patients. All patients received medical treatment, including acetylsalicylic acid, P2Y12 inhibitor, beta-blockers, statins, aldosterone antagonists as appropriate, and angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptors blockers according to 2017 ESC guideline on Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation (Management) Guidelines [13].

Echocardiographic Evaluation

Serial transthoracic echocardiography (TTE) examinations were performed by using GE Vivid S60 system with 2.5 MHz transducer (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

- The admission TTE was done immediately after reperfusion (with seen more than 50% resolution in ST segment elevation on ECG in 1 hour after PPCI).
- The second TTE was done at the time of hospital discharge (5 ± 1 days).
- The Third TTE was done at the time of the control examination (30 ± 2 days).

The LV ejection fraction (EF) was calculated by modified Simpson (biplane) method. LV myocardial recovery was defined as an increase more than 10% in LV EF between after PPCI and day 30.

Peak early (E) and late (A) mitral entry velocities were recorded from the apical four-chamber view by pulsed-wave Doppler with the 5-mm sample volume. Tissue Doppler imaging recordings, Sa, Ea, and Aa values were recorded from the medial and lateral annulus in an apical four-chamber view and taken average of at least 3 cardiac cycles. $E/(Ea \times Sa)$ index value was calculated and presented as the arithmetic mean of the lateral and medial Ea and Sa velocities.

Statistical Analysis

The normality was analyzed by The Kolmogorov–Smirnov test. According to the normality pattern, continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation, or median and interquartile range. Student's T test was used when the assumption of normal distribution was met, and Mann–Whitney U test was used when normal distribution was not obtained. Categorical variables were compared by using the Chi-square test and the results were presented as percentages. One-way repeated ANOVA was used in terms of echocardiographic parameters for each group. Additionally, post-hoc test was applied to determine the groups that are significant. To assess the association between $E/(Ea \times Sa)$ index and myocardial recovery, two categories were defined according to whether there was a 10% improvement in EF. The effects of NT pro-BNP, creatinine, $E/(Ea \times Sa)$ index, high sensitive C reactive protein (Hs-CRP), door to balloon time, and age on myocardial recovery were determined with logistic regression analysis. The significant P-value was <0.05. SPSS 26.0 Statistical Package Software was used to perform all data analyses.

Results

Eighty-nine patients were evaluated for the study. Twelve patients with STEMI were excluded from initial study population (One patient dead, 5 patient had history of previous MI, 3 patients had history of previous PCI, 1 patient had missing data, 2 patients were not reached for follow up). The data of the remaining 77 patients were analyzed.

Table 1. Baseline characteristics and laboratory findings of the study patients

Variables	Patients with myocardial stunning (Group 1, n=55, 71.4%)	Patients with non viability (Group 2, n=22, 28.6%)	p value
Age (years)	56.8±9.5	60±13.1	0.24
Sex (n, %) females	10 (18.1)	5 (22.7)	0.53
Hypertension, n (%)	21 (38.1)	7 (31.8)	0.66
Dyslipidemia, n (%)	5 (9)	3 (13.6)	0.57
DM, n (%)	20 (36.3)	5 (22.7)	0.22
Smoker, n (%)	27 (49)	13 (59.1)	0.47
Body mass index (kg/m ²)	23.9±2.4	24.7±3.5	0.88
Glucose (mg/dl)	174±43	153±44	0.10
Creatinine (mg/dl)			
Admission	0.83±0.2	0.98±0.3	0.034
Control	0.93±0.2	1.08±0.3	0.018
Triglyceride (mg/dl)	171±92	143±87	0.23
LDL (mg/dl)	118±36	126±33	0.36
HDL (mg/dl)	37.9±18	37.2±8	0.87
TSH (μIU/mL)	1.73±1.3	1.89±1.3	0.64
Na (mmol/L)	137±3.6	138±3	0.37
K (mmol/L)	4.1±0.4	4.0±0.5	0.49
AST (U/L)	27±11	31±6	0.62
ALT (U/L)	24±7	26±9	0.42
Hs-CRP (nmol/L)			
Admission	7.7±1.9	7.1±1.6	0.75
Control	3.45±0.9	5.2±0.6	0.15
NTproBNP (μmol/L)			
Admission	677±95	678±67	0.99
Control	610±87	2235±564	0.026
Leukocyte (10 ⁹ /L)	10.9±2.5	11.6±3.8	0.37
Hemoglobin (g/dl)	13.6±1.7	12.9±1.6	0.51
Platelet (10 ⁹ /L)	276±77	259±72	0.38

DM: Diabetes mellitus, LDL: Light density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TSH: Thyroid-stimulating hormone, Na: Sodium, K: Potassium, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, HsCRP: High sensitive C reactive protein, Admission: 1 hour after primary percutaneous intervention, Control: 30±2 days after admission.

Table 2. The angiographic characteristics of study groups

Variables	Patients with myocardial stunning (Group 1, N=55, 71.4%)	Patients with Non viability (Group 2, N=22, 28.6%)	p value
Stent length (mm)	28.5±11.8	27.1±9.9	0.63
Stent diameter (mm)	2.93±0.3	2.82±0.2	0.13
MI territory			
Anterior MI, n (%)	23 (41.8)	9 (41)	0.12
Non-anterior MI, n (%)	32 (58.2)	13 (59)	0.94
Door-to-balloon time (min)	38.5±17	41.5±16	0.86
IRA			
LAD, n (%)	23 (41.8)	9 (41)	0.12
Non-LAD, n (%)	32 (58.2)	13 (59)	0.94

MI: Myocardial Infarction, IRA: Infarct related artery, LAD: Left anterior descending, Min: Minute.

Study patients were categorized into two groups according to LV EF improvement compared to EF, which detected at first or second TTE examination at 1-month follow up. Patients with improvement in EF >10% during follow-up compared to the basal echocardiographic study who considered to have stunning (Group I or transient stunning group) were 55 (71.4%) while the other patients without improvement of EF were 22 (28.6%) (Group II or permanent non-viability group).

Baseline and Follow-Up Characteristics

Baseline demographic and clinical characteristics of study populations are presented in table 1. In brief, there was no found significant difference between both groups regarding the risk factors of coronary artery disease (including diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and smoking). Creatinine level was significantly higher in non-viability group than stunning group at baseline (0.98±0.3 vs 0.83±0.2 mg/dl, p=0.034) and at 1 month (1.08±0.3 vs 0.93±0.2 mg/dl, p=0.018). NT pro-BNP was significantly higher in non-viability group compared to stunning group at follow up.

Angiographic Characteristics

No significant difference was observed between the groups regarding stent length and diameter, myocardial infarction territory and door to balloon time. The angiographic features were summarized in table 2.

Echocardiographic Characteristics

Regarding the baseline echocardiographic characteristics, peak E (Admission), E/A ratio (Admission), and E/Ea ratio (Admission and 1 month) were significantly higher in the non-viability group. The results are shown in table 3.

The Combined Systolic-Diastolic Index

The E/(Ea×Sa) index value in both groups is presented in table 3. The E/(Ea×Sa) index (Predischage and 1-month values) were significantly higher in the non-viability than in stunning group. On the other hand, in the stunning group, the index before discharge from the hospital decreased by 26% compared to the early period index after PPCI (Admission), while this decrease was observed by 15% in the non-viability group. The percentage of change of E/(Ea×Sa) index at hospitalization period (5±1 days) was compared between both groups and found statistically significant (p=0.033).

Identification of the Predictors for Myocardial Recovery

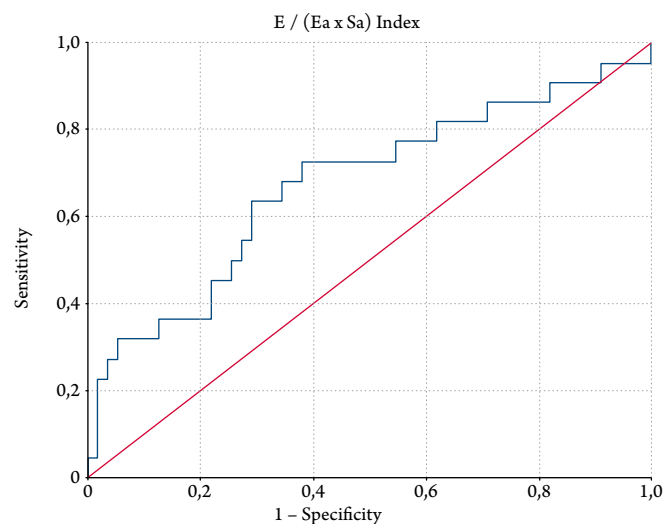
Multivariable logistic regression analysis to assess factors predictive of myocardial recovery included NT-proBNP, creatinine, baseline E/(Ea×Sa) index, Hs-CRP, door to balloon

Table 3. Comparison of echocardiographic parameters of the study patients

Variables	Patients with myocardial stunning (Group 1, n=55, 71.4%)	Patients with non viability (Group 2, n=22, 28.6%)	p* value
LV EF (%)			
Admission	44.50±6.6	43.1±0.4	0.45
Predischarge	44.58±6.8	42.95±9.3	0.40
Control	48.78±6.1	39.31±8.1	0.01
p** value	0.02 ^{a,b}	0.03 ^a	-
Mitral E velocity#			
Admission	72.39±21.32	85.86±13.76	0.01
Predischarge	87.58±17.84	90.14±18.55	0.33
Control	76.30±16.38	80.04±11.83	0.27
p** value	0.01 ^{b,c}	0.02 ^b	-
Mitral A velocity#			
Admission	82.80±15.62	84.54±21.66	0.69
Predischarge	83.53±16.50	80.86±20.70	0.55
Control	82.60±16.41	82.36±20.33	0.95
p** value	0.75	0.30	-
Mitral E/A			
Admission	0.90±0.35	1.07±0.27	0.04
Predischarge	1.03±0.37	1.08±0.35	0.56
Control	0.97±0.34	1.04±0.41	0.43
p** value	0.04 ^c	0.28	-
Mitral E ^a velocity#			
Admission	9.20±2.1	9.07±1.5	0.79
Predischarge	9.76±2.3	9.76±2.3	0.31
Control	10.7±1.9	10.7±1.9	0.64
p** value	0.01 ^{a,b}	0.02 ^{a,b}	-
Mitral A ^a velocity#			
Admission	11.1±1.7	11.5±2.1	0.34
Predischarge	11.5±2.1	10.6±2.1	0.11
Control	12.0±1.7	11.5±2.1	0.24
p** value	0.13	0.29	-
Mitral S ^a velocity#			
Admission	10.2±1.8	10.5±2.1	0.48
Predischarge	10.4±2.0	10.2±2.2	0.72
Control	10.9±1.7	11.0±1.9	0.98
p** value	0.04 ^a	0.03 ^b	-
LV E/Ea			
Admission	7.9±1.8	9.8±2.6	0.01
Predischarge	8.8±1.7	9.2±2.3	0.46
Control	8.1±1.8	9.1±2.5	0.04
p** value	0.03 ^{b,c}	0.10	-
E/(Ea×Sa) index			
Admission	1.83±0.63	2.02±0.92	0.30
Predischarge	1.25±0.43	1.61±0.64	0.01
Control	1.14±0.21	1.33±0.25	0.01
p** value	0.01 ^{a,c}	0.01 ^{a,c}	-

LV; Left ventricle, EF; ejection fraction, Admission: 1 hour after primary percutaneous intervention, Predischarge: 5±1 days after admission. Control: 30±2 days after admission. #; (cm/s), *, p values; Independent Samples-T Test, **, p values; repeated measures ANOVA. a: p<0.05: Admission vs. Control; b: p<0.05: Predischarge vs. Control; c: p<0.05: Admission vs. Predischarge.

Figure 1. Roc curve showed that the cutoff value of E/(Ea×Sa) index is 1.29 with 73% of sensitivity and 61% of specificity



AUC: 0.71, p=0.01, CI: 0.54-0.89

time, and age showed that E/(Ea × Sa) index was the only predictive factor for myocardial recovery (OR: 0.91, 95% CI (0.83–0.98), P=0.001) (tab. 4). Roc curve showed that the cutoff value of E/(Ea × Sa) index is 1.29 with 73% of sensitivity and 61% of specificity (AUC: 0.71, p=0.01, CI: 0.54–0.89) (fig. 1).

Discussion

Our findings suggest that persistent LV dysfunction and transient myocardial stunning can be distinguished in the early period after STEMI. Furthermore, E/(Ea×Sa) index value to be a strong predictor of functional recovery; the odds of full recovery decreases as E/(Ea×Sa) index value increases.

Myocardial stunning is typically defined as transient myocardial dysfunction in areas of restored coronary perfusion after STEMI [3]. Acute occlusion of a coronary artery rapidly impairs contractile function and may result in myocardial necrosis depending on the occlusion duration [14–16]. Previous research demonstrated the diastolic dysfunction of LV during myocardial stunning.

Table 4. Identification of the predictors for myocardial recovery with multiple regression analysis

Variables	OR (CI, 95%)	p value
Age	1.03 (0.99–1.08)	0.08
E/(Ea x Sa) index	0.91 (0.83–0.98)	0.001
Creatinine	1.14 (1.06–1.23)	0.32
NT-proBNP	1.01 (0.94–1.07)	0.70
Hs-CRP	1.11 (0.97–1.19)	0.09
Door to balloon time	1.05 (0.97–1.11)	0.65

Hs-CRP: High sensitive C reactive protein, NT-proBNP: N-terminal pro-b-type natriuretic peptide.

Besides, Mornos C. et al. demonstrated that $E/(Ea \times Sa)$ index is useful and reliable parameter to assess the LV filling pressure, particularly in patients with regional wall motion abnormalities [7]. And also, it is more logical to evaluate diastolic (relaxation) and systolic (contraction) functions together as part of the ongoing cycle. So, in this present study, we assessed the early predictive value of $E/(Ea \times Sa)$ index for improvements in LV functions after STEMI.

The substantial recovery of systolic function that occurred within 30 days after MI was the endpoint of our study; 71.4% of patients had improvement of LV EF and 28.6% had no recovery of systolic function (48.78 ± 6.1 vs. $39.31 \pm 8.1\%$, $p=0.01$). And, there was no statistically significant difference in term of LV EF in both groups before discharge from the hospital (44.58 ± 6.8 vs. $42.95 \pm 9.3\%$, $p=0.40$). This extent of systolic recovery in our study population appears to be consistent with that reported in most previous studies [17, 18].

Patients who did not have myocardial recovery had significantly higher $E/(Ea \times Sa)$ index value pattern during entire follow up compared to patients who had improvement of LV EF. The one of the most striking findings of our study is that there was, on average, decrease of 26% in the $E/(Ea \times Sa)$ index value compared to the initial TTE measurement in transient stunning group (within 5 days). This dramatic change was seen, on average, of 15% in non-viability group. Likewise, we did observe that $E/(Ea \times Sa)$ index was higher level in non-viability group (1.33 ± 0.25 vs. 1.14 ± 0.21 , $p=0.01$), similar to the predischarge measures. The literature suggests that most systolic myocardial recovery occurs within the first 2 weeks after MI, but the available data do not allow further discrimination of the time course of recovery [19–21]. So, our findings may have important implications about the prognostic value of clinical assessment of LV function early in the course of STEMI.

At 1 month, we found that patients in the stunning group had a significantly better LV diastolic function, reflecting in a lower ratio of E/Ea . We found that other conventional echocardiographic measurements including mitral E velocity, mitral E/A ratio had shown differences between groups. But they were less linked to improvement in ventricular function. Our analysis demonstrated that the diagnostic accuracy of the $E/(Ea \times Sa)$ index in predicting functional myocardial recovery after PPCI is more sensitive and specific than that of traditional diastolic parameters including E/Ea ratio and Sa wave (the $E/(Ea \times Sa)$ index = 73% of sensitivity and 61% of specificity (AUC: 0.71, $p=0.01$, CI: 0.54–0.89), the E/Ea ratio = 64% of sensitivity and 41% of specificity (AUC=0.67, $p=0.03$, CI: 0.61–0.74), Sa wave = 53% of sensitivity and 56% of specificity (AUC=0.65, $p=0.03$,

CI: 0.57–0.73)). Similar results were demonstrated by Lam W. which evaluating LV suction functions in the dobutamine stress echocardiography-based study [5]. In contrast, Faustino M. et al. reported that E/Ea ratio was an independent predictor of myocardial recovery in patients with MI [6]. Consequently, our findings suggest that the severity of the $E/(Ea \times Sa)$ index and its ratio of change in early period was superior to other echocardiographic parameters in predicting recovery of LV function at 1 month after STEMI and PPCI. The patient with lower decrease of initial $E/(Ea \times Sa)$ index (within 5 days) and the patients with predischarge $E/(Ea \times Sa)$ index >1.29 presented with poor functional recovery after 1 month following STEMI.

Additionally, we did not find differences in the initial examination of any inflammatory response (increased white blood cell counts and high level of Hs-CRP and plasma glucose) related to functional recovery in both groups. It is not surprising that control NT-proBNP level compared to admission was higher in non-viability group. The increased NT-proBNP may play a role in why improvement of EF was lesser in this group. Likewise, creatinine level was higher in non-viability group than transient stunning group. But it may be arguable that creatinine level at admission was also significantly higher in this group. Nevertheless, creatinine levels were not found to be associated with $E/(Ea \times Sa)$ index and improvement of LV EF. So, we believe that these data did not reflect any selection bias against functional recovery.

This study has some strengths and limitations that are worth noting. One of strengths is that contrary to other imaging modalities, no contrast agent or inotropic agent was used. Another one is that predicting functional recovery occurs relatively early. And also, we believe that our results can be used for the risk stratification of the patient following STEMI and PPCI. First limitation, the all differences between stunning and non-viability groups were assessed by echocardiography and were limited by 30 days. Thus, no other imaging modality was used to reveal the ultimate extent of functional recovery. Second, PPCI based successful reperfusion therapy was mandated by the study protocol. Therefore, the data can only be interpreted for this patient group. Third, the power of study is under limitation of relatively small sample size. On the other hand, our results could be pioneer for larger studies.

In conclusion, our findings suggest that the combined systolic-diastolic ($[E/(Ea \times Sa)]$) index, is related to recovery of ventricular function after STEMI and could be a more important predictor of functional recovery than other early echocardiographic measures. And, using this index in early period for prognostic assessment may be the ideal.

Informed consent

The study protocol was approved with registration number of 2020–5/4 by the Bursa City Hospital ethics committee.

Acknowledgement

We would like to thank Prof.Dr. Mustafa KILIÇKAP (Ankara University, School of Medicine, Cardiol-

ogy Department, Ankara, Turkey) for supervision, Assoc. Prof.Dr. Emrah CİNKARA (Gaziantep University, Turkey) for language control and Dr. Nurbanu BURSA (Hacettepe University, Turkey) for support.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 28/11/2020

REFERENCES

- Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):39. DOI: 10.1038/s41572-019-0090-3
- Guaricci AI, Bulzis G, Pontone G, Scicchitano P, Carbonara R, Rabbat M et al. Current interpretation of myocardial stunning. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018;28(4):263–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.11.005
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146–9. DOI: 10.1161/01.CIR.66.6.1146
- Yap J, Lim FY, Gao F, Wang SZ, Low SCS, Le TT et al. Effect of Myocardial Viability Assessed by Cardiac Magnetic Resonance on Survival in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction. *Circulation Reports*. 2020;2(6):306–13. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-0126
- Lam W, Leano R, Haluska B, Marwick TH. Effects of myocardial ischaemia on left ventricular untwist and filling pressure. *Heart*. 2011;97(9):757–61. DOI: 10.1136/hrt.2010.201699
- Faustino M, Baptista SB, Freitas A, Monteiro C, Leal P, Nédio M et al. The Index of Microcirculatory Resistance as a Predictor of Echocardiographic Left Ventricular Performance Recovery in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Successful Primary Angioplasty. *Journal of Interventional Cardiology*. 2016;29(2):137–45. DOI: 10.1111/joic.12278
- Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L et al. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *International Journal of Cardiology*. 2009;136(2):120–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.029
- Mornoş C, Petrescu L, Ionac A, Cozma D. The prognostic value of a new tissue Doppler parameter in patients with heart failure. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(1):47–55. DOI: 10.1007/s10554-013-0294-7
- Ari H, Ari S, Sarigül OY, Coşar S, Doğanay K, Emlek N et al. A Novel Index Combining Diastolic and Systolic Tissue Doppler Parameters for Prediction of Atrial Fibrillation Recurrence. *Echocardiography*. 2016;33(7):1009–15. DOI: 10.1111/echo.13212
- Camci S, Ari S, Karakus A, Ari H, Taner T. The predictive value of the combined systolic-diastolic index for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Echocardiography*. 2020;37(8):1177–83. DOI: 10.1111/echo.14806
- Ari S, Ari H, Tütüncü A, Çamci S, Vatansever Ağca F, Melek M. A novel index combining diastolic and systolic tissue Doppler parameters for predicting cardiac resynchronization therapy response. *Echocardiography*. 2020;37(8):1184–91. DOI: 10.1111/echo.14797
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Tatli E, Aktöz M, Altun A. A Patient With Unstable Angina and Without Abnormal Electrocardiographic Findings and Total Occlusion of the Left Anterior Descending Coronary Artery. *Trakya Universitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;27(1):83–5. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/288813603_A_Patient_With_Unstable_Angina_and_Without_Abnormal_Electrocardiographic_Findings_and_Total_Occlusion_of_the_Left_Anterior_Descending_Coronary_Artery]
- Cokkinos DV. Myocardial Stunning. [P. 171-184. DOI: 10.1007/978-3-319-98186-4_9]. In: *Myocardial Preservation*. [ISBN: 978-3-319-98186-7] Cokkinos DV, editor -Cham: Springer International Publishing;2019.
- Neri M, Riezzo I, Pascale N, Pomara C, Turillazzi E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:7018393. DOI: 10.1155/2017/7018393
- Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau J-L, Mena-pace F et al. Recovery of Ventricular Function after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Study. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(6):451–8. DOI: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00009
- Rifqi S, Sungkar S, Sobirin MA, Uddin I, Furuse Y, Nugroho MA et al. Early recovery of left ventricular function after revascularization of coronary artery disease detected by myocardial strain. *Biomedical Research*. 2017;28(4):1487–92. [Av. at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Early-recovery-of-left-ventricular-function-after-Rifqi-Sungkar/77556515261b781086c9c8240a89d2746e946ff5>]
- Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(8):71. DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4
- Lesizza P, Prosdocimo G, Martinelli V, Sinagra G, Zacchigna S, Giacca M. Single-Dose Intracardiac Injection of Pro-Regenerative MicroRNAs Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2017;120(8):1298–304. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309589
- Daubert MA, White JA, Al-Khalidi HR, Velazquez EJ, Rao SV, Crowley AL et al. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. *American Heart Journal*. 2020;223:87–97. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.02.017

Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПЕРИКАРДИТ – НОВОЕ ОРФАННОЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ? РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ИДИОПАТИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПЕРИКАРДИТА И ПЛАН РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРА ИЛ-1 (RPH-104)

Цель	Анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита (ИРП) в структуре заболеваний перикарда различного генеза по обращаемости в многопрофильный федеральный центр.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» за период с 1 января 2015 года по 1 января 2020 года с выпотом в полость перикарда различной этиологии.
Результаты	За обозначенный период выявлен 4 981 новый случай поражения перикарда различной этиологии, среди которых на постперикардиотомный синдром приходилось 4 360 всех случаев, а на долю перикардитов – 621 случай. ИРП выявлен в 34 случаях, что составило 5,4%. С учетом полученных данных расчетный показатель распространенности ИРП в Российской Федерации может составлять 1,1 случая на 100 тыс. населения.
Заключение	ИРП следует рассматривать, как новое аутовоспалительное заболевание, распространенность которого граничит с таковой при болезни Стилла взрослых и должна рассматриваться в концепции орфанных патологий. Современные знания о патогенезе и данные последних исследований демонстрируют высокую значимость блокады интерлейкина-1 в качестве ведущего механизма достижения ремиссии, что стало обоснованием к проведению рандомизированного клинического исследования на базе Центра.
Ключевые слова	Идиопатический рецидивирующий перикардит; эпидемиология; патогенез; орфанные заболевания; аутовоспалительные заболевания; инфламасома; интерлейкин-1; клиническое исследование; блокатор интерлейкина 1 бета
Для цитирования	Myachikova V. Yu, Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(1):72–77. [Russian: Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):72–77]
Автор для переписки	Мячикова Валентина Юрьевна. E-mail: myachikova_vyu@almazovcentre.ru

Введение

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой большую и неоднородную группу, в их основе лежит нарушение врожденного звена иммунной системы (ИС) [1]. Все АВЗ, независимо от нозологической принадлежности, характеризуются рядом общих проявлений: циклическим течением (рецидивирующими эпизодами обострения различной длительности, нередко провоцируемыми неспецифическими триггерами), склонностью к самолимитирующему течению, эпизодами фебрильной лихорадки, длительность которой зависит от нозологической принадлежности,

лабораторными признаками системной воспалительной реакции (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышением уровней острофазовых белков) [2]. В основе АВЗ лежит патология врожденного звена ИС, приводящая к рецидивирующему течению «стерильных», локальных или генерализованных воспалительных процессов, как правило, провоцируемых влиянием неспецифических факторов. Развитие ряда АВЗ связано с активацией инфламасомы. Инфламасома – внутриклеточная сборная органелла, представленная в клетках моноцитарного ряда, в состав которой входят инактивированные цитозольные белки, собирающиеся

в единый макромолекулярный комплекс в ответ на патологический стимул [3]. Основная функция инфламмасы – запуск воспалительной реакции в ответ на опосредованный рецепторами «сигнал тревоги», к которому относят 2 вида триггеров: патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMPs) и молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (DAMPs) [4].

Прорывом в лечении АВЗ было установление высокой клинической эффективности препаратов, блокирующих эффект интерлейкина-1 (IL-1). На данный момент в мире зарегистрирован целый ряд блокаторов IL-1 и его рецептора (анакинра [5, 6], канакинумаб [7, 8], рилонацепт [9]) для лечения ассоциированных с криопирином периодических синдромов, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа, синдрома гипериммуноглобулина D, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Стилла взрослых, системного ювенильного идиопатического артрита и васкулита Кавасаки [10–12]. Следует отметить, что перечень заболеваний неуклонно растет [13].

Высокая клиническая эффективность блокаторов IL-1 в лечении АВЗ, патогенетически связанных с активацией инфламмасы, привела к формированию представлений об интерлейкин-1 зависимых заболеваниях («IL-1 driven diseases») [14]. В частности, одним из авторов подобной концепции предлагается диагностическое *ex juvantibus* использование короткодействующих блокаторов IL-1 (анакинра) в качестве финального этапа верификации диагноза в сложных случаях [15].

Аутовоспалительные заболевания характеризуются низкими показателями заболеваемости и распространенности, и в связи с этим они входят в международные реестры орфанных заболеваний [16]. Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – не исключение. Данная патология внесена в реестр редких патологий в Европе *orpha.net* под кодом ORPHA: 251 307 в разделе системные и ревматические заболевания взрослых и детей [17]. Как известно, понятие орфанности определяется распространенностью нозологической формы в популяции. К орфанным заболеваниям относятся нозологические формы, встречаемость которых крайне мала [18]. В Европейском Союзе порогом для отнесения патологии к орфанной является распространенность менее 5 на 10 тыс. населения, тогда как Всемирная Организация Здравоохранения дает определение этому понятию как 6,5–10 на 10 тыс. населения. В США орфанным считается заболевание, поражающее не более 200 тыс. граждан страны.

В Российской Федерации на законодательном уровне для орфанных заболеваний регламентирована частота не более 10 на 10 тыс. населения. Определение дано в статье 44 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Данному критерию удовлетворяет множество патологий, тем не менее в перечень «редких нозологий» входит лишь малая

их часть. Выделение заболевания в группу орфанных связано с необходимостью учета пациентов как для обеспечения их дорогостоящей терапией, так и для поиска новых эффективных методов терапевтического воздействия. Этим целям служит Государственный регистр заболевания. Актуальность его создания резко повышается в условиях внедрения в практику высокоэффективных методов терапии.

Идиопатический рецидивирующий перикардит в настоящее время все чаще рассматривается с позиции редких аутовоспалительных заболеваний. Однако номенклатура заболевания, его место в международной классификации болезней и определение вслед за новой концепцией патогенеза изменений не претерпели.

Определение ИРП, которое предлагает Европейское общество кардиологов (ЕОК), тесно связано с понятием острого перикардита и строгой ассоциацией со светлым (бессимптомным) промежутком, длительность которого должна быть не менее 4 недель [19]. При таком подходе есть риск пропустить второе обострение заболевания в течение месяца, ошибочно отнеся его в структуру первого эпизода. Следует отметить, что в первом клиническом исследовании CORE-1 2005–2011 гг., в котором оценивалась эффективность колхицина в профилактике рецидивирующего перикардита, отбор больных проводился на основе данных клинико-инструментальных обследований, при этом не учитывалось время до возникновения обострения [20]. Появление временного промежутка, как обязательного критерия диагностики ИРП, впервые упомянуто в исследовании CORP-2 (2014 г.), где данные параметры использовались в качестве критериев отбора пациентов и светлый период был равен 6 неделям, что не подлежало изменению даже после более детального изучения патогенеза ИРП [21]. С учетом новых представлений о патогенезе ИРП и роли аутовоспаления в его развитии важна не длительность бессимптомного периода, а длительность обострения, что нашло отражение в критериях других аутовоспалительных заболеваний [19]. В соответствии с этим современное определение ИРП может звучать следующим образом: идиопатический рецидивирующий перикардит – редкое, спорадически возникающее аутовоспалительное заболевание, вовлекающее в патологический процесс серозные оболочки, преимущественно перикарда. Рассмотрение ИРП в спектре АВЗ позволяет не трактовать данную патологию, как осложнение острого перикардита, как считалось ранее некоторыми авторами [19]. Рецидивное течение – закономерная особенность хронического по своей патофизиологии аутовоспалительного процесса, что сближает ИРП с другими АВЗ, тесно связанными с активацией инфламмасы [22].

Говоря об эпидемиологии ИРП, необходимо указать, что 0,1% всех госпитализаций в связи с болью в грудной клетке приходится на различные варианты перикардитов. По данным ЕОК, рецидивы перикардита в течение 18 ме-

Таблица 1. Структура поражения перикарда у пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2015 г. по 1 января 2020 г. в «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Показатели	n
Общее число пациентов, n	4981
ПКТС (ранний, поздний, рецидивирующий), n	4360
Поражение перикарда различного генеза, n (%)	621 (100)
Гемоперикард, n (%)	113 (18,2)
Гидроперикард, n (%)	224 (36)
Ранний лучевой перикардит, n (%)	5 (0,8)
Констриктивный перикардит, n (%)	14 (2,3)
Метастатическое поражение перикарда и первичное злокачественное новообразование перикарда, n (%)	63 (10)
Доброкачественное образование перикарда, n (%)	30 (4,8)
Идиопатический рецидивирующий перикардит, n (%)	34 (5,4)
Перикардит на фоне ревматического заболевания, n (%)	112 (18)
Лекарственно-индуцированные поражения перикарда, n (%)	5 (0,8)
Хронический перикардит, n (%)	14 (2,3)
Специфический перикардит, n (%)	7 (1,1)

ПКТС – постперикардиотомный синдром.

сцев после первого эпизода возникают в 20–30% случаев. По данным итальянских исследователей, распространенность острого перикардита в странах Евросоюза составляет 27,7 на 100 тыс. населения [19]. Расчетное же число пациентов с ИРП в Европе не превышает 5,4–8,1 на 100 тыс. населения. Распространенность ИРП в российской популяции на сегодняшний день неизвестна. Ввиду отсутствия единой базы данных определить число пациентов с такой редкой нозологической формой не представляется возможным. Однако можно рассчитать предполагаемое число пациентов, используя уровень госпитализации на круглосуточные койки в течение года [23], процент госпитализации из-за болей в грудной клетке, приходящийся на перикардиты [19], и процент ИРП из общего числа перикардитов.

Нами проведено ретроспективное исследование с целью проанализировать все случаи экссудативного перикардита в структуре обращаемости в многопрофильный Федеральный центр для уточнения реальной частоты ИРП среди них.

Материал и методы

На единой информационной медицинской базе данных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» за период с 1 января 2015 года по 1 января 2020 года проанализированы все случаи госпитализации с выпотом в полость перикарда различной этиологии у пациентов, достигших возраста 18 лет. Больные, перенесшие трансплантацию сердца, были исключены из исследования. В зависимости от причины поражения перикарда пациенты были разделены на 13 групп. Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

Результаты

При ретроспективном анализе более 6000 историй болезни за указанный период выявлено 4981 новый случай поражения перикарда различной этиологии, среди которых на постперикардиотомный синдром (ПКТС) приходится 4360 всех случаев. На долю же перикардитов приходилось 621 случай. Структура различных по этиологии перикардитов представлена в таблице 1.

Обсуждение

На долю ИРП по результатам госпитализации в НМИЦ приходилось 5% поражения перикарда (n=34). Такая низкая встречаемость может быть обусловлена несколькими причинами:

1. Применением комплексного и мультидисциплинарного подхода с выявлением этиологического фактора перикардита, отличного от ИРП, который, как известно, является заболеванием-исключением.
2. Исключением из анализа пациентов с ПКТС после операций на открытом сердце, включая его рецидивные формы, поскольку в настоящее время считается, что вклад гуморального (приобретенного) иммунитета при этой нозологической форме играет ведущую роль. Другими словами, развитие ПКТС идет в основном по пути аутоиммунной реакции, в отличие от ИРП, где несостоятельность первичного звена иммунитета (аутовоспаления) рассматривается в качестве основного патогенетического механизма. Более того, причиной госпитализации служила необходимость выполнения кардиохирургического лечения, тогда как ранний или поздний ПКТС были следствием данного вмешательства, а не причиной.
3. Представлением о том, что развитие ИРП в соответствии с новой концепцией связано с аутовоспалением, при наличии которого практически все заболевания имеют черты орфанных.

Попробуем экстраполировать полученные данные на общую популяцию взрослого населения. По данным на 2016 год, число госпитализаций в России составило 29 351 395, а численность населения 146 544 710 человек. Тогда число пациентов с поражением перикарда расчетным методом составит 29 351. Используя данные, полученные при анализе госпитализаций всех случаев поражения перикарда, число пациентов с ИРП (5,4%) в России должно быть около 1585 человек. Таким образом, расчетная распространенность ИРП в Российской Федерации может составлять 1,1 случая на 100 тыс. населения. Бесспорно, этот расчетный показатель нельзя рассматривать как истинный, который можно получить только созданием всероссийского реестра. Тем не менее, эти данные могут служить ориентиром для дальнейшего изучения заболевания и определяют необходимость включения ИРП в группу орфанной патологии в Российской Федерации.

Диагноз ИРП требует проведения дифференциального поиска для исключения других известных причин перикардита из числа ревматологических патологий: диффузных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, группу воспалительных артропатий, а также других АВЗ. В первую очередь среди немонотонных АВЗ с учетом сходства симптомов (как клинических, так и лабораторных) исключения требует болезнь Стилла взрослых, характеризующаяся, как и ИРП, нейтрофильным лейкоцитозом, значительным повышением острофазовых показателей, в том числе ферритина [24]. Необходимо отметить, что существующие классификационные критерии ИРП и болезни Стилла взрослых часто не позволяют провести окончательный дифференциальный диагноз, если болезнь Стилла протекает с явлениями перикардита [25]. Среди монотонных АВЗ в первую очередь требуют исключения 3 заболевания, протекающие с клиникой рецидивирующего перикардита: средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией ФНО-альфа, периодический синдром, ассоциированный с дефицитом мевалонаткиназы. Исключить данные заболевания позволяет генетическое обследование. Отсутствие полноценно проведенного дифференциального поиска приведет к завышенным показателям встречаемости ИРП в общей популяции населения.

Лечение ИРП, подобно другим АВЗ, основывается на применении противовоспалительной терапии. В настоящее время широко применяется комбинация НПВП в сочетании с колхицином, что в ряде случаев дает хороший результат [19]. Однако данная стратегия имеет ряд ограничений: попытку отмены вышеуказанной терапии, согласно существующим рекомендациям, можно предпринимать только через 6 месяцев от начала терапии, что в большинстве случаев приводит к рецидиву заболевания и требует возобновления терапии. В свою очередь, длительная терапия НПВП ассоциирована с неминуемым ростом сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений [26]. Длительная терапия колхицином также связана с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что ограничивает прием данной группы лекарственных препаратов [27]. Нередко имеются и абсолютные противопоказания, связанные с нарушением функционального состояния почек. В 20–30% случаев выявляется резистентность к колхицину, что требует назначения длительной терапии глюкокортикостероидами в средних и высоких дозах с формированием стероид-зависимости и стероид-резистентности, ассоциированных с сердечно-сосудистыми осложнениями, инфекциями, остеопорозом, дисэлектролитными нарушениями, стероидным диабетом и развитием вторичного синдрома Кушинга [28].

Преодоление этих препятствий стало реальным благодаря внедрению в клиническую практику антицитокино-



Коронавир

(МНН: Фавипиравир)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200мг N50

Противовирусный препарат для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, который **борется** не с осложнениями от SARS-CoV-2, а непосредственно с **самим вирусом**^{1,3}

- Коронавир зарегистрирован в России для применения в амбулаторных условиях у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19³
- Лечение пациентов в амбулаторном режиме потенциально снизит нагрузку на коечный фонд специализированных стационаров²
- Упаковка Коронавира содержит 50 таблеток, что позволяет пациентам с массой тела свыше 75 кг провести курс лечения с использованием 2-х упаковок препарата⁴

Применение Коронавира на ранней стадии COVID-19 способствует сокращению сроков **элиминации вируса** и более быстрому **наступлению клинического улучшения**, чем в группе сравнения*²:

- При применении Коронавира **элиминация** вируса наступала на **3-й день** у 7 из 10 пациентов
- У амбулаторных пациентов **клиническое улучшение** наблюдалось на **8 дней раньше**, чем в группе сравнения*



Ответ на любой вопрос по препарату Коронавир можно получить по адресу: covid-19@rpharm.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРОНАВИР:

КОРОНАВИР (фавипиравир), 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Способ применения и дозы: Внутрь, за 30 минут до еды. Для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), рекомендуется следующий режим дозирования: * для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в день в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии соответственно; * для пациентов с массой тела ≥75 кг: по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в день в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии соответственно. Прием препарата должен осуществляться после лабораторного подтверждения диагноза и/или при наличии характерной клинической симптоматики. Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступил ранее (2 последовательных отрицательных результата

ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов). Противопоказания: Повышенная чувствительность к фавипиравiru или к любому компоненту препарата КОРОНАВИР. Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью). Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин). Беременность или планирование беременности. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе (возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови и обострение симптомов), у пожилых пациентов, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин). Побочное действие (полный список приведен в полной инструкции по медицинскому применению): Часто: нейтропения, лейкопения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, диарея, повышение

активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности глутамилтрансферазы (ГПТ); Нечасто: головокружение, сыпь, тошнота, рвота, боль в животе. Особые указания: При развитии побочного действия при применении препарата необходимо сообщить об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору. Поскольку в исследованиях фавипиравира на животных наблюдалась смерть эмбрионов и тератогенность, препарат КОРОНАВИР нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам. При распределении в организме человека препарат КОРОНАВИР попадает в грудное молоко. При назначении препарата кормящим женщинам необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проработать прекращение грудного вскармливания на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания. Срок годности: 1,5 года. Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению препарата КОРОНАВИР. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата КОРОНАВИР.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Коронавир, просьба обращаться в отдел лекарственных средств АО «Р-Фарм»: тел. +7(495) 956-79-37, доб.1126, 1506. Факс: +7(495) 956-79-38. E-mail: safety@rpharm.ru

*Стандартная терапия: монотерапия уфимавирином или в комбинации с интерфероном альфа интернационально, либо препараты группы гидроксихлорина

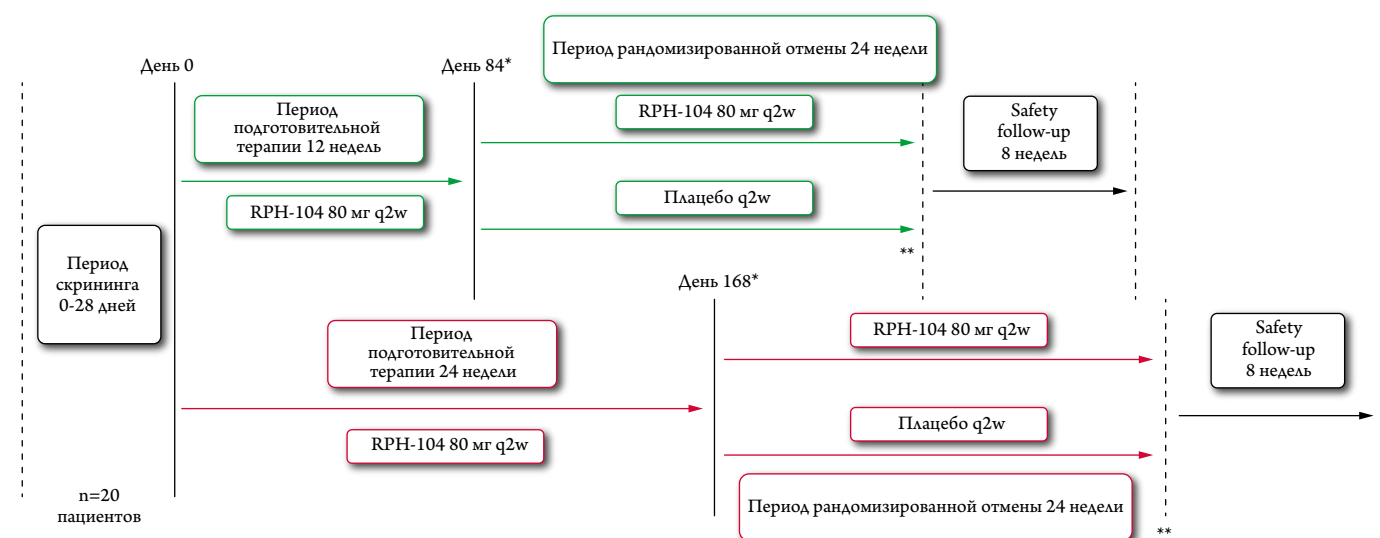
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коронавир РУ ЛП-006323 от 17.09.20

2. Руженцова Т.А., Чуляева П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. (присланы) <http://infec-dis-journal.ru>

3. Временные методические рекомендации МЗ РФ версия 8.1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

4. <http://gifs.rosminzdrav.ru/gifs.aspx?&m=nn> (в поле «МНН / группировочное (химическое) наименование» введите «фавипиравир»)

Рисунок 1. Дизайн исследования



* – рандомизация; ** – переход в открытое длительное исследование безопасности и эффективности RPH-104 при согласии пациента – 50 недель. День 0 – первое введение RPH-104. q2W – один раз в 2 недели.
 -> – предшествующая терапия НПВП и/или колхицином (монотерапия или комбинация).
 -> – предшествующая терапия ГКС (монотерапия или комбинация с НПВП и/или колхицином).

вой терапии. В 2015 году завершилось клиническое исследование AIRTRIP «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование для оценки эффективности, переносимости и безопасности анакинры у взрослых и детей с идиопатическим рецидивирующим перикардитом с отменой стандартной противовоспалительной терапии», которое не только подтвердило высокую эффективность и безопасность данной терапии, но и обосновало возможность включения ИРП в группу АВЗ [29]. В июне 2020 года завершилась третья фаза исследования RHAPSODY «Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование для оценки эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с рецидивирующим перикардитом с отменой стандартной противовоспалительной терапии», препарат рилонацепт планировался к регистрации в США в конце 2020 г. по показанию ИРП [13].

Это создало предпосылки для разработки отечественного препарата, блокирующего ИЛ-1 β – RPH-104 и проведения подобных клинических исследований у больных с ИРП в России. Разработанная молекула является рекомбинантным гетеродимерным гибридным белком, который избирательно связывает и инактивирует ИЛ-1 β . Его молекулярная масса почти вдвое меньше аналогов данного класса, что предполагает лучшее проникновение в ткани. Препарат прошел полный спектр доклинических исследований in vitro и in vivo и перешел в фазу клинических исследований.

Дизайн клинического исследования представляет собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование длительностью до 60 недель, целью которого служит оценка эффективности и безо-

пасности препарата RPH-104 для лечения пациентов с ИРП в дозе 80 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Клиническое исследование состоит из 2-х частей: начального периода, задачей которого является унификация проводимой терапии (отмена колхицина и/или НПВП, отмена ГКС), индукция клинко-лабораторной ремиссии на монотерапии исследуемым препаратом, и период рандомизационной отмены. Нужно отметить, что пациенты, рандомизированные в группу плацебо и столкнувшиеся с рецидивом перикардита, имеют возможность вновь перейти на прием препарата до завершения данного периода. После окончания периода рандомизированной отмены пациентам будет предложено продолжить участие в открытом исследовании длительной безопасности и эффективности RPH-104 в течение 50 недель. При отказе от дальнейшего участия пациенты продолжают наблюдение с последующим завершением программы (рис. 1).

Первичная конечная точка исследования – время (количество дней) до развития рецидива в течение 24 недель после рандомизации при применении препарата RPH-104 в сравнении с плацебо у пациентов с ИРП. Исследование стартовало в конце января 2020 года на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». По результатам исследования ожидается регистрация первого отечественного биологического препарата по показаниям ИРП.

Клиническое исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT04692766.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 24.11.2020

- Kastner DL. Autoinflammation: Past, Present, and Future. In: Textbook of Autoinflammation. P. 3-15 [DOI: 10.1007/978-3-319-98605-0_1]. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors - Cham: Springer International Publishing; 2019. ISBN 978-3-319-98604-3
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror Autoinflammation: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annual Review of Immunology*. 2009;27(1):621-68. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
- Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003;4(2):95-104. DOI: 10.1038/nrm1019
- Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation: Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1319(1):82-95. DOI: 10.1111/nyas.12458
- U.S. Food and Drug Administration. Kineret - FDA prescribing information, side effects and uses. 2018. [Internet] Available at: <https://www.drugs.com/pro/kineret.html>
- European Medicines Agency. Kineret (anakinra) European public assessment reports summary. 2018. [Internet] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>
- U.S. Food and Drug Administration. Ilaris (canakinumab) full prescribing information. 2016. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687bl.pdf
- European Medicines Agency. Ilaris (canakinumab) European public assessment reports summary. 2017. [Internet] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris>
- U.S. Food and Drug Administration. Arcalyst (rilonacept) full prescribing information. 2008. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125249bl.pdf
- Kuemerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020;6(2):e001227. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001227
- Castañeda S, Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Serra López-Matencio JM, González-Gay MA. Anakinra for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018;14(12):979-92. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1536548
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1908-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1706314
- Tombetti E, Mulè A, Tamanini S, Matteucci L, Negro E, Brucato A et al. Novel Pharmacotherapies for Recurrent Pericarditis: Current Options in 2020. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(8):59. DOI: 10.1007/s11886-020-01308-y
- Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(7):40. DOI: 10.1007/s11926-018-0750-4
- Milchert M, Makowska J, Brzezińska O, Brzosko M, Wiśnik-Szewczyk E. Monogenic autoinflammatory diseases in adults – a challenge to rheumatologic practice at the onset of the Polish national programme of interleukin 1 inhibitor treatment. *Rheumatologia/Rheumatology*. 2019;57(6):326-35. DOI: 10.5114/reum.2019.91298
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(8):1025-32. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
- Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet] Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;61(3):243-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquívias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2015;36(42):2921-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M et al. Colchicine as First-Choice Therapy for Recurrent Pericarditis: Results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) Trial. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(17):1987-91. DOI: 10.1001/archinte.165.17.1987
- Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2014;383(9936):2232-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
- Cacoub P, Marques C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart*. 2020;106(14):1046-51. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316481
- Banteva M.N., Kuznetsova V.P., Rugol L.V. Main indicators of inpatient care in the Russian Federation in the dynamics for 2010-2016. *Journal of New Medical Technologies*. 2018; 5:90-7. [Russian: Бантьева М.Н., Кузнецова В. П., Руголь Л. В. Основные показатели стационарной помощи в Российской Федерации в динамике за 2010-2016 годы. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018; 5:90-7]. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16214
- Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *The Lancet*. 1987;329(8532):S62-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)90204-2
- Myachikova V.Yu., Maslyansky A.L., Gaydukova I.Z., Novikova A.N., Karpova D.V., Shlyakhto E.V. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):31-6. [Russian: Мячикова В.Ю., Маслянский А.А., Гайдукова И.З., Новикова А.Н., Карпова Д.В., Шляхто Е.В. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Современная ревматология. 2016;10(1):31-6]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-1-31-36
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):28. DOI: 10.1186/s13075-020-2120-7
- Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001;33(4):289-94. DOI: 10.1097/00004836-200110000-00006
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients with Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-12. DOI: 10.1001/jama.2016.15826

Калашников В. Ю., Мичурова М. С.

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

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА. КАК УЧЕСТЬ ВСЕ НЮАНСЫ В ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ?

Несмотря на очевидные успехи в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа, частота развития инфаркта миокарда, инсульта, критической ишемии и ампутаций нижних конечностей сохраняется высокой. Результаты клинических исследований новых сахароснижающих препаратов продемонстрировали высокий профиль эффективности в отношении снижения смертности, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Вместе с тем большое значение у этой категории больных имеет профилактика атеротромботических осложнений. Традиционно для снижения риска больных со стабильным течением атеросклеротических заболеваний назначается антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК). Попытки дополнительного снижения риска с помощью комбинации АСК с другими антиагрегантными препаратами не дали ожидаемых результатов. Теоретические предположения предполагали большую эффективность в предупреждении атеротромботических осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при добавлении антикоагулянтов. Появившиеся в последние годы пероральные антикоагулянты можно назначать в значительно меньшей дозе. В исследовании COMPASS применение комбинации дозы ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки с АСК 100 мг/сут по сравнению с АСК 100 мг/сут продемонстрировало значительное снижение суммарного риска развития инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24%; снижение частоты развития инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 42% и 22% соответственно. У больных с заболеваниями периферических артерий впервые продемонстрированы улучшение прогноза, уменьшение количества ампутаций, основных осложнений поражения конечности. Результаты исследования COMPASS подтверждают обоснованность одновременного воздействия на тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза у больных со стабильным течением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова	Сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; заболевание периферических артерий; ривароксан
Для цитирования	Kalashnikov V.Y., Michurova M.S. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – new Developments in the Treatment. Kardiologiia. 2021;61(1):78–86. [Russian: Калашников В.Ю., Мичурова М.С. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? Кардиология. 2021;61(1):78–86].
Автор для переписки	Мичурова Марина Сергеевна. E-mail: m.michurova@yandex.ru

По разным оценкам, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно по всему миру умирают около 18 млн человек. По данным Всемирной федерации диабета (IDF), в настоящее время в мире около 425 млн больных в возрасте от 20 до 79 лет страдают сахарным диабетом (СД). К 2045 г. их число возрастет до 629 млн, а распространенность СД возрастет с 8,7 до 10,4%. Несмотря на высокую распространенность диагностированного СД, почти 212 млн человек, представляющих практически 50% больных СД, не знают о своем заболевании [1].

В России в первом национальном эпидемиологическом одномоментном исследовании NATION выявлено, что среди взрослого населения около 5,9 млн человек в возрасте 20–79 лет страдают СД 2-го типа. При этом почти 54% случаев СД 2-го типа в России не диагностированы [2].

Наряду с классическими факторами риска, СД вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ССЗ. Согласно регистру REACH, около 40% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) страдали СД [3]. У пациентов с СД отмечается более высокая распространенность ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) и безболевой ишемии миокарда, внезапной смерти, а также развития таких постинфарктных осложнений, как сердечная недостаточ-

ность, нарушения ритма сердца. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сердечно-сосудистой смерти в 4–6 раз выше, чем у пациентов без СД 2-го типа. На сердечно-сосудистую смертность приходится 44% смертей при СД 1-го типа и 52% при СД 2-го типа [4]. В исследовании San Antonio Heart Study было показано, что СД связан с повышенным риском смерти от всех причин (относительный риск – ОР 2,1 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,3 до 3,5 у мужчин; ОР 3,2 при 95% ДИ от 1,9 до 5,4 у женщин) и смерти от ССЗ (ОР 3,2 при 95% ДИ от 1,4 до 7,1 у мужчин; ОР 8,5 при 95% ДИ от 2,8 до 25,2 у женщин). Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличился на 40% при наличии СД, а отношение шансов развития сердечной недостаточности с поправкой на возраст составило 2,8 (при 95% ДИ от 2,2 до 3,6) у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД [5]. Имеются убедительные данные, что смертность после перенесенного ИМ выше у пациентов с СД, чем у пациентов без СД. У пациентов с СД без известных классических факторов риска (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение) смертность от ССЗ в 4,4 раза выше, чем у пациентов без СД [6].

Заболевания периферических артерий (ЗПА) служат одним из проявлений распространенного атеросклероза и ассоциируются с высоким риском развития ССО и смерти. ЗПА страдают более 200 млн человек в мире. ЗПА у пациентов с СД встречается в 2–4 раза чаще и характеризуется ранним началом и быстрым прогрессированием заболевания. Ввиду частой сопутствующей диабетической нейропатии клиническая картина является стертой, что может приводить к позднему обращению пациентов и увеличению риска потери конечности. СД служит наиболее частой причиной нетравматической ампутации нижних конечностей. Более чем у 85% пациентов с СД развиваются ЗПА, а у 10–25% имеются трофические язвы стоп. Для СД характерно более выраженное диффузное атеросклеротическое и кальцинированное поражение артерий нижних конечностей, преимущественно артерий мелкого и среднего калибра [7, 8].

Стратегии лечения больных СД 2-го типа с сопутствующими ССЗ

В настоящее время понятны основные задачи лечения пациентов с СД: это достижение целевых уровней в крови глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также контроль артериального давления (АД) и «здоровый» образ жизни (сбалансированное питание, достаточная степень физической активности, отказ от курения). В ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказано, что снижение уровня в крови глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с СД снижает частоту развития микрососудистых осложнений, в то же время польза от интенсивного контроля уровня глюкозы в крови в снижении частоты развития ССО и смерти четко не установлена. В 2007 г. были опубликованы данные постмаркетингового мета-анализа росиглитазона, показавшего повышенный риск развития ССО у больных СД 2-го типа, получивших данный препарат. После этого Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) выпустило постановление о новых требованиях к сахароснижающим препаратам: они не только должны безопасно снижать уровень глюкозы в крови, но и не должны приводить к повышению риска развития ССО. В течение последних 10 лет проведено более 15 крупных РКИ, оценивающих влияние новых сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы, что позволило изменить наше представление как о целях сахароснижающей терапии, так и о методах такого лечения.

Сахароснижающая терапия у больных СД Бигуаниды

Метформин – наиболее часто назначаемый сахароснижающий препарат для лечения пациентов с СД 2-го типа, рекомендованный как препарат первой линии всеми ос-

новными руководствами Американской ассоциации диабета (ADA), Европейской ассоциации изучения Диабета (EASD) [9, 10], Национального института здравоохранения (NICE) [11] и вошедшими в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [12]. Метформин не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, имеются данные о его положительном влиянии на прогноз ССЗ. В проспективном исследовании UKPDS в группе пациентов, получавших метформин, по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты сульфонилмочевины и инсулин, выявлено снижение риска развития любого осложнения, связанного с СД, на 32% ($p=0,002$), смерти, связанной с СД, – на 42% ($p=0,01$), развития ИМ на 33% ($p=0,005$) и смерти от всех причин – на 36% ($p=0,011$) [13]. В другом исследовании 390 пациентов, получавших инсулин, были случайным образом распределены на группы, получающие метформин и плацебо. Через 4 года в группе метформина наблюдалось снижение риска развития исходов, включенных во вторичную конечную точку: ИМ, сердечная недостаточность, инсульт, ампутация нижних конечностей и внезапная смерть (отношение рисков 0,61 при 95% ДИ от 0,40 до 0,94; $p=0,02$) [14]. Известно, что сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз у пациентов. Метформин имел преимущество в профилактике ХСН у больных СД. В ряде мета-анализов показана эффективность метформина в снижении риска развития и смерти у больных с ХСН и СД 2-го типа [15, 16].

Несмотря на отсутствие крупных РКИ, метформин много лет относился к препаратам первого ряда в лечении больных СД 2-го типа. Это связано с несколькими факторами: данный препарат применяется в течение многих лет, хорошо известны его эффективность и побочные действия, а также он обладает низкой стоимостью. Однако в только недавно опубликованных европейских Рекомендациях пересмотрена терапия первой линии СД 2-го типа у больных с ССЗ, высоким и очень высоким риском развития ССО. В качестве первой линии рекомендован прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (НГЛТ) 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [17].

Препараты сульфонилмочевины

В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют препараты второго и третьего поколений из группы сульфонилмочевины: гликлазид, глипизид, глимеперид. Однако безопасность данных препаратов для сердечно-сосудистой системы остается неопределенной. В целом в ряде исследований не наблюдалось повышения риска развития ССО [18, 19]. Тем не менее по сравнению с метформином, который, по-видимому, снижает риск развития ИМ, препараты сульфонилмочевины могут повышать риск развития ССО [20]. В одном крупном

открытом когортном исследовании оценивалась взаимосвязь между риском развития ССЗ, сердечной недостаточности, всех причин смерти и различных сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа [21]. Показано, что монотерапия препаратами сульфонилмочевины была связана с 12% повышенным риском развития ССЗ и 16% повышенным риском развития сердечной недостаточности. Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины, инсулина и метформина по сравнению с терапией метформином сопровождалась повышением риска развития сердечной недостаточности на 42%. Терапия препаратами сульфонилмочевины в комбинации с глиптинами сопровождалась повышением риска смерти от всех причин на 44% и повышением риска развития ССЗ на 27%. Следует отметить, что в данном исследовании не проводился анализ по отдельным препаратам из группы сульфонилмочевины. Вместе с тем более новые препараты сульфонилмочевины, такие как гликлазид и глимепирид, являются селективными по отношению к рецепторам сульфонилмочевины поджелудочной железы (SUR1), обладают меньшим сродством к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B, у них отсутствует влияние на ишемическое preconditionирование. В то же время крупных исследований, оценивающих отдаленные сердечно-сосудистые исходы у больных, получавших данные препараты, не проводилось.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Реабсорбция глюкозы осуществляется посредством активного транспорта через НГЛТ в проксимальных почечных канальцах. НГЛТ-2 является наиболее важным из 6 членов семейства НГЛТ, так как этот переносчик отвечает за реабсорбцию почти 90% глюкозы в почках. Ингибиторы НГЛТ-2 составляют новый класс сахароснижающих препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови посредством увеличения экскреции ее с мочой. Первым препаратом этой группы стал дапаглифлозин, зарегистрированный в Европе в ноябре 2012 г., в 2013 г. FDA одобрило канаглифлозин, а в 2014 г. – эмпаглифлозин для терапии СД 2-го типа.

Настоящим прорывом в лечении СД 2-го типа стали результаты международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME [22], посвященного оценке влияния эмпаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО. Эмпаглифлозин стал первым сахароснижающим препаратом, показавшим по сравнению с плацебо преимущество по выживаемости пациентов. В исследование были включены 7028 пациентов (средний возраст 63 года), более чем у 99% были диагностированные ССЗ, среднее время наблюдения составило 3,1 года. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось сни-

жение частоты наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) на 14% ($p=0,04$). Различия между группами было достигнуто, прежде всего, за счет снижения сердечно-сосудистой смертности (на 38%; $p<0,001$). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности снизилась на 35% ($p=0,002$), разница между группами отмечалась уже в 1-ю неделю лечения.

В следующем исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) также продемонстрировано положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы [23]. Канаглифлозин снизил частоту развития первичной конечной точки на 14%: риск развития нефатального ИМ снизился на 15%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин – на 13%, развития нефатального инсульта – на 10%, риск госпитализации в связи с ХСН – на 33%.

В исследовании DECLARE-TIMI был изучен третий препарат этой группы – дапаглифлозин [24]. В исследование были включены преимущественно больные без ССЗ. Применение дапаглифлозина снижало риск развития событий первичной комбинированной точки на 17%. В то же время не было выявлено снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо.

Инкретины

Ингибиторы фермента ДПП-4 (глиптины)

Ни один из препаратов этой группы не продемонстрировал улучшение выживаемости. В исследовании SAVOR-TIMI терапия саксаглиптином ассоциировалась с достоверным повышением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 27%; $p=0,009$) [25]. В аналогичном исследовании EXAMINE не было выявлено повышенного риска развития основных ССО на фоне приема алоглиптина [26]. В исследованиях TECOS (ситаглиптин) [27], CARMELINA (линаглиптин) [28] также не было выявлено увеличения риска развития сердечной недостаточности и ССО.

Таким образом, препараты этой группы в целом нейтральны по отношению к риску развития ССО и не ухудшают прогноз, даже у больных с выраженным нарушением функции почек. Вместе с тем саксаглиптин не рекомендован пациентам с высоким риском развития сердечной недостаточности.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов ГПП-1 вызывают глюкозозависимую стимуляцию инсулина и снижение секреции глюкагона, уменьшение продукции глюкозы печенью, замедляют опорожнение желудка, уменьшают аппетит. Агонисты рецепторов ГПП-1 эффективно снижают уровень гликированного гемоглобина при минимальном риске развития эпизодов гипогликемии, уменьшают массу тела. Не вызывает сомнений преимущество препаратов этой группы

для лиц с сопутствующим ожирением. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования LEADER [29]. В него был включен 9341 пациент с СД 2-го типа с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ или с факторами риска развития ССЗ. Длительность наблюдения составила 5 лет. По результатам исследования лираглутид показал превосходство над плацебо по влиянию на первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт: 13 и 14,9% соответственно; $p < 0,01$) и сердечно-сосудистую смертность (4,7 и 6,0% соответственно; $p = 0,007$). В группе лираглутида было выявлено снижение уровня гликированного гемоглобина при низкой частоте развития эпизодов гипогликемии, снижение массы тела, незначительное снижение АД.

В исследовании SUSTEIN-6 были получены схожие результаты. Терапия семаглутидом в дополнение к стандартной терапии ассоциировалась со снижением первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) на 26% по сравнению со стандартной терапией после наблюдения в течение 2 лет ($p = 0,02$) [30]. В исследовании REWIND терапия дулаглутидом была связана со снижением частоты развития основных ССО на 12% [31].

Очевидно, что препараты групп ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 обладают преимуществом в отношении улучшения прогноза у больных СД 2-го типа. На прошедших европейских конгрессах (European Society of Cardiology Congress и European Association for the Study of Diabetes) были доложены новые рекомендации по лечению больных СД, с предиабетом и ССЗ. Ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 рекомендованы в качестве препаратов первой линии больным с атеросклеротическими ССЗ, высоким или очень высоким риском развития ССО (класс и уровень доказательности IA) или в дополнение к терапии метформином. Более того, в настоящее время эмпагlifлозин является препаратом первой линии у больных СД 2-го типа с сопутствующей ХСН [17].

Липидснижающая терапия

Статины

Снижение уровня холестерина ЛНП – важная задача в первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных СД. Не вызывает сомнений эффективность статинов в снижении риска развития ССО. В крупных РКИ показано, что снижение уровня холестерина ЛНП снижает риск развития ССЗ и смертность от всех причин. В мета-анализе 26 исследований, включившем около 170 тыс. пациентов, терапия статинами ассоциировалась со снижением частоты развития основных ССО на 22% при снижении уровня холестерина ЛНП на 1 ммоль/л [32]. Статины являются препаратами первой линии для снижения уровня холестерина ЛНП. Согласно новым клиническим рекомендациям, пациентам с СД 2-го типа и умеренным риском развития ССО

рекомендовано достижение уровня холестерина ЛНП менее 2,6 ммоль/л, при высоком риске – менее 1,8 ммоль/л, при очень высоком риске – менее 1,4 ммоль/л [17].

Ингибиторы PCSK9

Ряду больных, несмотря на терапию статинами, не удается добиться целевых уровней холестерина ЛНП. Согласно результатам эпидемиологического исследования DYSIS (DYSlipidemia International Study), которое проходило в том числе в России, частота достижения целевого уровня холестерина ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л) у пациентов из группы очень высокого риска составила 12%, из группы высокого риска ($< 2,5$ ммоль/л) – 30%. Таким образом, более чем 80% пациентов из группы очень высокого риска не достигают целевого уровня холестерина ЛНП [33].

Новый класс препаратов, снижающих концентрацию холестерина ЛНП в крови, состоит из моноклональных антител к PCSK9. Данные антитела являются специфичными для PCSK9 и не связываются с другими протеинами семейства PCSK9. В 2015 г. FDA одобрило 2 препарата – эволокумаб и алирокумаб – для снижения уровня холестерина ЛНП в крови у больных с семейными формами гиперхолестеринемии или ССЗ с высоким уровнем холестерина ЛНП, несмотря на терапию высокими дозами статинов. На фоне терапии ингибиторами PCSK9 уровень холестерина ЛНП снижается на 60–70% [34]. Доказательством эффективности использования ингибиторов PCSK9 стали результаты 2 крупных РКИ.

Исследование ODYSSEY OUTCOMES оценивало сердечно-сосудистые исходы после острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов, получавших алирокумаб в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами [35]. В исследование были включены 18 924 пациента, перенесших ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ) за 1–2 мес до включения в исследование. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. Риск смерти от любой причины был ниже на 15% в группе больных, получавших алирокумаб (3,5 и 4,1% соответственно; ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98). Анализ в подгруппах в зависимости от уровня холестерина ЛНП показал, что частота развития ССО была выше в группе пациентов с уровнем холестерина ЛНП более 2,6 ммоль/л. На фоне терапии алирокумабом наблюдалось более выраженное снижение частоты развития первичной комбинированной конечной точки: на 24% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,65 до 0,87), смерти от любой причины – на 29% (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,90) по сравнению с плацебо.

В марте 2017 г. были опубликованы результаты исследования другого ингибитора PCSK9 – эволокумаба. В исследование FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) были включены 27 564 пациента с атеросклеротическими ССЗ и уровнем холестерина ЛНП выше 1,8 ммоль/л.

Пациенты уже получали терапию статинами. Медиана наблюдения составила 2,2 года. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация миокарда) и вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) была ниже на фоне эволокумаба по сравнению с плацебо на 15 и 20% соответственно (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,79 до 0,92 и ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,88; $p < 0,001$) [36].

Не вызывает сомнений, что ингибиторы фермента PCSK9 дают мощный дополнительный эффект в отношении снижения уровня холестерина ЛНП в крови.

Антитромботические препараты

Активация тромбоцитов и атеротромбоз играют ключевую роль в развитии ОКС, цереброваскулярных осложнений, а также в формировании и прогрессировании атеросклеротических бляшек [37]. СД ассоциируется с высокой частотой развития атеротромботических осложнений [38]. В экспериментальных условиях показано, что гиперинсулинемия и гипергликемия приводят к повышенной прокоагулянтной активности циркулирующего тканевого фактора роста и других протромботических белков [39]. При СД определяются повышенные концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактора Виллебранда и фибриногена, особенно при неудовлетворительном контроле гликемии. Более высокие концентрации факторов свертывания (II, V, VII, VIII, X) и более низкий антикоагулянт (белок С) также связаны с концентрацией глюкозы в крови. Выявлена тесная взаимосвязь высоких концентраций глюкозы в крови и нарушений в системе гемостаза, что обуславливает высокую частоту развития ССО при СД [40, 41].

Более 20 лет назад впервые были оценены преимущества ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с острыми или хроническими ССЗ в клинических исследованиях с участием более 100 тыс. пациентов [42]. Мета-анализы данных исследований четко доказали пользу АСК для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ (ИБС, инсульт, ЗПА). В данной когорте больных прием АСК ассоциировался со снижением риска развития основных ССО на 27% [43]. Позднее проводилось изучение различных антиагрегантных препаратов в качестве альтернативы АСК для длительного применения. Так, в исследовании CAPRIE [44] с участием 19185 пациентов с симптомным атеросклеротическим заболеванием (недавний инсульт, недавний ИМ или симптомное ЗПА), из которых 20% пациентов страдали СД, было выявлено, что клопидогрел по сравнению с АСК снижает риск развития ишемического инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 9%; частота же тяжелых кровотечений в группах была сопоставима. При анализе в подгруппах пациентов с недавним ИМ, недавним инсультом или симптомным ЗПА клопидогрел статистически значимо

снижал риск развития ишемического инсульта, ИМ или сердечно-сосудистой смерти только у пациентов с ЗПА.

Предполагалось, что двухкомпонентная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом снизит риск развития атеротромботических осложнений у больных со стабильным течением ССЗ. Однако в исследовании CHARISMA не было доказано преимущества комбинированной терапии АСК и клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК в большой популяции пациентов с атеросклерозом [45].

В других исследованиях предполагалось, что тикагрелор может обеспечить дополнительную пользу для предотвращения ССО. В исследовании PEGASUS [46] к стандартной терапии АСК был добавлен тикагрелор в дозе 60 или 90 мг. В данное исследование были рандомизированы 21162 пациента, перенесшие ИМ в предшествующие 1–3 года и имеющие высокий риск развития ССО. По сравнению с плацебо обе дозы тикагрелора снижали риск смерти от ССО, развития ИМ или инсульта на 16%, но статистически значимо повышали риск больших, но не фатальных, кровотечений. Прямые сравнения между тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с симптоматическим ЗПА не выявили существенных различий.

Кроме того, был изучен другой антиагрегантный препарат ворапаксар. В исследование TRA2P-TIMI 50 были включены 26449 пациентов с ИМ в анамнезе, ишемическим инсультом или симптомным ЗПА. Применение ворапаксара по сравнению с плацебо в комбинации с АСК и (или) тиенопиридином дало преимущество в снижении смерти от ССО, ИМ или инсульта. Однако через 2 года исследование было прекращено в связи с высокой частотой развития внутричерепных кровоизлияний [47].

Таким образом, антиагрегантная терапия АСК является основным элементом антитромботической терапии, направленной на снижение частоты развития основных ССО у больных как с ССЗ, так и без ССЗ на фоне СД 2-го типа. По современным рекомендациям применение АСК в дозе 75–100 мг может быть рассмотрено у пациентов с СД, имеющих высокий или очень высокий риск развития ССО. Монотерапия АСК в низких дозах рекомендована всем пациентам со стабильной формой ИБС или ЗПА, в том числе у больных СД, на неопределенно длительный срок (пожизненно) [48–51].

Вместе с тем были предприняты попытки назначения антикоагулянтов для лечения больных со стабильными атеросклеротическими ССЗ. Теоретические предпосылки предполагали большую эффективность в предупреждении атеротромботических осложнений у больных с ССЗ при добавлении антикоагулянтов. В то же время применение варфарина или новых пероральных антикоагулянтов в дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий, приводило к значительному повышению риска кровотечений, в том числе угрожающих жизни [52, 53]. Все это в свое время, по сути, полностью

ограничило применение антикоагулянтов у больных ССЗ без фибрилляции предсердий. В европейских, американских и отечественных рекомендациях практически всех сообществ подчеркивалась нецелесообразность применения антикоагулянтов у больных со стабильной ИБС или ЗПА. Однако появившиеся в последние годы пероральные антикоагулянты можно назначать в значительно меньшей, так называемой «сосудистой», дозе. Именно применение этой дозы являлось многообещающим у больных с ССЗ. Для ответа на это предположение было проведено исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов со стабильной ИБС или симптомным ЗПА. В исследование были включены 27395 пациентов из 600 центров в 30 странах мира [54]. Средний возраст участников составил 68,2 года, в исследовании преобладали мужчины (78%). Критерием включения было наличие ИБС или ЗПА. Пациенты с ИБС также должны были удовлетворять следующим условиям: возраст >65 лет или возраст <65 лет + атеросклероз, реваскуляризация минимум в двух сосудистых бассейнах или наличие 2 факторов риска и более (курение, СД, хроническая болезнь почек, ХСН, ишемический инсульт более 1 мес назад). В исследование не включали пациентов с высоким риском кровотечений, сердечной недостаточностью с фракцией выброса менее 30%, хронической болезнью почек поздних стадий (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин). В общей сложности 90,6% больных страдали ИБС, 62% перенесли ИМ, у 27,3% было симптомное ЗПА. СД был у 38% больных, курили 22% пациентов.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: в 1-й группе больные получали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг (n=9152); во 2-й группе – монотерапию ривароксабаном 5 мг 2 раза в день (n=9117); в 3-й группе – монотерапию АСК в дозе 100 мг (n=9126). Средняя длительность наблюдения за пациентами составила 23 мес (максимальная 47 мес). Комбинированная первичная конечная точка включала смерть от ССЗ, ИМ и инсульт. Важным критерием безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): смертельные кровотечения и (или) клинически выраженное кровотечение в критическую область или орган, включая внутричерепное кровотечение, спинной мозг, глаза, ретроперитонеальное пространство, суставы, перикард или мышцы с развитием компартмент-синдрома, кровотечение в область хирургического вмешательства, требующее повторной операции, или кровотечения, требующее обращение за медицинской помощью.

Исследование было прекращено досрочно в связи с явным преимуществом в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза

в день + АСК. Результаты исследования показали, что схема двойного ингибирования приносит максимальную пользу. В группе ривароксабан + АСК частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ составила 4,1%, в группе АСК – 5,4% (p<0,001). Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК приводило к снижению частоты развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ у пациентов с ИБС или ЗПА на 24%. Наблюдалось снижение частоты развития инсульта и смерти от ССЗ на 42 и 22% соответственно.

Как и ожидалось, в группе больных, получавших ривароксабан и АСК, большие кровотечения наблюдались чаще, чем в группе монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответственно; ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; p<0,001). Прежде всего, разница была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями, в то время как статистически значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в критически важные органы получено не было. Следует подчеркнуть, что в исследовании регистрировалось любое обращение с кровотечением, в том числе с тем, госпитализация по поводу которого не требовалась. Повышение риска кровотечений было выражено только в первый год наблюдения, в дальнейшем статистически значимых различий по частоте развития больших кровотечений не наблюдалось.

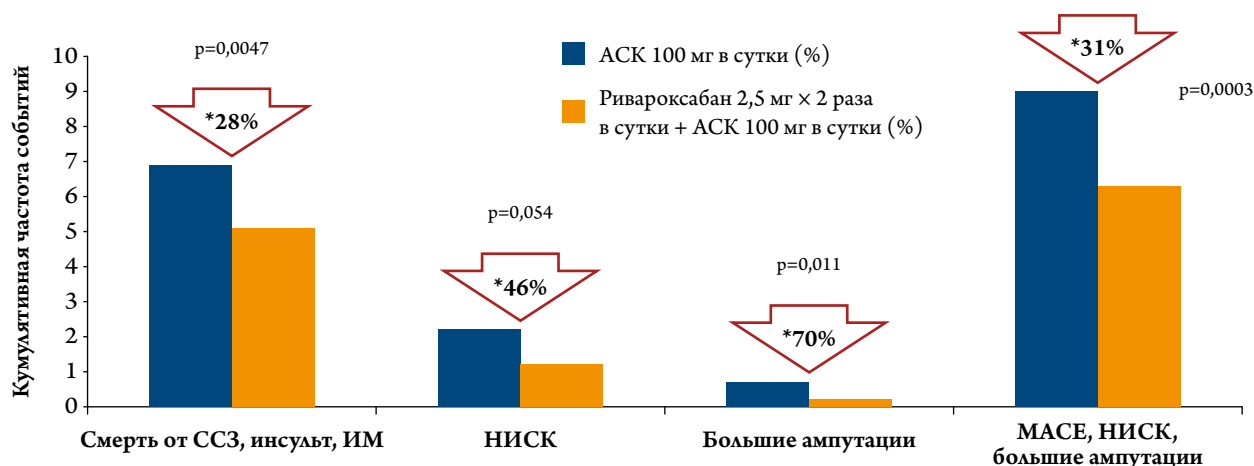
Стоит отметить, что общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», включающий смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, а также клинически проявляющиеся кровотечения в жизненно важные органы, в группе ривароксабана в комбинации с АСК был ниже, чем в группе монотерапии АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; p<0,001).

Кроме того, был проведен анализ в подгруппах пациентов с ИБС или ЗПА. В подгруппе больных ИБС применение ривароксабана в дополнение к АСК снижало частоту возникновения основных ССО (4 и 6% соответственно; p<0,0001). Добавление «сосудистой» дозы ривароксабана к АСК на любой стадии ИБС может снизить риск смерти [55].

В подгруппе пациентов с ЗПА комбинация ривароксабана и АСК по сравнению с монотерапией АСК также снижала риск развития инсульта, ИМ и смерти от ССЗ на 28% (p=0,0047).

Хорошо известно положительное влияние на прогноз у больных с ЗПА антиагрегантной и липидснижающей терапии. Однако данная терапия, снижая вероятность развития ИМ, инсульта, смерти от ССЗ, не предотвращает развитие острой ишемии нижних конечностей и не снижает количества ампутаций. В исследовании COMPASS, по сути, впервые продемонстрировано улучшение прогноза, связанного с ЗПА, уменьшение количества ампутаций. На фоне комбинации ривароксабана и АСК наблюдалось снижение частоты ишемических осложнений в области конечности (острая ишемия или прогрессирование хронической) на 46%, больших ампутаций на 70% (p=0,011), основных осложнений в области

Рисунок 1. Частота ишемических осложнений у пациентов в подгруппе ЗПА [56]



* – снижение относительного риска; MACE – Major Adverse Cardiac Events —клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения; НИСК – «неблагоприятное ишемическое событие со стороны конечности» (острая ишемия или прогрессирование хронической); ИМ – инфаркт миокарда; АСК – ацетилсалициловая кислота; ЗПА – заболевания периферических артерий; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

конечности в сочетании с большой ампутацией конечности – на 31% ($p=0,0003$; см. рис. 1, адаптировано из [56]).

Таким образом, исследование COMPASS показало явное преимущество комбинированной антитромботической терапии при лечении пациентов с ЗПА или стабильной формой ИБС. В недавно опубликованных европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома терапия АСК в сочетании с низкими дозами ривароксабана рекомендована пациентам с высоким или умеренным риском развития ишемических осложнений, многососудистым поражением коронарных артерий, через год после перенесенного ИМ, но у больных без высокого риска кровотечений [57]. В популяции исследования COMPASS более 30% пациентов страдали СД. Снижение риска ампутаций, в том числе и при СД 2-го типа, является дополнительным аргументом для назначения двухкомпонентной антитромботической терапии пациентам с поражением периферических артерий. Результаты исследования позволили включить комбинированную терапию АСК и ривароксабаном с достаточно высоким классом рекомендаций (IIa) в европейские клинические рекомендации по изучению СД, предиабета и ССЗ, разработанные рабочей группой European Society of Cardiology Congress совместно с European Association for the Study of Diabetes в 2019 г. [17]. Результаты исследования COMPASS подтверждают обоснованность одновременного воздействия на тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза у больных со стабильным течением атеросклеротических ССЗ.

Заключение

Сочетание сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета является ведущей причиной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Это приводит к высокому риску смерти, развития сердечно-сосудистых осложнений, потери конечностей, а также вносит существенный

вклад в инвалидность и социально-экономические траты. Полученные данные подчеркивают необходимость агрессивного подхода в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа.

В последние годы в арсенале эндокринологов появились сахароснижающие препараты, уменьшающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время доказана эффективность в улучшении прогноза у больных сахарным диабетом препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, и они являются препаратами первой линии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Многофакторный подход в лечении больных сахарным диабетом подразумевает воздействие на различные звенья патогенеза сосудистых осложнений. Наряду с сахароснижающей и липидснижающей терапией, контролем артериального давления, важным элементом такого подхода, определяющего прогноз, является антитромботическая терапия, основу которой составляет ацетилсалициловая кислота. Однако несмотря на это, частота развития сердечно-сосудистых осложнений остается на высоком уровне. В связи с этим у больных сахарным диабетом с низким риском кровотечения и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в качестве антитромботической терапии целесообразно использовать комбинацию ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, которая уже отражена в современных рекомендациях.

Статья подготовлена при поддержке компании «БАЙЕР» PP-XAR-RU-0335–1.

Статья поступила 12.09.20

1. IDF. Diabetes Atlas 8th edition. 2017. [Internet] 2017. Available at: <https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Atlas-8e-Global-factsheet.pdf>
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
3. Cavender MA, Steg PhG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
4. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl 2):S14–21. DOI: 10.1007/pl00002934
5. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of Diabetes and Level of Glycemia on All-Cause and Cardiovascular Mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1167–72. DOI: 10.2337/diacare.21.7.1167
6. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease: Cardiovascular Endocrinology. 2017;6(1):8–16. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000116
7. Bondarenko O.N., Galstyan G.R., Dedov I.I. The clinical course of critical limb ischaemia and the role of endovascular revascularisation in patients with diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):57–69. [Russian: Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):57–69]. DOI: 10.14341/DM2015357-69
8. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(7):961–9. DOI: 10.4239/wjdv6.i7.961
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2018;36(1):14–37. DOI: 10.2337/cd17-0119
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
11. McGuire H, Longson D, Adler A, Farmer A, Lewin I. Management of type 2 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016;353:i1575. DOI: 10.1136/bmj.i1575
12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM22S1
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet (London, England)*. 1998;352(9131):854–65. PMID: 9742977
14. Kooy A, de Jager J, Leher P, Bets D, Wulffélé MG, Donker AJM et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(6):616–25. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.20
15. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345–51. PMID: 16186261
16. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(3):191–200. DOI: 10.7326/M16-1901
17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
18. Genuth S. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On! *Diabetes Care*. 2015;38(1):170–5. DOI: 10.2337/dc14-0565
19. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2013;15(10):938–53. DOI: 10.1111/dom.12116
20. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016;354:i3477. DOI: 10.1136/bmj.i3477
21. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(1):43–51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
23. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
25. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
26. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
28. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269
29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
31. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3

32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
33. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (русская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
34. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand A-C, Stein EA. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients With Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(25):2344–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
36. 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
37. Wagner DD, Burger PC. Platelets in Inflammation and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(12):2131–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC
38. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
39. Vaidya VR, Rao AK, Mozzoli M, Homko C, Cheung P, Boden G. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes*. 2006;55(1):202–8. PMID: 16380494
40. Kyrgios I, Maggana I, Giza S, Stergidou D, Mouzaki K, Kotanidou EP et al. Suboptimal glycaemic control enhances the risk of impaired prothrombotic state in youths with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2014;11(3):208–16. DOI: 10.1177/1479164114528821
41. Kim HK, Kim JE, Park SH, Kim YI, Nam-Goong IS, Kim ES. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(3):365–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.006
42. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81–106. PMID: 8298418
43. 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
44. 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
45. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
46. 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
47. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
48. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
49. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
50. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
51. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
52. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
53. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz113
54. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
55. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
56. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
57. 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

Котова Е. О.¹, Домонова Э. А.², Кобалава Ж. Д.¹,
Шипулина О. Ю.², Караулова Ю. Л.¹, Писарюк А. С.^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ И РОЛЬ МИКРОБИОЛОГИСТИКИ

Современный инфекционный эндокардит (ИЭ) характеризуется изменениями этиологического и эпидемиологического профилей, ассоциированными с увеличением частоты развития ИЭ неустановленной этиологии, что диктует необходимость поиска способов повышения эффективности диагностики. Решающее значение приобретают микробиологистика, а также высокотехнологичные методы идентификации возбудителя при исследовании культуры крови и тканей пораженного клапана сердца, определяющие своевременную диагностику и лечение, внедрение которых в практическую деятельность врача является составляющей частью персонализированной медицины. В статье рассмотрены обоснованность и особенности проведения микробиологических (культуральных), иммунохимических и молекулярно-биологических [MALDI-TOF MS (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией), полимеразная цепная реакция, секвенирование] исследований.

Ключевые слова Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии; культуронегативный инфекционный эндокардит; микробиологические методы; иммунохимические методы; MALDI-TOF MS; полимеразная цепная реакция; микробиологистика

Для цитирования Kotova E. O., Domonova E. A., Kobalava Zh. D., Shipulina O. Y., Karaulova Y. L., Pisaryuk A. S. Infective Endocarditis With Unknown Etiology: Possibilities of Conquering and Role of Microbiologistics. *Kardiologiya*. 2021;61(1):87–97. [Russian: Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Шипулина О.Ю., Караулова Ю.Л., Писарюк А.С. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики. *Кардиология*. 2021;61(1):87–97].

Автор для переписки Котова Елизавета Олеговна. E-mail: kotova_eo@pfur.ru

Остро актуальную проблему современной медицины представляет инфекционный эндокардит (ИЭ) неустановленной этиологии, который, согласно данным зарубежных исследователей, диагностируется в 31–63% [1–5], а по данным отечественных авторов – в 47,2% [6] случаев. При этом следует отметить, что на протяжении последних 10 лет отмечается тенденция к некоторому росту, что, вероятнее всего, связано с активным, ранним, часто бесконтрольным, применением антибактериальных препаратов в рамках комплексной терапии, ограничениями микробиологических методов исследования, а также ростом распространенности ИЭ протезированного клапана/имплантированного внутрисердечного устройства и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, этиологические причины которых часто остаются невыявленными [1–9]. Изложенное определяет высокую смертность от ИЭ в целом и особенно от ИЭ неустановленной этиологии – более 30% пациентов умирают в течение года после постановки диагноза [1, 2, 10, 11]. Своевременная расшифровка причинного инфекционного агента имеет решающее значение для выбора режима оптимальной антибактериальной терапии (АБТ) и, соответственно, благоприятного прогноза у пациентов с ИЭ, обуславливая уменьшение ча-

стоты выявления антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, снижение необоснованной лекарственной нагрузки на пациента, стоимости курса терапии, сокращение длительности стационарного этапа лечения и увеличение выживаемости [12].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению и ведению больных ИЭ (2015), диагностика заболевания основывается на модифицированных критериях Дюка, включающих обнаружение этиопатогенетически значимых микроорганизмов в комплексе с визуализирующими исследованиями и клиническими параметрами, при этом положительные результаты микробиологического исследования крови/ткани клапана относятся к «большим» и «малым» критериям ИЭ [10, 13, 14]. Уменьшение частоты развития ИЭ неустановленной этиологии невозможно без внедрения основных принципов персонализированной медицины, включающих быструю и точную этиологическую лабораторную диагностику с использованием микробиологических, иммунохимических и молекулярно-биологических исследований, представляющих комбинацию прямых и косвенных методов. «Краеугольным камнем» увеличения частоты развития ИЭ с установленным возбудителем является повышение качества этиоло-

гической лабораторной диагностики, за что отвечает микробиологистика.

Микробиологистика

Быстрая и качественная идентификация микроорганизмов, имеющих этиопатогенетическое значение, является решающей для ведения пациентов с инфекциями крови, в первую очередь для больных ИЭ. Важное значение приобретает процесс «микробиологистики», охватывающий все возможные звенья этиологической диагностики в логической цепочке от момента взятия исследуемых биологических образцов до получения окончательного результата анализа. Изучению качества этиологической диагностики инфекций крови было посвящено крупное исследование, проведенное исследовательской группой ESCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) и ESG-BIES (The ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis) и включившее 209 лабораторий из 25 стран [15]. Полученные результаты позволили выявить основные параметры, напрямую влияющие на эффективность этиологической диагностики инфекций крови, включая ИЭ. Показано, что только 39,7% (83/209) лабораторий на первоначальном этапе диагностики эпизода лихорадки использовали более 2 тестируемых образцов (проб) для микробиологического исследования крови на стерильность. При этом 91,9% (192/209) лабораторий в качестве стандартного образца для одной пробы использовали пару флаконов с аэробной и анаэробной питательной средой. Только 33,5% (70/209) лабораторий контролировали объем взятой крови для инокуляции во флаконы ($8,1 \pm 2,2$ мл), наиболее распространенное время инкубации составляло 5 дней в 69,9% (146/209) лабораторий, а показатели позитивности бактериального роста отмечались в 14,1% случаев. Круглосуточное исследование образцов крови было доступно только в 42,4% лабораторий, из которых только 13% предоставляли круглосуточную службу по немедленной обработке проб с положительным ростом. При этом следует отметить, что в выходные и праздничные дни 9,3% лабораторий вообще не принимали образцы крови, а 15,2% не обрабатывали флаконы с положительным ростом, в то время как было выявлено, что более 40% образцов давали положительный рост именно в нерабочее время. Флаконы с культурой крови доставлялись в лаборатории в течение 4 ч (59,3% лабораторий), 12 ч (26,3%) и 24 ч (10,5%) ч. В 98,8% лабораторий использовали полуавтоматическую систему для культивирования образцов крови; 99% лабораторий, включенных в наблюдение, в качестве первого метода исследования первичной культуры крови использовали окрашивание по Граму. Только микробиологическими методами идентификации (посев

на плотные питательные среды с последующей идентификацией возбудителя) ограничивались 32,5% лабораторий, а 67,5% применяли различные быстрые методы диагностики, представленные матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией с времяпролетной масс-спектрометрией – MALDI-TOF MS (59,8% лабораторий), полимеразной цепной реакцией – ПЦР (21% лабораторий) и др. [15–19].

Таким образом, первым этапом для преодоления высокой частоты развития ИЭ неустановленной этиологии является соблюдение определенных требований, значительно повышающих качество лабораторной диагностики (табл. 1), в первую очередь, для основного, широко распространенного микробиологического исследования крови на стерильность, выполняемого в каждом случае. Рассмотрим особенности проведения лабораторных тестирований по идентификации возбудителя, доступных в современном алгоритме диагностики ИЭ.

Микробиологические (культуральные) исследования

Включают выделение чистой культуры возбудителя и его дальнейшую идентификацию по комплексу морфологических, культуральных, тинкториальных, биохимических и антигенных признаков. Современные автоматизированные системы инкубирования, непрерывного мониторинга роста микроорганизмов и микробиологического исследования крови (например, Microscan, Siemens Healthcare Diagnostics; BD Phoenix Automated Microbiology System; VITEK, bioMérieux) дают возможность идентифицировать большинство клинически значимых возбудителей ИЭ [20].

Существуют некоторые различия относительно количества образцов (проб) крови, достаточного для проведения исследования в полном объеме и длительности инкубирования [20]. Американская ассоциация кардиологов и Европейское общество кардиологов рекомендуют исследовать не менее трех (каждый образец включает проведение параллельного исследования во флаконах с аэробной и анаэробной питательной средой), взятых из трех разных вен с интервалом 30 мин [2, 10]. Британское общество антимикробной химиотерапии при подозрении на сепсис и острый ИЭ рекомендует взятие двух образцов крови с интервалом 1 ч, а при подозрении на подострый ИЭ – трех образцов с интервалом 6 ч [21]. Как правило, используется 3 образца крови для культивирования (всего 6 флаконов: 3 с аэробной и 3 с анаэробной питательной средой), реже берут два (каждый из которых состоит из двух флаконов с аэробной и одного с анаэробной питательной средой) [22].

Взятие образцов крови должно проводиться с соблюдением строгих требований (см. табл. 1). Полученные об-

разцы в максимально короткие сроки (не более 2–4 ч) доставляются в автоматизированные системы для инкубирования [2, 15, 20]. После этого в автоматическом режиме происходит оптическое считывание состояния индикатора, находящегося в области дна флакона и реагирующего изменением окраски на нарастание концентрации углекислого газа, синтезируемого микроорганизмами в процессе своего роста. При изменении цвета индикатора инкубатор подает сигнал, по получении которого флакон извлекают, выполняют окраску по Граму и микроскопическое исследование его содержимого, последовательный посев гемокультуры на плотные питательные среды с идентификацией микроорганизмов и определением чувствительности/резистентности к антибактериальным препаратам [23].

Стандартное время для получения роста, выделения чистой культуры и идентификации возбудителя при исследовании биологического материала на жидких и твердых питательных средах составляет от 18–24 ч до нескольких суток [7]. Этого времени достаточно для вы-

явления практически всех возбудителей ИЭ, включая *Candida spp.*, *Abiotrophia defectiva* и *Granulicatella spp.* Известно, что грамотрицательные бактерии часто дают рост во флаконах уже через 6 ч, инкубация грибов длится около 72 ч, имеются данные о необходимости сверхдлительного культивирования для *Cutibacterium acnes* (ранее *Propionibacterium*) – до 14 дней [24]. Традиционно считается, что бактерии группы НАСЕК относятся к труднокультивируемым микроорганизмам, однако современные автоматизированные системы позволяют выделять даже такого рода бактерии с увеличенным временем инкубации [25, 26]. Наряду с идентификацией возбудителя оценивается его чувствительность/резистентность к антибактериальным препаратам, что достигается применением традиционных подходов (например, метод серийных разведений и его модификации, метод Kirby–Bauer) [23].

При соблюдении всех условий проведения исследования ожидается, что большинство возбудителей ИЭ выявляются при использовании современных систем гемокультивирования. Однако взятие крови на фоне АБТ,

Таблица 1 (начало). Требования, повышающие качество исследований по идентификации возбудителя при диагностике ИЭ, доступные для практического внедрения [2, 6, 14, 15]

Обязательные параметры, влияющие на качество проведения исследования	Критические ошибки	Пути по повышению качества проведения исследования
Микробиологические исследования – позволяют идентифицировать микроорганизм на основе фенотипических (морфология колоний, выращенных на твердых субстратах), биохимических и иммунологических признаков после предварительного культивирования на жидких и твердых питательных средах		
- При подозрении на ИЭ проводится взятие не менее 3 образцов крови с интервалом 30 мин между каждой пробой. - При подозрении на лихорадку неясного генеза – не менее 2 образцов крови с интервалом не менее 1 ч между первой и последней пробой. - Взятие образцов крови осуществляется путем пункции разных периферических вен со строгим соблюдением правил асептики и антисептики. - Для исключения вероятности контаминации образца во время пункции первые 2 мл крови для исследования не используются (удаляются). - Взятие биологических образцов проводится до назначения АБТ. - Исследование каждого биологического образца проводится в аэробных и анаэробных условиях (два флакона: с аэробной и анаэробной питательной средой). - Достаточный объем исследуемого образца крови на один флакон (8–10 мл). - Доставка биологических образцов в диагностическую лабораторию должна осуществляться в течение 2–4 ч. - Время инкубации биологических образцов должно быть достаточным (от 18–24 ч до 5–7 дней). - При проведении исследования на фоне АБТ: - рассмотреть возможность отмены АБТ на 48–72 ч; - проводить исследование в специальных условиях (например: использование сорбентов для антибиотиков)	- Недостаточное количество образцов крови для исследования. - Взятие крови из центральных катетеров. - Взятие крови на фоне активной АБТ в отсутствие возможности использования специальных сред для исследования. - Взятие биологических образцов в один флакон (например, только с аэробной питательной средой). - Малый объем исследуемого образца крови (<8 мл). - Поздняя доставка биологического материала в диагностическую лабораторию (>4 ч, крайне поздно >24–48 ч). - Длительное хранение биологических образцов без соблюдения температурного режима. - Недостаточное время инкубации биологических образцов	- Изменение режима работы лаборатории с учетом необходимости круглосуточного культивирования образцов крови и анализа проб с «положительным ростом». - Использование современных автоматизированных систем культивирования и непрерывного мониторинга роста микроорганизмов в образцах крови. - Использование качественных питательных сред, отвечающих современным требованиям (например, флаконы с обогащенной питательной средой). - Соблюдение временного промежутка и температурного режима при доставке исследуемых образцов в диагностическую лабораторию. - Соблюдение длительности периода инкубации биологических образцов. - Интеграция быстрых методов идентификации возбудителя (MALDI–TOF MS). - При подозрении на ИЭ, вызванный труднокультивируемыми патогенами, проводить дополнительные исследования (иммунохимические, ПЦР, секвенирование)

Таблица 1 (продолжение). Требования, повышающие качество исследований по идентификации возбудителя при диагностике ИЭ, доступные для практического внедрения [2, 6, 14, 15]

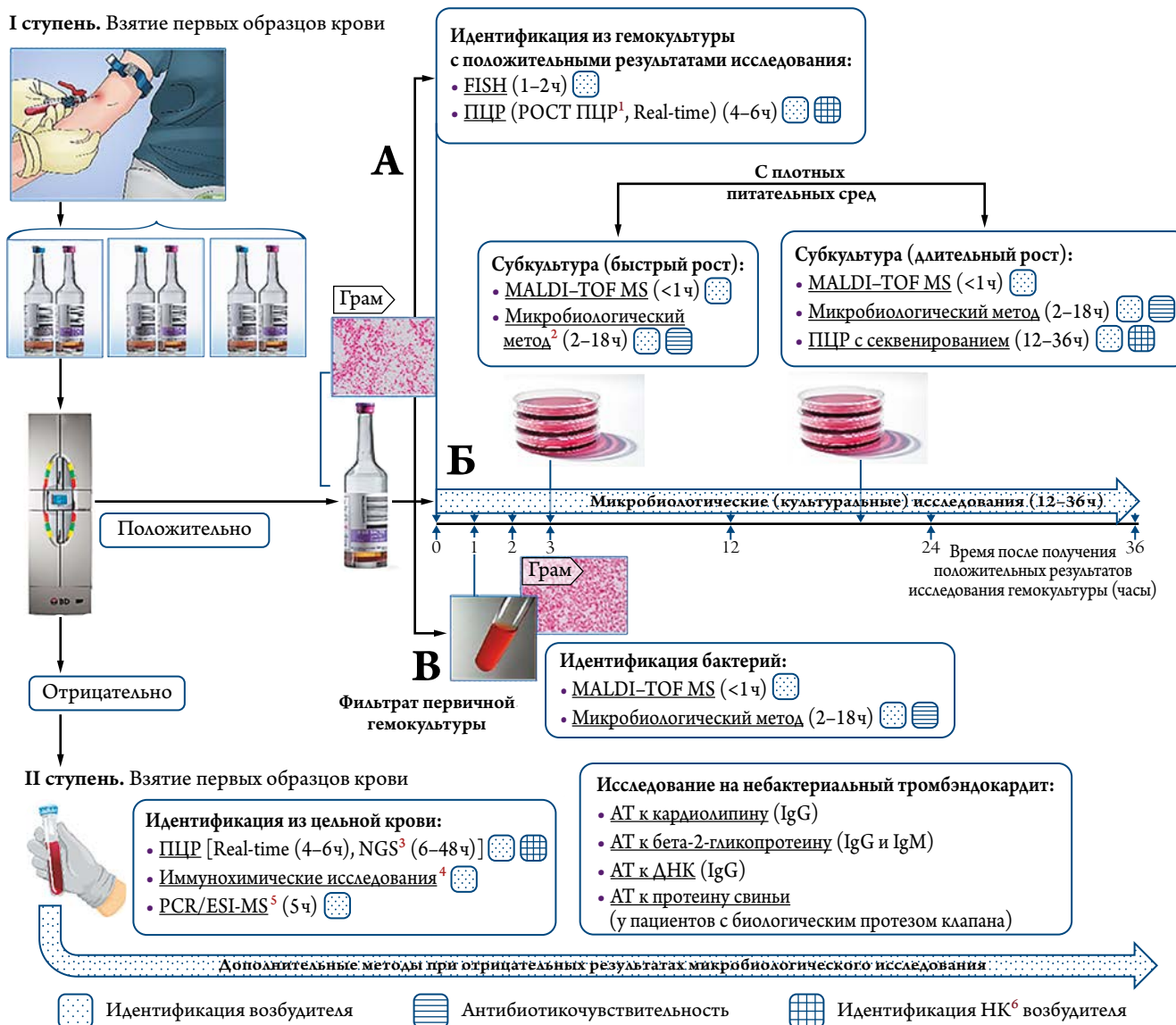
Обязательные параметры, влияющие на качество проведения исследования	Критические ошибки	Пути по повышению качества проведения исследования
Иммунохимические исследования – в основе метода лежит специфическое взаимодействие антиген – антитело, позволяющее качественно или количественно определять различные низкомолекулярные соединения (антигены различных возбудителей; Ig классов А, М, G и др.)		
Исследование наиболее информативно при подозрении на ИЭ, вызванный атипичными возбудителями: <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Bartonella spp.</i>, <i>Brucella spp.</i>, <i>Tropheryma whipplei</i>, <i>Mycoplasma spp.</i>, <i>Legionella spp.</i>, <i>Chlamydia/Chlamydophila spp.</i> и др.	- Проведение исследования не по показаниям (поиск неспецифичных АТ к АГ неопределенного круга возбудителей). - Доставка и хранение биологических образцов без соблюдения температурного режима	- Использование НР с доказанным отсутствием или минимально низким процентом перекрестной реактивности с АТ к АГ других микроорганизмов. - Соблюдение температурного режима при доставке и хранении исследуемых биологических образцов
МАНК (ПЦР) и секвенирование – методы, направленные на обнаружение специфических участков ДНК или РНК микроорганизмов в различных типах биологического материала в кратчайшие сроки		
Чрезвычайная важность преаналитического этапа! - Соблюдение правил асептики и антисептики при взятии образца крови/ткани иссеченного клапана для исследования. - Взятие образца крови осуществляется путем пункции периферических вен. - Взятие образца крови следует производить в стерильную пробирку с 6% ЭДТА. - При взятии крови для исключения вероятности контаминации образца во время пункции первые 2 мл для исследования не используются (удаляются)	- Проведение исследования не по показаниям (поиск НК неопределенного круга возбудителей). - Взятие крови из катетеров. - Использование в качестве антикоагулянта гепарина. - Доставка и хранение биологических образцов без соблюдения температурного режима	- Предпочтительно использование НР на основе ПЦР с видоспецифичными праймерами с высокими показателями аналитической чувствительности и специфичности. - Использование НР с доказанным отсутствием или минимально низким процентом влияния интерферирующих веществ. - Использование международных баз геномных данных. - Соблюдение температурного режима при доставке и хранении исследуемых биологических образцов
MALDI-TOF MS – метод, основанный на анализе белковых спектров микроорганизмов, используется для точного видового определения большинства возбудителей, значительно сокращая сроки идентификации при проведении микробиологического исследования		
Аналогично микробиологическим исследованиям (см. выше)	Аналогично микробиологическим исследованиям (см. выше)	- Расширение качественной базы данных референтных масс-спектров микроорганизмов. - При проведении анализа необходимо учитывать, что существуют определенные трудности дифференциации сходных/близкородственных организмов, идентификации полифлоры. - При возникновении трудностей идентификации возбудителей применять дополнительные методы (ПЦР, секвенирование)

ИЭ – инфекционный эндокардит; АБТ – антибактериальная терапия; АТ – антитела; АГ – антигены; МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот; ПЦР – полимеразная цепная реакция; НК – нуклеиновые кислоты, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота; ЭДТА – этилендиаминуксусная кислота, предотвращает свертывание крови в пробирке; MALDI-TOF MS – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией; НР – наборы реагентов.

а также наличие трудно/некультивируемых этиопатогенетически значимых микроорганизмов определяют высокую частоту развития ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови [2, 3, 27, 28]. Очевидно, что неотъемлемым условием успешной идентификации возбудителя в крови является получение адекватного количества качественных образцов крови до назначения АБТ (см. табл. 1). Однако ввиду часто позднего обращения пациентов за медицинской помощью у большинства обследуемых АБТ, как правило, про-

водится уже на догоспитальном этапе. Для таких случаев рекомендовано рассмотреть возможность прекращения приема обследуемыми АБТ на несколько дней (согласно некоторым данным, до 10 дней) с повторным микробиологическим исследованием крови и/или использование для выполнения культивирования специальных флаконов, содержащих обогащенную питательную среду и сорбент для антибиотиков (например, активированный уголь или полимерные гранулы) [21]. К сожалению, в настоящее время у большинства пациентов с ИЭ, получаю-

Рисунок 1. Алгоритм этиологической диагностики инфекционного эндокардита



А – определение возбудителя из гемокультуры с положительными результатами исследования, без дополнительной обработки; Б – определение возбудителя после посева первичной гемокультуры на плотные питательные среды; В – определение возбудителя из фильтрата первичной гемокультуры.

1. Тестирование в месте оказания медицинской помощи (Point-of-care testing, ПОСТ, экспресс-тестирование); 2. Микробиологический метод – автоматизированные системы культивирования; 3. NGS – секвенирование нового поколения; 4. Обнаружение антител (АТ) к *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Tr. whipplei*, *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia/Chlamydophila* spp. и грибам); 5. PCR/ESI-MS – электрораспылительная ионизационная масс-спектрометрия; 6. НК – нуклеиновая кислота (ДНК или РНК).

щих АБТ, эти рекомендации не выполняются, что и определяет неприемлемо высокий уровень ложноотрицательных результатов.

Второй причиной ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови является ИЭ, вызванный труднокультивируемыми патогенами – *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp. и *Tr. whipplei*, на долю которых приходится до 37, 28 и 6% случаев ИЭ неустановленной этиологии соответственно [7, 29, 30]. К другим редким возбудителям ИЭ относятся *Cutibacterium acnes*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia/Chlamydophila* spp., бактерии

из группы HACEK, *Streptococcus defectiva* (например, *Gemella* spp.), *Granulicatella* spp., *Abiotrophia* spp. или грибы (преимущественно *Candida* spp.) [2, 7, 25].

Для преодоления высокой распространенности ИЭ неустановленной этиологии используется ряд высокотехнологичных исследований, которые включены в мультимодальную стратегию для оптимизации выявления этиологического агента, представленных иммунохимическими и молекулярно-биологическими методами, среди которых наиболее распространены ПЦР, FISH (fluorescence in situ hybridization, флуоресцентная гибридизация in situ), MALDI-TOF MS (рис. 1), а также пред-

ложены требования, повышающие качество проводимых исследований, непосредственно применимые на практике (табл. 1).

Иммунохимические исследования

Направлены на обнаружение специфических антител к антигенам искомых возбудителей, характеризуются высокой аналитической специфичностью и чувствительностью, быстротой проведения. Они применяются при подозрении на ИЭ, ассоциированный с атипичными возбудителями: *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, а также для *Tr. whipplei*, в некоторых случаях для *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia/Chlamydophila spp.* и грибов [31]. Наиболее достоверные результаты иммунохимического исследования продемонстрированы для *Coxiella burnetii* (большой критерий ИЭ иммуноглобулин G – IgG фазы I >1:800) [10, 13]. Среди ограничений следует отметить следующее: перекрестная реактивность (*Bartonella spp.* и *Chlamydia/Chlamydophila spp./Legionella spp.*; *Bartonella spp.* и *Coxiella spp.*), выявление анамнестических антител (антитела класса IgG к антигенам возбудителей заболеваний, перенесенных ранее) и не связанных с оцениваемым эпизодом ИЭ, невозможность исследования на антибиотикорезистентность и трудности применения метода у пациентов с нарушениями иммунной системы [10, 13, 31].

Молекулярно-биологические исследования

Включают методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), секвенирование, методы на основе масс-спектрометрического анализа.

МАНК и секвенирование

Наиболее широкое распространение среди молекулярно-биологических методов, основанных на МАНК, включенных в алгоритм диагностики ИЭ, получила ПЦР, в основе которой лежит многократное избирательное копирование (амплификация) определенного участка нуклеиновых кислот (НК).

Для ИЭ неустановленной этиологии при выполнении лабораторных исследований наиболее эффективно применение видоспецифичной ПЦР в формате моноплекс (определение одного вида возбудителя) или мультиплекс (несколько видов возбудителей одновременно в одной постановке) в связи с доказанной ее высокой диагностической эффективностью для выявления как трудно/некультивируемых микроорганизмов, так и других возбудителей с доказанной этиопатогенетической значимостью при ИЭ. В отсутствие предположений о потенциальном возбудителе ИЭ с неустановленной этиологией возможно проведение родоспецифичной ПЦР [выявление более широкой генетической группы возбудителей – рода, семейства (например, *Streptococcus spp.*), без возможности

определения до вида в рамках проводимого исследования, также в формате моно/мультиплекс] с целью сужения диагностического поиска с последующей расшифровкой до вида (при необходимости), например, с помощью использования наборов реагентов на основе видоспецифичной ПЦР или секвенирования по Сенгеру.

В современной этиологической диагностике ИЭ на определенных этапах могут применяться различные высокотехнологичные методы исследования (см. рис. 1): флуоресцентная гибридизация *in situ*, FISH (основана на гибридизации искомых микроорганизмов с помощью флуоресцентно меченных олигонуклеотидных зондов, комплементарных специфическим участкам гена 16S или 18S рРНК, что позволяет идентифицировать возбудителя до рода, установить его местонахождение); ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ; основана на определении искомой мишени в качественном или преимущественно количественном формате после каждого цикла амплификации); секвенирование, в том числе секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS высокопроизводительное секвенирование, массовое параллельное секвенирование) – одно из наиболее перспективных современных направлений [32–35]. NGS – общее название для ряда различных методов, позволяющих одновременно определять последовательности НК либо для очень большого количества коротких молекул ДНК (до нескольких миллионов молекул длиной 450–550 пар оснований) – секвенирование второго поколения, либо для относительно небольшого количества очень длинных молекул (до нескольких десятков тысяч молекул длиной до 200 000 пар оснований) – секвенирование третьего поколения.

Применяемые в настоящее время молекулярно-биологические исследования обладают несомненными временными преимуществами, высокой диагностической эффективностью (приближающейся к 100%) с возможностью идентификации трудно/некультивируемых микроорганизмов. Из важных особенностей МАНК следует отметить: возможность получения ложноотрицательных/дискордантных результатов (ограниченный перечень идентифицируемых патогенов, относительные трудности применения метода при обследовании пациентов на АБТ, связанные со снижением концентрации возбудителя в крови, и/или влияние интерферирующих веществ, относящихся к ингибиторам); ложноположительных результатов (идентификация этиопатогенетически незначимых возбудителей), для преодоления которых следует отдавать предпочтение видоспецифичной ПЦР (см. табл. 1); несовершенство разработанных алгоритмов по определению генетических маркеров антибиотикорезистентности; в ряде случаев высокая стоимость расходных материалов и необходимость создания специализированной лаборатории [6, 36, 37]. В настоящее вре-

моя совершенствование МАНК заключается в разработке и внедрении диагностических подходов, направленных на выявление генетических маркеров резистентности и факторов вирулентности микроорганизмов.

Методы, основанные на масс-спектрометрическом анализе

В последнее время в лабораторной диагностике инфекционных болезней получили распространение протомные методы исследования, среди которых в клинической микробиологии наиболее широко известна MALDI-TOF MS, базирующаяся на качественном и количественном измерении физических свойств веществ методами спектроскопии (анализ спектра поглощения исследуемого материала) и характеризующаяся сочетанием мощных аналитических возможностей и информативной базы данных (по состоянию на 2019 г. – до 2 700 видов микроорганизмов) с высокой автоматизацией, скоростью и простотой выполнения исследований [38]. MALDI-TOF MS позволяет проводить идентификацию возбудителя, что в сочетании с микробиологическим исследованием дает возможность с высокой точностью идентифицировать широкий спектр микроорганизмов, включая труднокультивируемые, в частности, род *Brucella spp.*

Среди особенностей применения метода в рамках диагностики ИЭ следует отметить, что биологическим материалом для исследования служит гемокультура (образцы крови пациента, культивированные во флаконах с аэробной и анаэробной питательной средой в специальных анализаторах), на получение которой требуется не менее 24 ч, как при проведении микробиологического исследования [39]. Выделяют два варианта MALDI-TOF MS: традиционная (объектом исследования служат колонии бактерий, выращенные на твердой питательной среде) и прямая (объект исследования – первичная гемокультура, т.е. взвесь микробных клеток, клеток крови и детрита в жидкой питательной среде) [40, 41]. Таким образом, после получения сигнала из автоматического анализатора о наличии роста микроорганизмов во флаконе время идентификации возбудителя при проведении прямой MALDI-TOF MS составляет не более 1 ч, а при традиционной MALDI-TOF MS – 16–18 ч (см. рис. 1). В настоящее время проводятся исследования по применению метода MALDI-TOF MS в сочетании с прямой идентификацией культуры крови, дополненные прямым определением чувствительности к АБТ путем тестирования фильтрата первичной гемокультуры. Это сокращает время получения окончательного результата до 11,4 ч по сравнению с 56,3 ч при использовании традиционного микробиологического метода [42].

Совершенствование методов MALDI-TOF MS также направлено на разработку способов выявления специфической

резистентности и факторов вирулентности (дифференцирование *Staphylococcus aureus* MRSA и MSSA; определение резистентности к бета-лактамам, основанное на детекции деградации бета-лактамов антибиотиков) [43–45]. Кроме того, имеются данные об успешном применении метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии в этиологической диагностике ИЭ, позволяющего обнаруживать специфические белки – маркеры возбудителей ИЭ непосредственно в анализируемом материале (кровь, биоптаты), минуя стадии предварительного посева на питательные среды [46, 47]. Разрабатываются методы, объединяющие ПЦР с ионизацией путем распыления в электрическом поле и масс-спектрометрию (PCR/ESI-MS – электрораспылительная ионизационная масс-спектрометрия) [48, 49].

Исследование ткани клапана сердца

Хирургическое лечение ИЭ требуется в 25–53% случаев [2, 11]. Последующее изучение тканей клапана сердца включает два важных этапа: гистологическое и этиологическое исследования, которые при подозрении на ИЭ должны проводиться даже в отсутствие видимых изменений. Показано, что характер воспаления зависит от вида этиологического агента, а также от длительности и активности заболевания. ИЭ, вызванный *S. aureus*, как правило, ассоциирован с острым воспалением и характеризуется обширной нейтрофильной инфильтрацией с крупными колониями микроорганизмов и соответствующими участками разрушения ткани клапана. Для подострого ИЭ, вызванного менее вирулентными организмами (например, зелеными стрептококками), характерно чередование участков нейтрофильного воспаления и бактериальных колоний с признаками регенерации с появлением фибрина и мононуклеарных клеток. В случае ИЭ, ассоциированного с *Bartonella spp.*, *C. burnetii* или *Tr. whipplei*, в клапанах определяются признаки хронического воспаления с преобладанием инфильтрации мононуклеарными клетками, макрофагами (для *C. burnetii* или *Tr. whipplei* – пенистые макрофаги) и лимфоцитами (для *Bartonella spp.*), без нейтрофилов, при этом макроскопически они могут иметь абсолютно неизменный вид [50], что ошибочно может приниматься за дегенеративные проявления. Помимо гистологического исследования, направленного на выявление признаков воспалительного процесса, необходимо определение наличия бактерий в ткани клапана, в первую очередь микроскопическими методами, позволяющими увидеть скопление колоний микроорганизмов как на поверхности, так и в толще тканей. Однако методами окрашивания определяются не все возбудители, часто по причине применения АБТ (изменяется морфология возбудителя) или инфицирования внутриклеточными возбудителями. Следует отметить, что нали-

чие возбудителя в ткани клапана не обязательно указывает на активный ИЭ, так как гистологическая элиминация микроорганизмов происходит значительно позже, поэтому окончательный результат исследования в ряде случаев носит субъективный характер и напрямую зависит от квалификации персонала, выполняющего анализ [51].

Идентификация возбудителя с поверхности ткани клапана или из вегетаций относится к патологическим критериям Дюка (2015 г.), в связи с чем практически все образцы тканей оперированных клапанов исследуются на наличие возбудителя методами, аналогичными таковым при исследовании крови на стерильность [7, 10, 21]. Если этиологический агент не установлен до хирургического вмешательства, например, микробиологическими или иммунохимическими (определение специфических антител к антигенам *S. burnetii*) методами, то иссеченные ткани пораженного клапана должны подвергаться обязательной гистопатологической и микробиологической оценке. Если возбудитель ИЭ установлен, то дополнительные микробиологические исследования резецированного клапана сердца при несоблюдении строгих правил асептики, минимизирующих риск контаминации, могут внести путаницу в идентификацию этиопатогенетического агента в связи с возможностью получения ложноположительных результатов. Ряд исследований продемонстрировал низкую диагностическую чувствительность и специфичность (6–26%) выявления этиологии ИЭ при исследовании тканей клапанов сердца [28, 51, 52]. Показано, что число дискордантных результатов микробиологического исследования тканей клапана сердца у оперированных пациентов по поводу ИЭ достигало 36%, при этом у пациентов без признаков ИЭ ложноположительные результаты микробиологического исследования тканей клапана сердца составляли 28%, что объясняется контаминацией во время взятия или предобработки (ошибки преаналитического этапа) [52]. В связи с низкой специфичностью идентификации выделяемых культур с поверхности клапанов сердца исследование последних микробиологическими методами можно рекомендовать только в случае ИЭ с неустановленным возбудителем или ИЭ с противоречивыми результатами микробиологического исследования крови до операции. Среди новых методов этиологической диагностики предпочтение следует отдавать молекулярно-биологическим (в особенности видоспецифичной ПЦР), отличающимся высокой чувствительностью и специфичностью, что чрезвычайно необходимо [6, 32, 33, 35].

Заключение

Современный инфекционный эндокардит отличается ростом распространенности заболевания с неустановленной этиологией, связанного с изменениями эпидемиологического профиля (увеличение частоты развития инфекционного эндокардита протезированных клапанов,

внутрисердечных устройств и нозокомиальных форм), а также с низкой частотой бактериемии по причине широкого использования антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, что обуславливает необходимость поиска способов повышения эффективности диагностики.

Решение проблемы ранней и точной этиологической диагностики и, соответственно, эффективного лечения невозможно без развития и совершенствования микробиологии. В первую очередь следует уделить внимание требованиям к исследованию крови при подозрении на инфекционный эндокардит, а именно: тестирование как минимум двух образцов культуры крови, каждый из которых состоит из двух флаконов с аэробной и анаэробной питательной средой, взятие достаточного объема крови для анализа, желательного до начала антибактериальной терапии. Именно некачественное проведение преаналитического этапа определяет высокую вероятность получения ложноположительного или ложноотрицательного результата. Важным вопросом диагностики инфекций крови, в том числе инфекционного эндокардита, является недостаточный охват лечебных учреждений многопрофильными лабораториями, работающими в режиме 24/7, что имеет решающее значение для улучшения качества диагностики (по данным литературы, 40–70% образцов поступают в лабораторию или дают положительный рост именно в нерабочие часы), а длительный период хранения образцов или позднее взятие крови значительно снижают вероятность идентификации этиопатогенетически значимого инфекционного агента. Одним из решений по 24-часовому охвату работы лаборатории может быть сотрудничество с крупными лабораториями, работающими в круглосуточном режиме.

Разработка и внедрение в практику новых медицинских технологий, специфических методов диагностики позволили существенно улучшить этиологическую диагностику инфекционного эндокардита, однако идеальное исследование в настоящее время пока не разработано, все рассмотренные в статье приемы обладают как преимуществами, так и недостатками.

Традиционное микробиологическое исследование наиболее широко применяется в диагностике инфекционного эндокардита и отличается высокой аналитической чувствительностью и специфичностью, возможностью определения антибиотикорезистентности, при неприемлемо большой длительности проведения исследования, с высокими требованиями к взятию биологического материала и высокой частотой получения ложноотрицательных результатов (инфекционный эндокардит неустановленной этиологии). Для повышения качества микробиологических исследований в настоящее время рекомендуется использование современных автоматизированных систем инкубирования и непрерывного мо-

нитинга роста микроорганизмов, применение всех возможных способов минимизации влияния антибактериальной терапии на результаты, позволяющих идентифицировать большинство значимых возбудителей инфекционного эндокардита.

Иммунохимические исследования при высокой аналитической чувствительности и специфичности ограничены возможностью получения ложноположительных результатов и невозможностью определения антибиотикорезистентности.

Молекулярно-биологические методы (методы амплификации нуклеиновых кислот, секвенирование) характеризуются быстротой получения результата, крайне высокой аналитической чувствительностью и специфичностью, но ограничены высокой стоимостью и многоэтапностью проведения анализа, строгими требованиями к оснащению лаборатории и качеству наборов реагентов, а также отсутствием возможности определения чувствительности к широкому спектру антибиотиков, вероятностью получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов тестирования.

Методы, основанные на масс-спектрометрическом анализе, отличаются высокой производительностью, аналитической и диагностической чувствительностью/специфичностью и низкой стоимостью (при условии наличия обширной, достаточной качественной базы данных референтных масс-спектров), но ограничены возможностью проведения исследования только из гемокультуры, труд-

ностями идентификации ко-патогенов, внутриродовой и внутривидовой дифференциации, сложностями определения резистентности возбудителей к антибиотикам.

Достоверным методом диагностики инфекционного эндокардита всегда считалось исследование ткани пораженного клапана сердца, однако вероятность получения ложноотрицательных/ложноположительных результатов исследования определяет необходимость комплексного исследования, включающего гистологическую оценку изменений клапана, дополненную выявлением этиологического агента из самой ткани, оптимальнее всего методами амплификации нуклеиновых кислот.

Таким образом, сочетание принципов микробиологии с достижениями новых высокотехнологичных методов (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией, полимеразная цепная реакция, секвенирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, секвенирование нового поколения) при исследовании культуры крови и тканей пораженного клапана сердца – обязательные элементы успешной своевременной этиологической диагностики инфекционного эндокардита, внедрение которых в практическую деятельность врача является составляющей неотъемлемой частью персонализированной медицины.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 08.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(39):3222–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta J-P, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
- Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(5):463–73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
- Tyrin V.P. Infective endocarditis. 2nd edition, expanded and revised. -М.: GEOTAR-Media;2013. - 368 p. [Russian: Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. 2-е издание, дополненное и переработанное. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. - 368с]. ISBN 978-5-9704-2080-5
- Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V., Vlasova E.E., Drozdovich E.L., Elokhina E.V. et al. Real practice of therapy of infective endocarditis in the Russian Federation: intermediate results of the MAESTRO study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(2 S1):18–9. [Russian: Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., Власова Е.Е., Дроздович Е.Л., Елохина Е.В. и др. Реальная практика терапии инфекционного эндокардита в РФ: промежу-
- точные результаты исследования МАЭСТРО. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(2 S1):18–9]
- Kotova E.O., Domonova E.A., Karaulova Yu.L., Milto A.S., Pisaryuk A.S., Silvestrova O.Yu. et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiological diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):62–7. [Russian: Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Мильто А.С., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю. и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):62–7]. DOI: 10.17116/terarkh2016881162-67
- Fournier P, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta J, Arzouni J et al. Comprehensive Diagnostic Strategy for Blood Culture–Negative Endocarditis: A Prospective Study of 819 New Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(2):131–40. DOI: 10.1086/653675
- Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S., Milto A.S., Kotova E.O., Karaulova Yu.L. et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66–75. [Russian: Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С., Мильто А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66–75]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192
- Morpeth S. Non-HACEK Gram-Negative Bacillus Endocarditis. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(12):829–35. DOI: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicro-

- bial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
11. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet*. 2012;379(9819):965–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60755-1
12. Korber F, Zeller I, Grünstädl M, Willinger B, Apfalter P, Hirschl AM et al. SeptiFast versus blood culture in clinical routine – A report on 3 years experience. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(11–12):427–34. DOI: 10.1007/s00508-017-1181-3
13. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(4):633–8. DOI: 10.1086/313753
14. Małek-Elikowska M, Elikowski W, Lisiecka M, Szyszka A. Microbiological diagnostics of infective endocarditis in the light of the new guidelines of the European Society of Cardiology with particular focus on the molecular methods. *Przegląd Lekarski*. 2016;73(7):525–9. PMID: 29677426
15. Idelevich EA, Seifert H, Sundqvist M, Scudeller L, Amit S, Balode A et al. Microbiological diagnostics of bloodstream infections in Europe – an ESGIBES survey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(11):1399–407. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.024
16. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(9):935–43. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.03.031
17. Morton B, Nagaraja S, Collins A, Pennington SH, Blakey JD. A Retrospective Evaluation of Critical Care Blood Culture Yield – Do Support Services Contribute to the “Weekend Effect”? *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0141361. DOI: 10.1371/journal.pone.0141361
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304–77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
19. Lamy B, Ferroni A, Henning C, Cattoen C, Laudat P. How to: accreditation of blood cultures’ proceedings. A clinical microbiology approach for adding value to patient care. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(9):956–63. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.011
20. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(9):2599–608. DOI: 10.1128/JCM.00635-17
21. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(2):269–89. DOI: 10.1093/jac/dkr450
22. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ, Cockrell FR. Optimized Pathogen Detection with 30- Compared to 20-Milliliter Blood Culture Draws. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(12):4047–51. DOI: 10.1128/JCM.01314-11
23. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Express identification of positive blood cultures using direct MALDI-TOF mass spectrometry. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(5):71–5. [Russian: Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Экспресс-идентификация положительных гемокультур с помощью метода прямой MALDI-TOF-масс-спектрометрии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):71–5]
24. Sohail MR, Gray AL, Baddour LM, Tleyjeh IM, Virk A. Infective endocarditis due to *Propionibacterium* species. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(4):387–94. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02703.x
25. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB et al. Utility of Extended Blood Culture Incubation for Isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* Organisms: a Retrospective Multicenter Evaluation. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(1):257–9. DOI: 10.1128/JCM.44.1.257-259.2006
26. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M et al. HACEK Infective Endocarditis: Characteristics and Outcomes from a Large, Multi-National Cohort. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63181. DOI: 10.1371/journal.pone.0063181
27. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2369–413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285
28. Lamas CC, Fournier P-E, Zappa M, Brandão TJD, Januário-da-Silva CA, Correia MG et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016;44(4):459–66. DOI: 10.1007/s15010-015-0863-x
29. Houpiakian P, Raoult D. Blood Culture-Negative Endocarditis in a Reference Center: Etiologic Diagnosis of 348 Cases. *Medicine*. 2005;84(3):162–73. DOI: 10.1097/01.md.0000165658.82869.17
30. Geissdorfer W, Moos V, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Tandler R et al. High Frequency of *Tropheryma whippelii* in Culture-Negative Endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(2):216–22. DOI: 10.1128/JCM.05531-11
31. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(9):2283–7. DOI: 10.1128/JCM.35.9.2283-2287.1997
32. Cheng J, Hu H, Kang Y, Chen W, Fang W, Wang K et al. Identification of pathogens in culture-negative infective endocarditis cases by metagenomic analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2018;17(1):43. DOI: 10.1186/s12941-018-0294-5
33. Cheng J, Hu H, Fang W, Shi D, Liang C, Sun Y et al. Detection of pathogens from resected heart valves of patients with infective endocarditis by next-generation sequencing. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;83:148–53. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.03.007
34. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G et al. Integrative genomics viewer. *Nature Biotechnology*. 2011;29(1):24–6. DOI: 10.1038/nbt.1754
35. Speranskaya A.S. Sequencing Next Gen. P. 145–171. In: Ageeva M.R., Azarova V.S., Alvares Figeroa M.V., Veselova O.A., Gushin A.E., Dedkov V.G. et al. Molecular diagnostics of infectious diseases. -M.: RИПОЛ classic;2018. - 654 p. [Russian: Сперанская А.С. Секвенирование Next Gen. С. 145–171. В книге: Агеева М.Р., Азарова В.С., Альварес Фигероа М.В., Веселова О.А., Гушин А.Е., Дедков В.Г. и др. Молекулярная диагностика инфекционных болезней. - М.: РИПОЛ классик, 2018. – 658с]. ISBN 978-5-386-12296-6
36. Maneg D, Sponsel J, Müller I, Lohr B, Penders J, Madlener K et al. Advantages and Limitations of Direct PCR Amplification of Bacterial 16S-rDNA from Resected Heart Tissue or Swabs Followed by Direct Sequencing for Diagnosing Infective Endocarditis: A Retrospective Analysis in the Routine Clinical Setting. *BioMed Research International*. 2016;2016:7923874. DOI: 10.1155/2016/7923874
37. Harris KA, Yam T, Jalili S, Williams OM, Alshafi K, Gouliouris T et al. Service evaluation to establish the sensitivity, specificity and additional value of broad-range 16S rDNA PCR for the diagnosis of infective endocarditis from resected endocardial material in patients from eight UK and Ireland hospitals. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33(11):2061–6. DOI: 10.1007/s10096-014-2145-4
38. Strashnikova N.S., Martynova G.P., Salmina A.B., Olovyanikova R.Ya., Kutaykov V.A., Tohidpur A. Possibilities of using proteomic analysis in infectiology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):248–61. [Russian: Страшникова Н.С., Мартынова Г.П., Салмина А.Б., Оловяникова Р.Я., Кутяков В.А., Тохидапур А. Возможности применения протеомного анализа в инфектологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):248–61]. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-248-261
39. Croxatto A, Prod’hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Mi-*

- crobiology Reviews. 2012;36(2):380–407. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x
40. Prod'homme G, Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Direct Bacterial Identification from Positive Blood Culture Pellets. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(4):1481–3. DOI: 10.1128/JCM.01780-09
41. Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Gonzalez-Avila M, Cembrero-Fucinos D, Herrero-Hernandez A, Gonzalez-Buitrago JM et al. Direct Identification of Urinary Tract Pathogens from Urine Samples by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(6):2110–5. DOI: 10.1128/JCM.02215-09
42. Machen A, Drake T, Wang YF (Wayne). Same Day Identification and Full Panel Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria from Positive Blood Culture Bottles Made Possible by a Combined Lysis-Filtration Method with MALDI-TOF VITEK Mass Spectrometry and the VITEK2 System. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87870. DOI: 10.1371/journal.pone.0087870
43. Burckhardt I, Zimmermann S. Using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry To Detect Carbapenem Resistance within 1 to 2.5 Hours. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(9):3321–4. DOI: 10.1128/JCM.00287-11
44. Hooff GP, van Kampen JJA, Meesters RJW, van Belkum A, Goessens WHF, Luidert TM. Characterization of β -Lactamase Enzyme Activity in Bacterial Lysates using MALDI-Mass Spectrometry. *Journal of Proteome Research*. 2012;11(1):79–84. DOI: 10.1021/pr200858r
45. Kostrzewa M, Sparbier K, Maier T, Schubert S. MALDI-TOF MS: an upcoming tool for rapid detection of antibiotic resistance in microorganisms. *PROTEOMICS – Clinical Applications*. 2013;7(11–12):767–78. DOI: 10.1002/prca.201300042
46. Rumbesht V.V., Matsionis A.E., Dyuzhikov A.A., Sarvilina I.V. Immunoproteomics of infective endocarditis of native heart valves. *Medical Immunology*. 2008;10(1):27–34. [Russian: Румбешт В.В., Мационис А.Э., Дюжиков А.А., Сарвилина И.В. Иммунопротеомика инфекционного эндокардита нативных клапанов сердца. *Медицинская иммунология*. 2008;10(1):27–34]
47. Osipov G.A., Zybina N.N., Rodionov G.G. Experience of Using Mass Spectrometry of Microbial Markers in Laboratory Diagnostics. *Medical Alphabet*. 2013;1(3):64–7. [Russian: Осипов Г.А., Зыбина Н.Н., Родионов Г.Г. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике. *Медицинский алфавит*. 2013;1(3):64–7]
48. Brinkman CL, Vergidis P, Uhl JR, Pritt BS, Cockerill FR, Steckelberg JM et al. PCR-electrospray ionization mass spectrometry for direct detection of pathogens and antimicrobial resistance from heart valves in patients with infective endocarditis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(7):2040–6. DOI: 10.1128/JCM.00304-13
49. Wallet F, Herwegh S, Decoene C, Courcol RJ. PCR-electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry: a new tool for the diagnosis of infective endocarditis from heart valves. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;76(2):125–8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.007
50. Lepidi H, Houpihan P, Liang Z, Raoult D. Cardiac Valves in Patients with Q Fever Endocarditis: Microbiological, Molecular, and Histologic Studies. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;187(7):1097–106. DOI: 10.1086/368219
51. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(6):697–704. DOI: 10.1086/367842
52. Munoz P, Bouza E, Marin M, Alcala L, Rodriguez Creixems M, Valerio M et al. Heart Valves Should Not Be Routinely Cultured. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(9):2897–901. DOI: 10.1128/JCM.02173-07

Алехин М.Н.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

КЛАССИФИКАЦИЯ СТАДИЙ ВЫРАЖЕННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА НА ОСНОВЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВНЕКЛАПАННОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА

Статья представляет собой тематический обзор литературы, посвященный анализу недавно предложенной классификации стадий выраженного аортального стеноза на основе распространенности внеклапанного поражения сердца, а также ее модифицированного варианта, предназначенного для бессимптомных пациентов. Представлены исследования, в которых анализировалось прогностическое значение предложенной классификации. Использование классификации позволяет прогнозировать течение заболевания у пациентов с выраженным аортальным стенозом при замене клапана. Классификация базируется на рутинно используемых структурно-функциональных эхокардиографических признаках с уже доказанным прогностическим значением в отношении неблагоприятных событий у пациентов после протезирования аортального клапана. Обсуждаются ограничения классификации стадий выраженного аортального стеноза на основе распространенности внеклапанного поражения сердца.

Ключевые слова	Выраженный аортальный стеноз; левый желудочек; эхокардиография; левое предсердие; правый желудочек
Для цитирования	Alekhin M.N. Classification of stages of severe aortic stenosis based on the prevalence of extravalvular heart damage. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(1):98–103. [Russian: Алехин М. Н. Классификация стадий выраженного аортального стеноза на основе распространенности внеклапанного поражения сердца. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):98–103]
Автор для переписки	Алехин Михаил Николаевич. E-mail: amn@mail.ru

Кальцинированный аортальный стеноз (АС) является самым распространенным клапанным пороком сердца в индустриально развитых странах, и успехи современной медицины позволяют прогнозировать дальнейший неуклонный рост в ближайшие 20 лет в связи со старением населения этих стран [1]. Единственным эффективным способом лечения АС является хирургическая или чрескатетерная замена аортального клапана (АК). В соответствии с современными рекомендациями подобные вмешательства считаются оправданными у пациентов с гемодинамически выраженным АС, имеющим клиническую симптоматику, обусловленную выраженным стенозом АК или систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), определяемую по снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 50% [2, 3]. Ведение пациентов с выраженным АС, не имеющих субъективных симптомов при нормальной систолической функции ЛЖ, до сих пор остается открытым вопросом. Американские рекомендации предлагают замену клапана у пациентов с очень выраженным АС (максимальная скорость через АК более 5 м/с) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В) или при быстром прогрессировании АС и низком риске вмешательства (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С [2]). Риск внезапной смерти у пациентов с выраженным АС, но при этом бессимптомным, составляет менее 1% [4]. Однако диагностика симптомов, обусловленных АС, может быть затруднена

у пожилых пациентов, у которых нередко имеются другие заболевания или отсутствуют физические нагрузки в повседневной жизни.

Классификация АС на основе распространенности внеклапанного поражения сердца

Genereux P. с соавт. [5] предложили классификацию АС с выделением стадий на основе распространенности внеклапанного поражения сердца и показали, что такой подход позволяет прогнозировать течение заболевания у пациентов с выраженным стенозом при замене клапана. Важно отметить, что эта классификация базируется на рутинно используемых структурных и функциональных эхокардиографических признаках с уже доказанным прогностическим значением в отношении неблагоприятных событий у пациентов после протезирования АК.

В соответствии с предложенной Genereux P. с соавт. [5] классификацией АС на основе распространенности внеклапанного поражения сердца выделяют 5 стадий (табл. 1).

Стадия 0 соответствует только поражению АК без каких-либо внеклапанных поражений сердца.

Стадия 1 предполагает наличие гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин) и/или увеличенное давление

Таблица 1. Оригинальная [5] и модифицированная [6] классификации стадий выраженного аортального стеноза на основе распространенности внеклапанного поражения сердца

Эхокардиографические показатели			
Стадии	Критерии	Оригинальная классификация, предложенная Genereaux P. с соавт. [5]	Модифицированная классификация, предложенная для пациентов с выраженным бессимптомным аортальным стенозом [6] (изменения выделены курсивом)
0	Нет изменений сердца	–	–
1	Изменения ЛЖ	Увеличение индекса массы миокарда ЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин. $E/e' >14$. Фракция выброса ЛЖ $<50\%$	Увеличение индекса массы миокарда ЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин. <i>Диастолическая дисфункция ЛЖ $\geq \text{II}$ стадии*</i> . <i>Фракция выброса ЛЖ $<60\%$†. Глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ $\leq 15\%$†</i>
2	Изменения левого предсердия или митрального клапана	Индекс объема левого предсердия $>34 \text{ мл/м}^2$. Умеренная–выраженная митральная регургитация. Фибрилляция предсердий	Индекс объема левого предсердия $>34 \text{ мл/м}^2$. Умеренная–выраженная митральная регургитация. Фибрилляция предсердий
3	Изменения легочных сосудов или трехстворчатого клапана	Систолическая легочная гипертензия $\geq 60 \text{ мм рт.ст.}$. Умеренная–выраженная трехстворчатая регургитация	Систолическая легочная гипертензия $\geq 60 \text{ мм рт.ст.}$. Умеренная–выраженная трехстворчатая регургитация
4	Изменения правого желудочка	Умеренная–выраженная дисфункция правого желудочка	Изменения правого желудочка или <i>субклиническая сердечная недостаточность. Снижение индекса ударного объема $<30 \text{ мл/м}^2$</i>

† – Левожелудочковой субклинической дисфункцией считается значение глобального продольного стрейна ЛЖ $\leq 15\%$ или фракция выброса ЛЖ $<60\%$.

* – Диастолическая дисфункция ЛЖ определяется согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации [7].
ЛЖ – левый желудочек.

наполнения ЛЖ ($E/e' >14$), и/или незначительная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $<50\%$).

Стадия 2 соответствует вовлечению левого предсердия и/или митрального клапана, что проявляется расширением левого предсердия (индекс объема левого предсердия $>34 \text{ мл/м}^2$) и/или фибрилляцией предсердий и/или умеренной или выраженной митральной регургитацией.

Стадия 3 проявляется вовлечением легочных сосудов и/или трехстворчатого клапана с наличием систолической легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии $>60 \text{ мм рт.ст.}$) и/или наличием умеренной или выраженной трехстворчатой регургитации.

Стадия 4 предполагает вовлечение правого желудочка, что проявляется умеренной или выраженной систолической дисфункцией, выявляемой при визуальном анализе, и основывается на следующих количественных критериях: снижение скорости движения фиброзного кольца трехстворчатого клапана в импульсно-волновом тканевом доплере менее $9,5 \text{ см/с}$ и/или экскурсия фиброзного кольца трехстворчатого клапана менее 17 мм .

Первоначально эта классификация была апробирована в исследованиях PARTNER 2A и PARTNER 2B с включени-

ем более 1 600 пациентов, в которых было показано прогностическое значение выделения стадий в отношении смертности в течение года после хирургического или транскатетерного протезирования АК. При этом для каждой стадии одногодичный риск смертности увеличивался примерно на 45% [5]. Прогностическое значение предложенной классификации АС по стадиям было подтверждено в последующих исследованиях у пациентов с выраженным симптомным АС. В крупном многоцентровом когортном исследовании было показано прогностическое значение стадий выраженного АС в отношении летальных исходов при двухлетнем наблюдении после транскатетерного протезирования АК, а также отмечено ведущее значение таких эхокардиографических признаков, как легочная гипертензия, умеренная или выраженная трехстворчатая регургитация и дисфункция правого желудочка [8].

Модифицированная классификация стадий АС для пациентов с выраженным бессимптомным АС

Позднее для пациентов с выраженным бессимптомным АС была предложена модифицированная классификация стадий АС, которая была дополнена снижением

глобального продольного систолического стрейна ЛЖ ($<15\%$) в качестве дополнительного критерия стадии 1. Увеличенное давление наполнения ЛЖ ($E/e' > 14$) предложено заменить градацией диастолической дисфункции ЛЖ II стадии в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации [7]. Умеренное или выраженное снижение ударного выброса (индекс ударного объема $<30 \text{ мл/м}^2$) было добавлено в качестве дополнительного критерия стадии 4 [6]. Другие показатели и критерии соответствовали оригинальной классификации стадий АС. Использование классификации стадий АС у пациентов с умеренным и выраженным бессимптомным АС позволяет получить дополнительную прогностическую информацию по сравнению с традиционными клиническими факторами риска и показателями выраженности АС. Более того, модифицированная классификация стадий АС у пациентов с умеренным и выраженным бессимптомным АС показала дополнительную ценность в предсказании 5-летней смертности по сравнению с оригинальной классификацией стадий АС. Эти классификации стадий АС могут быть полезными для выявления пациентов с выраженным АС с высоким риском, которые могут иметь лучший прогноз жизни в случае более ранней замены клапана. Авторы предположили, что стадия >2 , что было выявлено у 61% обследованных, может рассматриваться как критерий для более ранней замены клапана у субъективно бессимптомных пациентов с выраженным АС. Среди же пациентов с умеренно выраженным АС выявление >2 стадии предполагает более тщательное и частое (ежегодное) клинико-эхокардиографическое наблюдение.

Несмотря на то, что использование модифицированной классификации стадий АС привело к увеличению прогностической ценности у пациентов с бессимптомным выраженным АС, остается вопрос о целесообразности добавления к 4-й стадии с наихудшим прогнозом индекса ударного объема. Достаточно высокая вариабельность при эхокардиографической оценке этого показателя и измерение малого диаметра эллипсоидного выносящего тракта ЛЖ при расчете может приводить к недооценке значений индекса ударного объема. Следствием этого может быть недооценка расчетной площади аортального отверстия с перераспределением пациентов с умеренным АС в 4-ю стадию модифицированной классификации стадий АС. В связи с этим нужна крайняя осторожность при индивидуальном использовании модифицированной классификации стадий АС, особенно у тех пациентов, у которых индекс ударного объема является единственным критерием или они имеют менее 2 стадии [4].

Значение эхокардиографических признаков, использованных для выделения стадий АС

Как уже отмечалось ранее, практически для всех эхокардиографических признаков, которые используются при выделении стадий АС, было показано прогностическое значение в отношении исходов у пациентов с АС. Среди пациентов с АС, направляемых на транскатетерную имплантацию протеза АК, гипертрофия ЛЖ выявляется у 60%, как правило, концентрическая, и она представляет собой компенсаторную реакцию миокарда ЛЖ в ответ на перегрузку давлением [9]. У пациентов с АС с хирургической имплантацией протеза АК наличие гипертрофии ЛЖ до операции было ассоциировано с увеличением риска смерти и послеоперационных осложнений [10, 11]. Однако позднее были опубликованы результаты транскатетерных вмешательств с протезированием АК в большой популяции пациентов, насчитывающей более 31 000 пациентов с выраженным АС, в которых не было подтверждено наличие связи между гипертрофией ЛЖ до вмешательств с исходами на протяжении 1 года после транскатетерной имплантации протеза АК [9]. Подобные противоречия могут быть следствием различной степени коморбидности в анализируемых группах пациентов, а также различиями в технике вмешательств и особенностями ведения пациентов после вмешательств.

При появлении и прогрессировании гипертрофии ЛЖ закономерно снижается податливость ЛЖ, что сопровождается диастолической дисфункцией и увеличением давления наполнения ЛЖ. Диастолическая дисфункция нередко наблюдается у пациентов с АС и без гипертрофии ЛЖ. Диастолическая дисфункция ассоциирована со смертностью после хирургических и транскатетерных протезирований АК [12–14].

Систолическая дисфункция ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ менее 50% является в настоящее время показателем к замене АК независимо от наличия других симптомов, как в соответствии с американскими, так и европейскими рекомендациями [2, 3]. Однако снижение ФВ ЛЖ менее 50% не обладает достаточной чувствительностью для выявления субклинической дисфункции ЛЖ, в связи с чем предлагаются различные подходы. С одной стороны, предлагается ужесточение этого критерия с отрезной точкой для ФВ ЛЖ в 55% или даже 60% [15–17]. С другой стороны, предлагается использовать иные критерии систолической дисфункции ЛЖ, такие как глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ, что особенно актуально у пациентов с бессимптомно протекающим выраженным АС [18, 19]. Именно этим объясняется предложение о введении для пациентов с выраженным бессимптомным АС модифицированной классификации стадий АС, которая включает оценку глобальной про-

дольной систолической деформации ЛЖ. К сожалению, этот подход не может быть пока реализован достаточно широко, так как он предполагает использование технологий, которыми располагают далеко не все ультразвуковые сканеры.

Оценка же объемов левого предсердия возможна на любом современном ультразвуковом приборе, и этот показатель, а в особенности индекс объема левого предсердия, ассоциирован с более высоким риском неблагоприятных событий у пациентов с выраженным АС после хирургического протезирования АК независимо от наличия или отсутствия симптомов [20, 21].

Умеренная и выраженная митральная регургитация нередко регистрируется у пациентов с выраженным АС. Так, у пациентов, которым выполняется транскатетерная имплантация протеза АК, она встречается в 20% случаев [22]. Механизмы развития митральной регургитации могут быть различными, как вследствие нередкого сочетания с ишемической болезнью сердца с развитием ишемической митральной регургитации, так и вследствие дилатации ЛЖ в конечных стадиях течения АС. Митральная регургитация ассоциирована с увеличением летальности после хирургического и транскатетерного протезирования АК [22].

Легочная гипертензия у пациентов с выраженным АС регистрируется от 47 до 75% случаев из-за увеличения давления наполнения ЛЖ и является независимым предиктором увеличения летальности после хирургического и транскатетерного протезирования АК [23–26]. Более того, у пациентов с исходной легочной гипертензией она сохраняется через месяц после транскатетерной имплантации протеза АК в 37,4% случаев, и это сопровождается увеличением риска летальных исходов в 1,8 раза [27].

Значимая трехстворчатая регургитация нередко наблюдается у пациентов с АС, и она ассоциирована с увеличением смертности после хирургического и транскатетерного протезирования АК [28, 29]. Обычно причиной функциональной трехстворчатой регургитации у пациентов с АС является ремоделирование правых камер сердца и/или легочная гипертензия.

Вовлечение правого желудочка с его дисфункцией у пациентов с выраженным АС возможно в 24% случаев, а у пациентов АС со сниженным потоком и сниженным градиентом давления через АК частота дисфункции ПЖ увеличивается до 57% случаев [30, 31]. Наличие дисфункции правого желудочка в исходном состоянии у пациентов с выраженным АС ассоциировано с увеличением неблагоприятных событий после хирургического и транскатетерного протезирования АК [32, 33].

Следует отметить, что для оценки АС было предложено множество классификаций, в основу которых были положены различные критерии: этиологические, ана-

томические, функциональные и клинические [34–39]. В последние три десятилетия успешно используется эхокардиография для анатомо-функциональной характеристики АС и оценки его выраженности. Однако изолированная эхокардиографическая оценка состояния АК явно недостаточна для эффективного ведения пациентов с АС, особенно при выраженном стенозировании АК. Таким образом, предложенная классификация стадий АС представляется весьма перспективной для оценки и ведения пациентов с выраженным АС. Эта классификация позволяет рассматривать АС не как изолированное поражение клапана, а как системное заболевание с последовательным вовлечением всего сердца. При этом структурно-функциональные изменения сердца у пациента с выраженным АС могут быть выявлены целенаправленным эхокардиографическим исследованием в динамике.

Следует указать и на ряд ограничений предлагаемых классификаций стадий выраженного АС. Выделение стадий предполагает последовательное развитие заболевания, что может иметь место у ряда пациентов с выраженным АС, но, очевидно, далеко не у всех. У лиц с наличием сопутствующих заболеваний структурно-функциональные измерения сердца могут быть обусловлены не только и не столько АС, а собственно сопутствующим АС заболеванием, например, ишемической болезнью сердца или хроническими легочными заболеваниями. Особенно это может быть значимым у пожилых лиц с рядом коморбидных заболеваний, когда выявляемые структурно-функциональные изменения сердца не являются результатом АС. Конечно, пациенты с выраженным АС и несколькими сопутствующими заболеваниями более уязвимы из-за подобного сочетания, что закономерно приводит к худшему прогнозу даже после успешного протезирования АК. Следует также помнить о том, что внеклапанные поражения сердца, обусловленные не собственно АС, а другими коморбидными заболеваниями, вероятнее всего, не претерпят обратного развития после успешного протезирования АК.

Заключение

В заключение следует согласиться с мнением Evangelista A. и Galian L. [4] о необходимости дальнейших исследований для ответа на вопросы о целесообразности внедрения классификации стадий внеклапанных поражений сердца у больных выраженным АС в современные модели стратификации риска, или же эта классификация должна учитываться при выявлении отдельных пациентов для раннего протезирования АК.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.02.2020

1. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM et al. Calcific aortic stenosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):e521-643. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000031
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
4. Evangelista A, Galian L. Management of Aortic Stenosis: The Trees Should Not Stop Us From Seeing the Forest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(4):564-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.002
5. G  n  reux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European Heart Journal*. 2017;38(45):3351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx381
6. Tastet L, Tribouilloy C, Mar  chaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(4):550-63. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.065
7. 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321-60. DOI: 10.1093/ehjci/jew082
8. Vollema EM, Amanullah MR, Ng ACT, van der Bijl P, Prevedello F, Sin YK et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Symptomatic Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(4):538-49. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.048
9. Varshney AS, Manandhar P, Vemulapalli S, Kirtane AJ, Mathew V, Shah B et al. Left Ventricular Hypertrophy Does Not Affect 1-Year Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(4):373-82. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.11.013
10. Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, Sos FH, L  pez SC, Sorli MJ et al. Left ventricular mass index in aortic valve surgery: a new index for early valve replacement? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;23(5):696-702. DOI: 10.1016/s1010-7940(03)00092-7
11. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, Xu M, Gillinov AM, Mihaljevic T et al. Influence of Concentric Left Ventricular Remodeling on Early Mortality After Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;85(6):2030-9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.075
12. Asami M, Lanz J, Stortecky S, R  ber L, Franzone A, Heg D et al. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(6):593-601. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.01.240
13. Dahl JS, Barros-Gomes S, Videb  k L, Poulsen MK, Issa IF, Carter-Storch R et al. Early Diastolic Strain Rate in Relation to Systolic and Diastolic Function and Prognosis in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(5):519-28. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.06.029
14. Chang S-A, Park P-W, Sung K, Lee S-C, Park SW, Lee YT et al. Noninvasive estimate of left ventricular filling pressure correlated with early and midterm postoperative cardiovascular events after isolated aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;140(6):1361-6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.022
15. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, Rusinaru D, Belkhir K, Trouillet C et al. Relationship Between Left Ventricular Ejection Fraction and Mortality in Asymptomatic and Minimally Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(1):38-48. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.029
16. Gu H, Saeed S, Boguslavskyi A, Carr-White G, Chambers JB, Chowiec P. First-Phase Ejection Fraction Is a Powerful Predictor of Adverse Events in Asymptomatic Patients with Aortic Stenosis and Preserved Total Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(1):52-63. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.037
17. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, Connolly HM, Pislaru SV, Greaason KL et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(12):1313-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.045
18. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiology*. 2018;3(9):839-47. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2288
19. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(1):84-92. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.005
20. Christensen NL, Dahl JS, Carter-Storch R, Bakkest  m R, Pecini R, Steffensen FH et al. Relation of Left Atrial Size, Cardiac Morphology, and Clinical Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(10):1877-83. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.101
21. Dahl JS, Videb  k L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI et al. Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: Relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;142(3):e77-83. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.032
22. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarochelli  re R et al. Significant Mitral Regurgitation Left Untreated at the Time of Aortic Valve Replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(24):2643-58. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.573
23. D'Ascenzo F, Conrotto F, Salizzoni S, Rossi ML, Nijhoff F, Gasparetto V et al. Incidence, predictors, and impact on prognosis of systolic pulmonary artery pressure and its improvement after transcatheter aortic valve implantation: a multicenter registry. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2015;27(2):114-9. PMID: 25661764
24. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D et al. Effect of Pulmonary Hypertension Hemodynamic Presentation on Clinical Outcomes in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From the New Proposed Pulmonary Hypertension Classification. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(7):e002358. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002358
25. Tang M, Liu X, Lin C, He Y, Cai X, Xu Q et al. Meta-Analysis of Outcomes and Evolution of Pulmonary Hypertension Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(1):91-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.015
26. Lindman BR, Zajarias A, Maniar HS, Miller DC, Suri RM, Arnold SV et al. Risk stratification in patients with pulmonary hypertension undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Heart*. 2015;101(20):1656-64. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308001
27. Masri A, Abdelkarim I, Sharbaugh MS, Althouse AD, Xu J, Han W et al. Outcomes of persistent pulmonary hypertension following transcatheter aortic valve replacement. *Heart*. 2018;104(10):821-7. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311978
28. Jeong DS, Sung K, Kim WS, Lee YT, Yang J-H, Jun T-G et al. Fate of functional tricuspid regurgitation in aortic stenosis after aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(4):1328-1333.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.056

29. Lindman BR, Maniar HS, Jaber WA, Lerakis S, Mack MJ, Suri RM et al. Effect of Tricuspid Regurgitation and the Right Heart on Survival After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Placement of Aortic Transcatheter Valves II Inoperable Cohort. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(4):e002073. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073
30. Galli E, Guirette Y, Feneon D, Daudin M, Fournet M, Leguerrier A et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(5):531–8. DOI: 10.1093/ehjci/jeu290
31. Cavalcante JL, Rijal S, Althouse AD, Delgado-Montero A, Katz WE, Schindler JT et al. Right Ventricular Function and Prognosis in Patients with Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):325–33. DOI: 10.1016/j.echo.2015.12.001
32. Ternacle J, Berry M, Cognet T, Kloeckner M, Damy T, Monin J-L et al. Prognostic Value of Right Ventricular Two-Dimensional Global Strain in Patients Referred for Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(7):721–6. DOI: 10.1016/j.echo.2013.03.021
33. Asami M, Stortecky S, Praz F, Lanz J, Räber L, Franzone A et al. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(4):577–87. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.015
34. Yakovlev V.V., Korolev B.E. Calcific aortic valve disease: pathogenesis, clinic, diagnosis, the possibility of treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical&Surgical Center*. 2015;10(3):66–70. [Russian: Яковлев В.В., Королев Б.Е. Кальцинированные пороки аортального клапана: патогенез, клиника, диагностика, возможности лечения. Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И.Пирогова. 2015;10(3):66-70]
35. Tatarkin A.A., Matveev O.N., Tatarkina N.D. Degenerative aortic stenosis. *Health. Medical ecology. Science*. 2009;1(36):27–32. [Russian: Татаркин А.А., Матвеев О.Н., Татаркина Н.Д. Дегенеративный аортальный стеноз. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009;1(36):27-32]
36. Mursalimova A.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Features of the course and diagnosis of aortic stenosis. *Atmosphere. Cardiology News*. 2013;1:10–3. [Russian: Мурсалимова А.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013;1:10-3]
37. Molchanov A.N., Idov E.M. Pathophysiological Features and Remodeling of the Left Departments of Heart at a Stenosis of the Aortic Valve at Elderly Patients. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2016;14(2):126–33. [Russian: Молчанов А.Н., Идов Э.М. Патофизиологические особенности и ремоделирование левых отделов сердца при стенозе аортального клапана у пожилых пациентов. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016;14(2):126-33]. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-126-133
38. Karpova N.Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V., Shostak N.A. Aortic stenosis. *Russian Medical Journal*. 2014;22(2):162–5. [Russian: Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Шостак Н.А. Аортальный стеноз. Русский Медицинский Журнал. 2014;22(2):162-5]
39. Loginova I.Yu., Levitcheva E.N., Okuneva G.N., Semenova I.I. Stages of compensation of circulation in acquired aortic valve disease according to data of physical working capacity. *Kardiologiya*. 2007;47(11):19–25. [Russian: Логинова И.Ю., Левичева Е.Н., Окунева Г.Н., Семенов И.И. Стадии компенсации кровообращения при приобретенных аортальных пороках по данным физической работоспособности. Кардиология. 2007;47(11):19-25]

Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Шарапудинова Ч. Н., Колегаев А. С.,
Кучин И. В., Саличкин Д. В., Макеев М. И., Акчурин Р. С.

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

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТА С КРИТИЧЕСКИМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ В СОСТОЯНИИ КАРДИОГЕННОГО ШОКА

В статье представлен клинический случай успешной транскатетерной имплантации аортального клапана пациенту пожилого возраста с критическим аортальным стенозом в стадии систолической дисфункции с развитием истинного кардиогенного шока. Кратко обсуждена роль транскатетерной имплантации аортального клапана в патогенетическом лечении категории больных с острой сердечной недостаточностью, развившейся вследствие декомпенсации аортального стеноза.

Ключевые слова Критический аортальный стеноз; кардиогенный шок; острая сердечная недостаточность; транскатетерная имплантация аортального клапана

Для цитирования Komlev A.E., Imaev T.E., Sharapudinova Ch.N., Kolegaev A.S., Kuchin I.V., Salichkin D.V. et al. Transcatheter aortic valve implantation in patient with critical aortic stenosis in the setting of cardiogenic shock. *Kardiologiya*. 2021;61(1):104–108. [Russian: Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Шарапудинова Ч.Н., Колегаев А.С., Кучин И.В., Саличкин Д.В. и др. Транскатетерная имплантация аортального клапана у пациента с критическим аортальным стенозом в состоянии кардиогенного шока. *Кардиология*. 2021;61(1):104–108]

Автор для переписки Комлев Алексей Евгеньевич. E-mail: pentatonika@bk.ru

Введение

Кардиогенный шок (КШ) – клинко-патофизиологический синдром, характеризующийся низким сердечным выбросом (СВ), артериальной гипотонией (систолическое артериальное давление (АД) <80–90 мм рт. ст.) и критическим снижением перфузии жизненно важных органов. При истинном КШ, в основе которого лежит резкое снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), отмечаются снижение СВ <2,2 л/мин/м² и повышение конечно-диастолического давления ЛЖ >18 мм рт. ст. Причиной КШ в 68% случаев является инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, в 9% – механические осложнения инфаркта миокарда, у 11% пациентов – декомпенсация хронической сердечной недостаточности, в 6% случаев – клапанные пороки сердца [1].

Аортальный стеноз (АС) является, наряду с митральной недостаточностью, наиболее частым дегенеративным клапанным пороком сердца у взрослых, распространенность которого увеличивается с возрастом и составляет не менее 3% среди лиц старше 75 лет [2, 3]. Особенностью данного порока является длительный бессимптомный период, однако переход в клинически манифестную стадию с появлением стенокардии, синкопе, симптомов недостаточности кровообращения (НК) является той критической точкой, после которой заболевание стремительно прогрессирует. Одним из вариантов танатогенеза при декомпенсированном АС является развитие истинного КШ, как крайнего проявления критической НК.

Медикаментозное лечение КШ у пациентов с критическим АС бесперспективно, а хирургическое вмешатель-

ство в условиях искусственного кровообращения сопряжено с крайне высоким риском периоперационной смерти. Баллонная вальвулотомия аортального клапана (АК) рассматривается как жизнеспасающее вмешательство при АС с КШ, но и при этом методе лечения госпитальная летальность остается не ниже 57–70% [4, 5]. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) была предложена для лечения пациентов с высоким риском и для неоперабельных больных, как альтернатива «традиционной» хирургии. Важнейшим преимуществом ТИАК по сравнению с традиционным открытым протезированием является меньшая инвазивность данного вмешательства, сопровождающаяся аналогичной или меньшей летальностью и частотой послеоперационных осложнений [6, 7].

Клинический случай

Пациент В., 71 года, поступил в клинику в октябре 2019 г. с жалобами на выраженную слабость, одышку при минимальных физических нагрузках и в покое. В анамнезе цирроз печени в исходе гепатита С, дистальная резекция желудка (1994), панкреатодуоденальная резекция по поводу бластомы дистального отдела холедоха (2000). С декабря 2018 г. стал замечать одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба до 100 м), с июля 2019 г. – постоянная форма фибрилляции предсердий. По поводу декомпенсации сердечной недостаточности в августе 2019 г. был госпитализирован в стационар по месту жительства, где выявлен критический АС со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 39%. Не-

смотря на постоянный прием диуретиков, сохранялись явления НК с постепенным нарастанием одышки вплоть до ежедневных приступов сердечной астмы и отечного синдрома, массивного гидроторакса (неоднократно выполнялось дренирование правой плевральной полости).

При поступлении 04.10.2019 г. общее состояние пациента тяжелое. При осмотре положение ортопноэ, кожные покровы бледные с землистым оттенком, выраженный акроцианоз, подкожно-жировой слой слабо развит (кахексия), индекс массы тела 20 кг/м². Частота дыхания (ЧД) 25/мин, дыхание жесткое, слева ослаблено, справа ниже середины лопатки не проводится, хрипов нет. АД 90/60 мм рт. ст. При аускультации сердца выслушивается грубый систолический шум над всей поверхностью сердца с максимумом во 2-е межреберье справа от грудины. Печень плотной консистенции, с бугристым краем, пальпируется на 9 см ниже правой реберной дуги.

На электрокардиограмме (ЭКГ) – фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 87 уд./мин.

Рентгенография органов грудной клетки: венозный застой 2-й степени, правосторонний гидроторакс до уровня 4 ребра.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз левой внутренней сонной артерии 75–80%.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен критический АС: максимальная скорость трансортального потока 4,3 м/с, средний систолический градиент на АК 46 мм рт. ст., площадь отверстия АК по уравнению непрерывности 0,3 см²; аортальная недостаточность 3–4-й степени. Митральная недостаточность 2–3-й степени, трикуспидальная недостаточность 2–3 степени. Конечнo-диастолический размер ЛЖ 72 мм, конечнo-диастолический объем ЛЖ 205 мл, конечнo-систолический объем ЛЖ 170 мл. Увеличение обоих предсердий. Гипертрофия миокарда ЛЖ с утолщением стенок до 12 мм, индекс массы миокарда ЛЖ 203,6 г/м². Резкое снижение ФВ до 17% (!), признаки легочной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 56 мм рт. ст.

При коронароангиографии обнаружен стеноз до 80% в проксимальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА). Бассейн левой коронарной артерии без гемодинамически значимого стенозирования.

Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием: двустворчатый АК с кальцинозом 3–4-й степени. Диаметр фиброзного кольца 21×22×23 мм, рассчитанная по периметру площадь – 340 мм², расстояние от плоскости фиброзного кольца АК до устья левой коронарной артерии – 10,5 мм, до устья ПКА – 12 мм (рис. 1).

08.10.2019 г. выполнена ангиопластика и стентирование пораженного сегмента ПКА стентом с лекарствен-

ным покрытием с хорошим ангиографическим эффектом. Проводились инсуфляция увлажненного кислорода через носовую катетер, внутривенное введение фуросемида 20–40 мг/сут., торасемида 20 мг/сут., спиронолактона 25 мг/сут., коррекция калиемии, гипоальбуминемии, двойная антиагрегантная терапия (аспирин 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут.), ривароксабан 15 мг/сут., антибиотикопрофилактика пневмонии.

Однако несмотря на проведенную реваскуляризацию миокарда, состояние пациента продолжало ухудшаться за счет нарастания недостаточности кровообращения с прогрессирующим снижением АД. 14.10.2019 г. у больного отмечена развернутая картина КШ: олигурия менее 30 мл/ч, стойкая артериальная гипотония АД 60/40 мм рт. ст. несмотря на инотропную поддержку (допамин 2,5–3,5 мкг/кг/мин, добутамин 2,5–5,0 мкг/кг/мин, норадреналин 150 нг/кг/мин), частота дыхания 40 в мин, снижение сатурации кислорода до 88% в капиллярной крови на фоне инсуфляции увлажненного кислорода со скоростью 5–6 л/мин, температура тела 38,3°C.

В анализах крови 15.10.2019 г. гемоглобин 100 г/л, гематокрит 32%, лейкоциты 13 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов 40 мм/ч, тромбоциты 120 тыс./мкл, креатинин 151 мкмоль/л, клиренс креатинина по Cockcroft–Gault 28 мл/мин, билирубин 61,8 мкмоль/л, альбумин 49 г/л, аланиновая аминотрансфераза (АСТ) 853 ед/л, аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) 368 ед/л, лактатдегидрогеназа 779 ед/л; крайне высокий уровень мозгового натрийуретического пептида >5000 пг/мл, гипонатриемия (натрий 128 ммоль/л). Динамики кардиоспецифичных биомаркеров, характерной для острого коронарного синдрома, не было, что позволило исключить острый инфаркт миокарда 4-го типа, как дополнительную причину КШ.

Ввиду бесперспективности дальнейшей медикаментозной терапии врачебным консилиумом было принято решение о выполнении пациенту с критическим АС и развитием истинного КШ трансформальной имплантации аортального клапана по витальным показаниям в качестве операции отчаяния (риск летального исхода EuroSCORE log 49,7%, Euroscore II 51,3%, STS 60,8%).

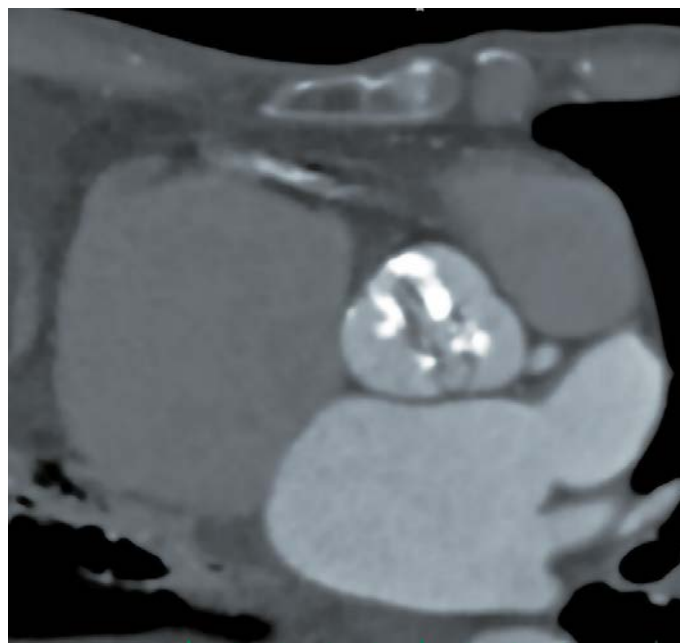
Предоперационный клинический диагноз

Клапанный порок сердца: двустворчатый АК, критический декомпенсированный АС, аортальная недостаточность тяжелой степени. Относительная недостаточность митрального, трикуспидального клапанов. Ишемическая болезнь сердца: атеросклероз коронарных артерий, транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография аорты с внутривенным контрастированием и ЭКГ-синхронизацией, мультипланарная реконструкция

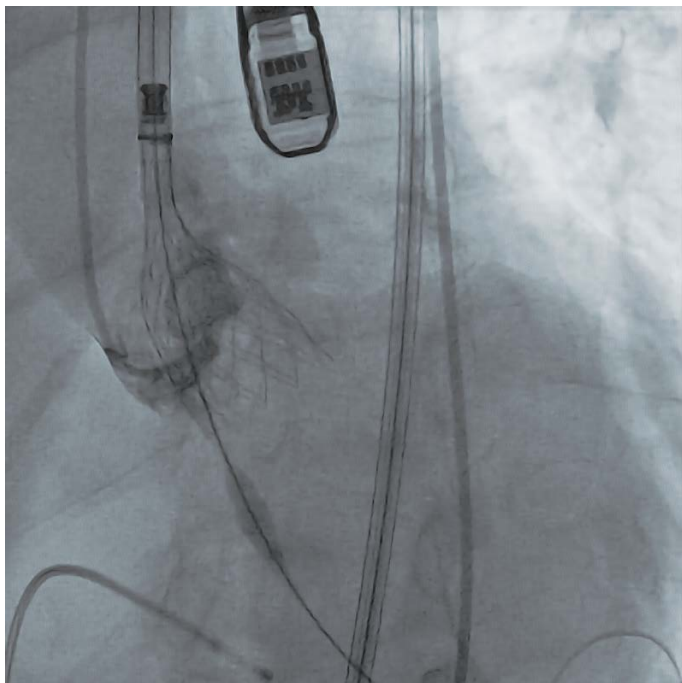


А – проекция полости и выходного тракта левого желудочка по длинной оси.



Б – проекция аортального клапана по короткой оси, выраженный кальциноз двустворчатого аортального клапана.

Рисунок 2. Интраоперационная аортография, этап позиционирования протеза АК



(08.10.2019 г.). Нарушение ритма и проводимости сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии, блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса.

Осложнения: недостаточность кровообращения IV ФК, кахексия, правосторонний гидроторакс. Кардиоренальный синдром. Истинный кардиогенный шок.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз левой внутренней сонной артерии 80%). Вирусный гепатит С (класс А по Child-Pugh). Цирроз печени.

15.10.19 г. выполнена трансфеморальная имплантация самораскрывающегося биопротеза АК CoreValve Evolute R 26 мм.

Протокол операции

В условиях эндотрахеального наркоза через интродьюсер 6F в левой бедренной артерии в корень аорты заведен диагностический катетер pigtail и выполнена диагностическая аортография. Выполнено баллонирование АК баллоном Edwards, заведенным через интродьюсер 6F в правой общей бедренной артерии. По супержесткому проводнику в позицию АК доставлен и имплантирован биологический протез CoreValve Evolute R 26 мм (рис. 2). При контрольной ангиографии коронарные артерии проходимы, запирающая функция клапана осуществляется в полном объеме (рис. 3).

На 1-е сутки после операции перед планируемой экстубацией на фоне сохраняющейся потребности в кардиотонической поддержке развилась фибрилляция желудочков с остановкой кровообращения. В результате немедленно начатых реанимационных мероприятий удалось восстановить эффективное кровообращение. Пациент был осмотрен неврологом, выставлен диагноз «Энцефалопатия смешанного генеза (постгипоксическая, дисциркуляторная). Умеренная кома». На фоне проводимой це-

ребропротекторной терапии явления постгипоксической комы регрессировали в течение 24 часов.

В послеоперационном периоде проводилась коррекция кислотно-щелочного состояния и электролитных нарушений, инотропная поддержка (допамин 5 мкг/кг/мин с постепенным снижением дозы и отменой 21.10.2019 г.), внутривенная диуретическая терапия (фуросемид 40 мг/сут.) с переходом на пероральный прием торасемида в поддерживающей дозе 5 мг/сут. и спиронолактона 50 мг/сут. Продолжалась ежедневная инфузия 25%-го раствора альбумина, однако гипоальбуминемия сохранялась до момента выписки, что, вероятно, связано с нарушением синтетической функции печени вследствие цирротических изменений (вирусный гепатит С). Ввиду сохраняющегося гидроторакса (преимущественно справа – до 4-го ребра), 25.10.2019 г. проведена пункция правой плевральной полости с эвакуацией 2000 мл трансудата.

Учитывая постоянную форму фибрилляции предсердий и выполненное 08.10.19 г. стентирование ПКА стентом с лекарственным покрытием, проводилась тройная антитромботическая терапия: аспирин 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., эноксапарин в редуцированной дозе 40 мг/сут. (с учетом двойной антитромботической терапии и печеночной дисфункции), с последующей отменой аспирина и эноксапарина с переходом на дабигатран 220 мг/сут. Также начата титрация периндоприла с начальной дозы 2 мг/сут.

На фоне проводимой терапии отмечено быстрое улучшение состояния больного: уменьшение выраженности одышки, постепенное увеличение АД до 110/70 мм рт. ст., снижение ЧСС до 72 уд./мин, восстановление адекватного диуреза. Пациент был активизирован в пределах отделения на 3 сутки после операции.

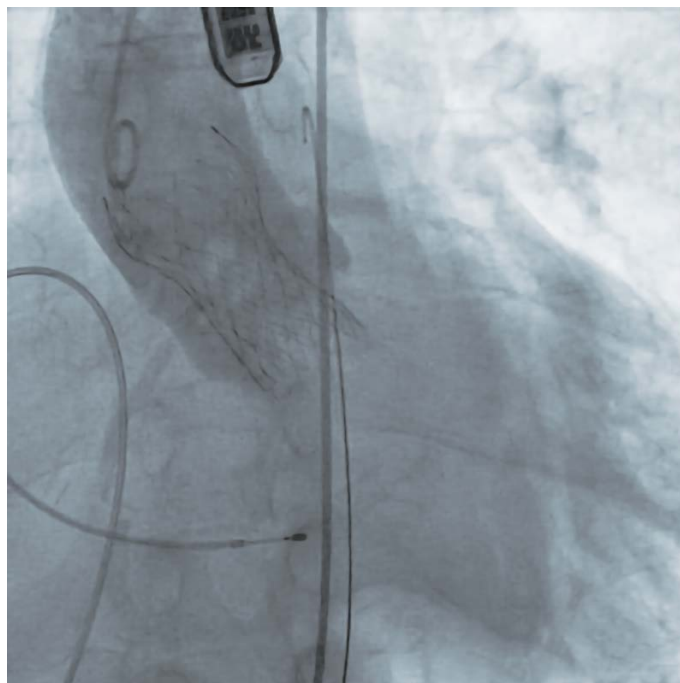
В динамике по данным ЭхоКГ отмечено увеличение ФВ до 30%, уменьшились признаки легочной гипертензии (СДЛА 40 мм рт. ст.), функция протеза АК удовлетворительная, средний остаточный градиент. По данным рентгенографии органов грудной клетки нарушения легочной гемодинамики не выявляются.

Также отмечалась значительная положительная динамика лабораторных показателей: уровень натрийуретического пептида снизился до 1400 пг/мл, креатинин – 50,4 мкмоль/л, билирубин – 33,8 мкмоль/л, нормализовалась активность трансаминаз (АЛТ – 46 ед/л, АСТ – 59 ед/л).

Пациент был выписан на 14-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Через 1 месяц после операции состояние и показатели гемодинамики оставались стабильными, пациент отмечал увеличение переносимости физической нагруз-

Рисунок 3. Интраоперационная аортография, финальный результат операции



ки. При контрольной ЭхоКГ отмечено восстановление нормальной глобальной сократимости: ФВ увеличилась до 60% (!)

Обсуждение

Операция ТИАК первоначально была предложена в качестве альтернативы хирургическому протезированию АК для больных высокого/крайне высокого хирургического риска и неоперабельных пациентов с АС. Пациенты с критическим АС в состоянии КШ представляют собой когорту умирающих «неоперабельных» больных с наихудшим прогнозом как при естественном течении заболевания, так и при попытках его хирургического лечения. Во многих случаях основным механизмом танатогенеза при декомпенсированном АС является запредельно высокая постнагрузка миокарда ЛЖ, без нормализации которой восстановление нормальной механической работы сердца невозможно. Несмотря на это, в предыдущей версии клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению болезней клапанов сердца (2012) острая сердечная недостаточность с нестабильностью гемодинамики и крайне низкой сократительной способностью ЛЖ рассматривалась, как относительное противопоказание к ТИАК [8]. Если же активное врачебное действие, направленное на спасение жизни больного, все же предпочитается бездействию, то большинство авторов в этих ситуациях рекомендуют выполнение баллонной вальвулотомии в качестве «моста» перед ТИАК [5, 9]. Аналогичная позиция представлена в обновленных рекомендациях Европейского общества

кардиологов 2017 года [10]. Однако в нашем случае использование вальвулотомии было абсолютно противопоказано из-за исходной аортальной регургитации тяжелой степени.

В приведенном наблюдении, несмотря на выполненную чрескожную реваскуляризацию миокарда, клинические проявления миокардиальной недостаточности продолжали прогрессировать. Таким образом, ТИАК в данной клинической ситуации оказалась единственным методом лечения, потенциально способным предотвратить неизбежную гибель больного в терминальной, с терапевтической точки зрения, стадии АС. Аналогичного взгляда о спасительной роли ТИАК при АС с КШ придерживаются многие зарубежные исследователи [11, 12]. Более того, некоторыми авторами высказывается мнение о том, что ТИАК должна рассматриваться именно как операция выбора у больного АС с критическими нарушениями гемодинамики [13, 14]. Приведенный нами случай убедительно доказывает оправданность инвазивного подхода к лечению КШ, обусловленного критическим декомпенсированным АС, даже в условиях сочетания неблагоприятных анатомических (двустворчатый АК) и физиологических (ФВ ЛЖ <20%) факторов риска ТИАК.

Заключение

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность применения метода ТИАК в лечении критического АС у пациента с крайне высоким хирургическим риском (Euroscore II >20%), который, в связи с этим, не может рассматриваться, как кандидат на традиционное хирургическое протезирование АК. По очевидным причинам опыт радикальной коррекции декомпенсированного АС, осложненного истинным КШ, представлен немногочисленными сериями наблюдений, поэтому решающим в определении тактики лечения является строго индивидуализированный подход. В основе принятия решения о ТИАК в каждом таком случае должна лежать основанная на опыте команды специалистов «heart team» оценка соотношения шансов на успех вмешательства и неблагоприятный исход.

Конфликт интересов

Имаев Т. Э. является клиническим специалистом компании Medtronic; остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. Работа не имела дополнительных источников финансирования.

Статья поступила 22.01.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harjola V-P, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock: Clinical picture and outcome of cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(5):501–9. DOI: 10.1002/ehf.260
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231–43. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
3. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM et al. Aortic Stenosis in the Elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
4. Saia F, Marrozzini C, Ciuca C, Guastaroba P, Taglieri N, Palmerini T et al. Emerging indications, in-hospital and long-term outcome of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention*. 2013;8(12):1388–97. DOI: 10.4244/EI-JV8I12A212
5. Buchwald AB, Meyer T, Scholz K, Unterberg C, Schorn B. Efficacy of balloon valvuloplasty in patients with critical aortic stenosis and cardiogenic shock-the role of shock duration. *Clinical Cardiology*. 2001;24(3):214–8. DOI: 10.1002/clc.4960240308
6. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1103510
7. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(2):113–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.017
8. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
9. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA et al. Complications and Outcome of Balloon Aortic Valvuloplasty in High-Risk or Inoperable Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(11):1150–6. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.08.014
10. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
11. Huang J, Chen P, Hu X, Tang J, Fang Z. Aortic stenosis complicated by cardiogenic shock treated by transcatheter aortic valve replacement with extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *Medicine*. 2018;97(33):e11900. DOI: 10.1097/MD.00000000000011900
12. D'Ancona G, Pasic M, Buz S, Drews T, Dreyse S, Kukucka M et al. Transapical transcatheter aortic valve replacement in patients with cardiogenic shock. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012;14(4):426–30. DOI: 10.1093/icvts/ivr095
13. Drews T, Pasic M, Buz S, d'Ancona G, Dreyse S, Kukucka M et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Very High-Risk Patients with EuroSCORE of More Than 40%. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95(1):85–93. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.055
14. Frerker C, Schewel J, Schlüter M, Schewel D, Ramadan H, Schmidt T et al. Emergency transcatheter aortic valve replacement in patients with cardiogenic shock due to acutely decompensated aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2016;11(13):1530–6. DOI: 10.4244/EI-JY15M03_03

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Стал ПОАК №1 в мире*

CARAVAGGIO

КРУПНЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ
С ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ
НА ФОНЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

11 стран • 119 центров • 1170 пациентов

Эликвис® (апиксабан): сопоставимая с далтепарином эффективность
в лечении тромбозов без увеличения риска больших кровотечений¹



РЕЦИДИВ ВТЭ

Количество
пациентов с событием, %



Эликвис®
(n=576)



Далтепарин
(n=579)

ОР 0,63 (95% ДИ 0,37–1,07), p<0,001 для «не хуже»

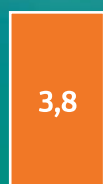
ЭЛИКВИС®

Эликвис® – единственный ПОАК, который
не увеличивал риск ЖКК по сравнению
со стандартной терапией далтепарином^{1,4,5***}

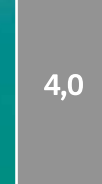
Подтверждена применимость стандартного дозового
режима апиксабана для лечения ВТЭ у пациентов
с рак-ассоциированным тромбозом¹
Для пациентов с рак-ассоциированным тромбозом
пероральный апиксабан является более удобной
и доступной альтернативой инъекциям НМГ¹

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ

Количество
пациентов с событием, %



Эликвис®
(n=576)



Далтепарин
(n=579)

ОР 0,82 (95% ДИ 0,40–1,69), p=0,60

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

Показания к применению: • Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндотрипозирования тазобедренного или коленного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активные клинически значимые кровотечения. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие спонтанного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутримозговые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек (с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин), а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовое,

желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндотрипозирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотрипозирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.

ВТЭ – венозная тромбозия, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, НМГ – низкомолекулярный гепарин, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

В соответствии с инструкцией по применению препарата Эликвис® противопоказаний к его применению у онкологических пациентов нет, за исключением пациентов с высоким риском кровотечения.

* Среди других прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по количеству дней назначения препарата пациентам по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS за I квартал 2019 года^{2,3}.

** Международное рандомизированное клиническое исследование, инициированное исследователем.

*** Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось. Прямое сравнение может быть некорректным.

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29; doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Пер. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. 3. IQVIA MIDAS, Days of Treatment volume a calculation of IQVIA Standard Units, Q2 2019, divided by recommended administration of each NOAC within 24hrs. Apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD. 4. Lee AY et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N Engl J Med. 2003 Jul 10; 349 (2): 146-153. 5. Young AM et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D) // J Clin Oncol. 2018 Jul 10; 36 (20): 2017-2023.



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



PP-ELI-RUS-0866 20.05.2020

Регистрация



ЕЩЁ 1318
СОВЕТОВ ОТЦА

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

Добавляя Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к стандартной антитромбоцитарной терапии* Вы можете улучшить результаты хирургического вмешательства и прогноз пациента с ЗПА¹

↓ 15%
COP

**НИСК и значимые
СС осложнения^а**

↓ 33%
COP

**Острая ишемия
конечности**

↓ 12%
COP

**Повторные
вмешательства**

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты больших кровотечений^{б,1}

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коagulопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутрибрюшном кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз,

например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^в, диарея, рвота^в, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^в, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^в), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови^в), лихорадка^в, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (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-002318. Актуальная версия инструкции от 22.05.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗПА – заболевания периферических артерий; АСК – ацетилсалициловая кислота; COP – снижение относительного риска; TIMI – Thrombolysis in myocardial infarction (общество Тромболитис при инфаркте миокарда); НИСК – неблагоприятные ишемические события со стороны конечности; СС – сердечно-сосудистые.

* Под стандартной антитромбоцитарной терапией в исследовании VOAGER PAD подразумевалась монотерапия АСК или двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел + АСК). ^в Снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта, острой ишемии конечности и большой ампутации. ^г К большим кровотечениям по классификации TIMI относятся внутричерепные кровоизлияния, фатальные кровотечения, или другая клинически явная кровопотеря с падением уровня гемоглобина более чем на 50 г/л или ≥15% снижение гематокрита. 1. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med 2020^г; doi:10.1056/NEJMoa2000052. 2. Frank U, Nikol S, Belch J. VASA J 2019.

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

PP-XAR-RU-0682-1

