

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА
И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

УПРЕЖДАЮЩАЯ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
КОЛХИЦИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПРОДВИНУТЫХ
СТАДИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛОРИТ

ГИДРОКСИХЛОРОХИН У БОЛЬНЫХ
COVID-19: ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРИНЦИПУ
СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ВРЕМЕНИ ИШЕМИИ
МИОКАРДА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИМПСТ

РЕФРАКТЕРНАЯ И РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ
У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА: РАЗЛИЧИЯ
ОТВЕТА НА ДЕНЕРВАЦИЮ ПОЧЕК

ОДЫШКА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА
ТРЕНИРОВОК ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ
У ПАЦИЕНТОВ С ХСН II-III ФК

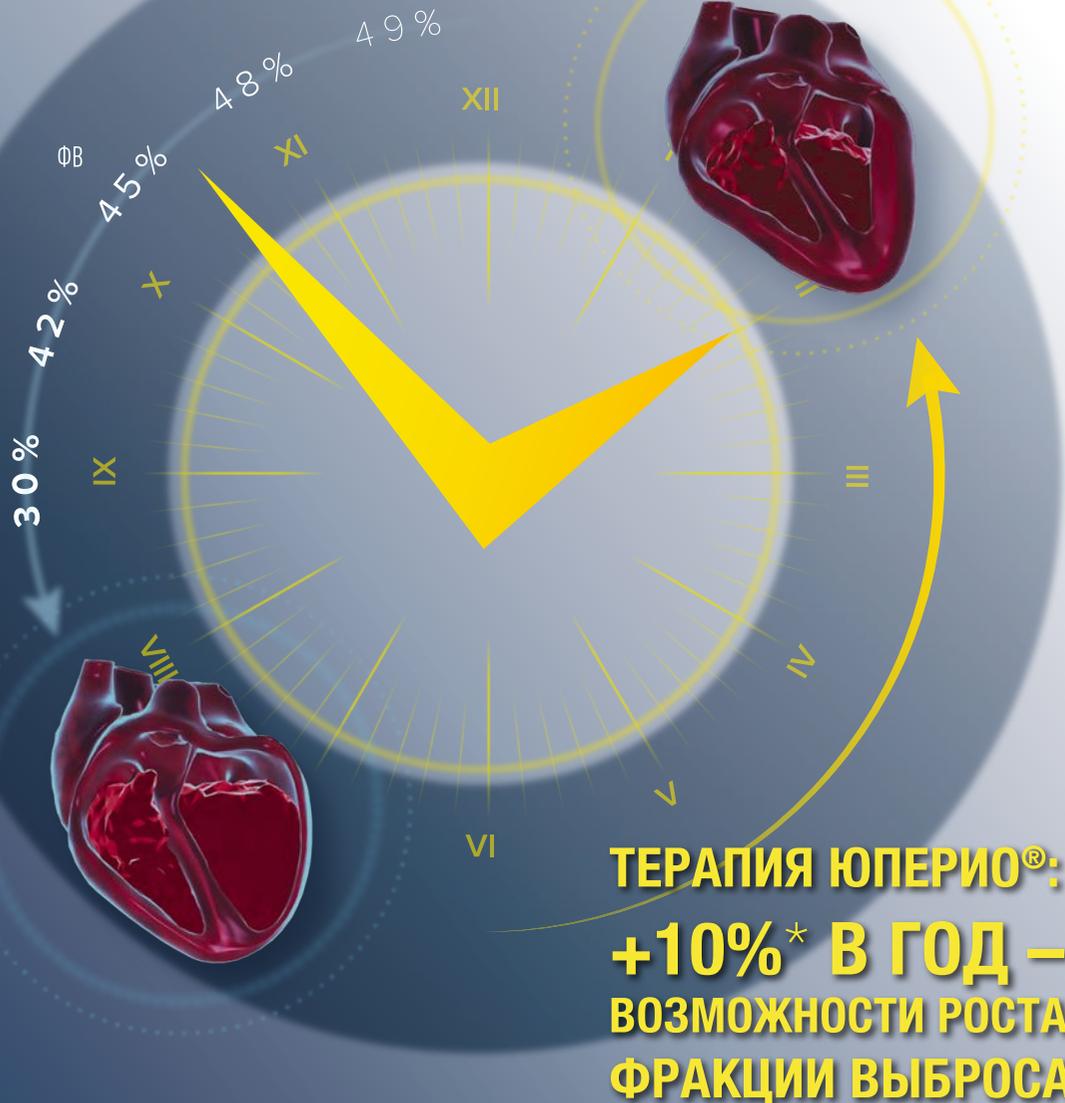
APPROACH TO DECONGESTION THERAPY
IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED
HEART FAILURE: THE ECHOCARDIOGRAPHY
GUIDED STRATEGY

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
И СМЕРТНОСТЬ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

KARDIOLOGIA

2'2021

Том 61



ЮПЕРИО® – ОСНОВА ЖИЗНЕСПАСАЮЩЕЙ 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 (HЧН) класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости и дозы препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получающих ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (увеличение суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. **Пожилые пациенты:** у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. **Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет** в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Нарушение функции почек:** у пациентов с нарушением функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза 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) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в сутки. **Препарат Юпердио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).** **Способ применения:** внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к сакубитрину или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. Одновременное применение с ИАПФ, а также период 36 часов после отмены АПФ. Наличие ангионевротического отека на фоне предыдущей терапии ИАПФ или АРА II. Наследственный ангионевротический отек. Одновременное применение с препаратами, содержащими калий, у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Наличие функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Близкий широким в холестазах. Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.** Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. **Гиперкалиемия:** препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреозидоз или диета с высоким содержанием калия. **Ангионевротический отек:** при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предыдущей 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 развития 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 противопоказаны. 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, гипотензия, повышенная утомляемость, головная боль, отек, тахикард, астма, ортостатическая гипотензия, головноекружение, Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральная головноекружение, Частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксия). **Взаимодействие** **Одновременное применение противопоказано:** Противопоказано одновременное применение препарата Юпердио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юпердио со статиными, сиденафиллом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты микрорекцепторов (например, спиронолактон, тригетер, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами DAPT1B1, DAPT1B2, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг «Новartis Фарма»

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

Ссылка: 1. Rapley A, et al. *Canadian Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.cjca.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 одногрупповое открытое исследование у пациентов с СНФВ, продолжительность наблюдения 52 недели, n = 794. 3. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ http://ecrosminidzdrav.ru/wscment/134_A. McMurray J.J.V. et al. *NEJM*. 2014;371:993-1004; PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое сопоставимое-управляемое исследование в парных 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. 000 «Новartis Фарма», 2020, 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3, Тел.: 8 (495) 969 12 70, факс: 8 (495) 969 21 60

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

2'2021

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.oss.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@oss.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)	Задонченко 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)
Галявич 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 18.02.2021. 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

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Ежов М. В., Комаров А. Л., Певзнер Д. В., Груздев К. А., Барина И. В., Суворов А. Ю., Алексеева И. А., Милько О. В. 4

Упреждающая противовоспалительная терапия колхицином в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции. Первые результаты исследования КОЛОРИТ
Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А. Г., Павликова Е. П., Акопян Ж. А., Мацкеплишвили С. Т., Малахов П. С., Краснова Т. Н., Середенина Е. М., Потапенко А. В., Агапов М. А., Асратян Д. А., Дячук Л. И., Самоходская Л. М., Мершина Е. А., Сеницин В. Е., Пахомов П. В., Жданова Е. А., Мареев Ю. В., Беграмбекова Ю. Л., Камалов А. А. 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гидроксихлорохин у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): исследование по принципу случай-контроль
Камалов А. А., Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А. Г., Акопян Ж. А., Мареев Ю. В., Мершина Е. А., Беграмбекова Ю. Л., Пахомов П. В. 28

Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме
Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Дьякова А. О., Сапожников С. С. 40

Маркеры ремоделирования кости в оценке репаративной регенерации грудины у пациентов с нарушениями углеводного обмена после коронарного шунтирования
Гусакова А. М., Насрашвили Г. Г., Трубачева О. А., Саушкин В. В., Горчакова М. Б., Козлов Б. Н., Сулова Т. Е. 47

Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек
Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Манукян М. А., Рипп Т. М., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Ситкова Е. С., Гусакова А. М., Баев А. Е. 54

Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии <i>Карев Е. А., Малев Э. Г., Вербилло С. Л., Прокудина М. Н.</i>	62
Выбор оптимального режима тренировок дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III функциональных классов <i>Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А, Ильина К. В., Рылова А. К., Арутюнов А. Г., Щербакowa Н. В., Кулагина Н. П.</i>	69
Approach to decongestion therapy in patients with acute decompensated heart failure: the echocardiography guided strategy <i>Alper Karakuş, Berat Uğuz</i>	76
The new classification method in ACEF score is more useful in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation <i>Saadet Demirtas Inci, Mustafa Agah Tekindal</i>	83

ОБЗОРЫ

Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии <i>Ардашев А. В., Беленков Ю. Н., Матюкевич М. Ч., Снежицкий В. А.</i>	91
Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow <i>Журавлев А. С., Азаров А. В., Семитко С. П., Иоселиани Д. Г.</i>	99

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай рецидивирующего синдрома такоцубо на фоне коронарного атеросклероза <i>Мазнев Д. С., Болдуева С. А., Аронова Е. М., Шлойдо Е. А., Иконников П. П.</i>	106
--	-----

ТЕЗИСЫ КОНГРЕССА

Тезисы Национального Онлайн-Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» Москва 11.12.2020 – 12.12.2020	114
--	-----

Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Ежов М. В., Комаров А. Л., Певзнер Д. В., Груздев К. А., Барина И. В., Суворов А. Ю., Алексеева И. А., Милько О. В.

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

<i>Цель</i>	Оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены все пациенты, госпитализированные в COVID-центр Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России с 1 по 31 мая 2020 г. Изучены клинико-демографические, лабораторные и инструментальные показатели, исходы и факторы, с ними ассоциированные, по данным одномерного и многомерного логистического регрессионного анализа.
<i>Результаты</i>	В исследование были включены 402 пациента в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $62,9 \pm 14,6$ года), из них 43,0% пациентов старше 65 лет. Установлено частое сочетание COVID-19 с коморбидными хроническими заболеваниями: артериальная гипертония (74,4%), ожирение (41,6%), ишемическая болезнь сердца в анамнезе (12,9%), фибрилляция предсердий (18,9%), сахарный диабет (СД) 2-го типа (13,0%), онкологические заболевания (9,2%). Курили 13,0% пациентов, хронические болезни легких отмечались у менее 10,0%. У 3,9% пациентов установлено сочетание COVID-19 и острой коронарной патологии: 3,2% (13) – острый инфаркт миокарда (ИМ) и 0,7% (3) – нестабильная стенокардия. Из клинических проявлений COVID-19 чаще всего отмечались 4 симптома: кашель (81,1%), слабость (80,3%), одышка (71,6%) и лихорадка (62,7%). Чувство нехватки воздуха и боль/сдавление в грудной клетке имели 46,5% пациентов, головную боль – 40,3%, миалгии – 31,1%, аносмию – 28,8%, агевизию – 25,5% больных. Насыщение артериальной крови кислородом (сатурация) было $<93,0\%$ в 55,7% случаев. По данным лабораторных исследований крови выявлены анемия (58,2%), лимфопения (34,8%), нейтропения (19,2%), тромбоцитопения (11,9%), повышение уровней высокочувствительного С-реактивного белка – вч-СРБ (87,3%), интерлейкина-6 (89,3%), ферритина (62,1%) и D-димера (49,2%). Потребность в различных режимах кислородной поддержки имела у 56,2% пациентов. В отделениях интенсивной терапии и реанимации находились 83 (20,6%) больных, инвазивная искусственная вентиляция легких проводилась всего у 34 (8,5%) больных. Госпитальная летальность составила 7,7% (31/402). При одномерном регрессионном анализе установлены основные факторы, ассоциированные со смертью за период госпитализации: возраст >55 лет, оценка по шкале NEWS $>4,0$ балла, сатурация кислорода $<92,0\%$, уровень глюкозы $>5,4$ ммоль/л, вч-СРБ $>25,7$ мг/л и клиренс креатинина $<72,0$ мл/мин. Причем риск увеличивался по мере нарастания выраженности изменений каждого из факторов. По данным многомерного регрессионного анализа, тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки – смерти от всех причин за период госпитализации – оказались более чем 5-кратное повышение уровней аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сравнении с нормой (относительный риск – ОР 16,8 при 95% доверительном интервале (ДИ) 5,0–56,3; $p < 0,001$), выраженные изменения в легких, соответствующие по данным компьютерной томографии (КТ) картине КТ-4 (ОР 13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$) и ИМ/нестабильная стенокардия в период госпитализации (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также хроническая обструктивная болезнь легких, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту $<60,0$ мл/мин), СД 2-го типа, онкологические заболевания и деменция.
<i>Заключение</i>	Установлены факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19, что позволит клиницистам заблаговременно определять пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий на догоспитальном и госпитальном этапах.
<i>Ключевые слова</i>	COVID-19; клинические характеристики; коморбидные заболевания; исходы; смерть
<i>Для цитирования</i>	Boytsov S. A., Pogosova N. V., Paleev F. N., Ezhov M. V., Komarov A. L., Pevzner D. V. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):4–14. [Russian: Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Ежов М. В., Комаров А. Л., Певзнер Д. В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):4–14]
<i>Автор для переписки</i>	Барина Ириана Владимировна. E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Введение

В декабре 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о вспышке пневмонии неизвестного происхождения в г. Ухань Китайской Народной Республики (КНР) [1]. Новое заболевание, в настоящий момент известное как новая коронавирусная инфекция COVID-19 («COroNaVirus Disease 2019»), быстро распространилось по всем странам, превратившись в пандемию и став угрозой всему миру. Возбудитель заболевания – коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать осложнения в виде двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии (COVID-19-СП), в части случаев с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), тромбозов, острой дыхательной, полиорганной недостаточности и смерти [2]. Скорость распространения COVID-19 высока – за 6 мес от момента появления первых сообщений об очаге заболевания в Ухани число инфицированных превысило 10 млн, а умерших – 500 тыс. человек [3]. На 1 декабря 2020 г. ВОЗ констатировала более 61,8 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 1,4 млн смертей по всему миру, с охватом 220 стран. В Российской Федерации к этому сроку зарегистрировано более 2,2 млн подтвержденных случаев COVID-19 и почти 40 тыс. смертей [4].

С. Huang и соавт. [5] первыми сообщили о 41 лабораторно подтвержденном случае новой коронавирусной инфекции с развитием COVID-19-СП. Наиболее типичными клиническими проявлениями заболевания были лихорадка, малопродуктивный кашель, миалгия или слабость, одышка; в общем анализе крови определялось нормальное количество лимфоцитов или лимфопения, на компьютерной томографии (КТ) легких – признаки пневмонии, в 98% случаев двусторонней, почти у каждого третьего (30,0%) пациента развивалось тяжелое осложнение в виде ОРДС.

Получены данные о том, что категорией, наиболее уязвимой для развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее неблагоприятных исходов, являются пожилые лица и пациенты с хроническими заболеваниями, в частности, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД). Так, анализ более 72 тыс. случаев COVID-19 в Китае показал, что летальность среди госпитализированных пациентов с ССЗ составляет 10–15%, с СД – 7,3%, что контрастирует с общей летальностью в 2,3% [6].

COVID-19 – это заболевание, с которым медицинское сообщество знакомо всего около 1 года. По мере накопления новых сведений о заболевании подходы к его лечению меняются, что находит отражение в международных и отечественных рекомендациях [7–10]. Вместе с тем необходимо признать, что пока нет полного понимания сущности этой болезни, особенностей ее течения у раз-

ных популяций и категорий пациентов с коморбидными и сопутствующими заболеваниями, а также оптимальных подходов к лечению COVID-19. В связи с этим важен анализ опыта различных стран и отдельных медицинских учреждений в борьбе с «чумой» XXI века. В апреле 2020 г. Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) кардиологии Минздрава России был временно перепрофилирован в COVID-центр. Центр располагал всеми необходимыми возможностями для оказания медицинской помощи больным данной категории, в том числе достаточным количеством реанимационных коек и аппаратов для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и всем арсеналом лекарственных средств в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями [8].

Цель исследования

Оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Создан регистр пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России. Пациенты доставлялись бригадами городской Станции скорой и неотложной помощи им. А. С. Пучкова. В регистр включены все без исключения больные, госпитализированные за период с 1 по 31 мая 2020 г. Именно в этот период в Москве наблюдался весенний пик заболеваемости новой коронавирусной инфекцией [10].

Всего в исследование были включены 402 пациента с COVID-19. У 64,2% пациентов диагноз был установлен на основании верификации вируса (возбудителя COVID-19) при качественном определении РНК бета-коронавируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (проведенном либо на амбулаторном этапе, либо в нашем Центре), у остальных пациентов диагноз был установлен на основании типичной клинической картины и характерных для COVID-19 изменений в легких по данным КТ, проведенной по стандартному протоколу без внутреннего контрастирования. КТ была выполнена всем пациентам, в большинстве случаев в нашем Центре и в небольшой части случаев амбулаторно в течение суток, предшествовавших госпитализации.

Клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику, классификацию выраженности двусторонней COVID-19-СП по данным КТ (КТ-1 – КТ-4) и степени тяжести заболевания по шкале NEWS (National Early Warning Score), а также лечение осуществляли в соответствии с действующими на момент госпитализации пациентов «Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронави

русной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 28.04.2020 [8]. При этом КТ-1 диагностировали при наличии не более 3 очагов уплотнения в легких по типу «матового стекла» (<3 мм по максимальному диаметру), поражении паренхимы легкого <25%; КТ-2 – при наличии более 3 таких очагов (<5 мм по максимальному диаметру), поражении паренхимы легкого 25–50%; КТ-3 – при наличии уплотнения легочной ткани в сочетании с очагами консолидации, поражении паренхимы легкого 50–75%; и КТ-4 – при наличии диффузного уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями, поражении паренхимы легкого >75%.

В данной статье представлены демографические, клинические характеристики пациентов с COVID-19 (включая жалобы, данные инструментальных и лабораторных исследований), анализ сопутствующей патологии, в том числе ССЗ и их факторов риска, основных подходов к лечению и исходов заболевания.

Изучены факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами – конечными точками 1–4. Конечная точка 1 – наличие потребности в инвазивной и неинвазивной ИВЛ (назальной оксигенации через носовые канюли, высокопоточной оксигенации, СРАР-терапии (Constant Positive Airway Pressure), масочной вентиляции, вентиляции с помощью шлема) у выживших пациентов. Конечная точка 2 (жесткая) – смерть от всех причин. Конечная точка 3 (вторичная комбинированная) включала случаи смерти от всех причин и нефатальные атеротромботические осложнения – острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию и мозговые инсульты (МИ). Конечная точка 4 (вторичная комбинированная) включала случаи смерти от всех причин и венозные тромбозы – тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозы глубоких вен нижних конечностей.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей характер распределения оценивался с помощью теста Шапиро–Уилка. При нормальном распределении показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – медиану, 25-й и 75-й процентиля. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили на основании t-критерия Уэлча, при распределении, отличном от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием двустороннего точного теста Фишера.

При сравнении групп пациентов с наличием и отсутствием конечных точек за период госпитализации были выявлены различия по ряду показателей, которые включались в однофакторный логистический регрессионный

анализ. Для оценки влияния факторов на госпитальную летальность использовали регрессионный анализ Кокса с вычислением относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с поправкой на пол и возраст пациентов. Влияние факторов на другие конечные точки оценивалось с помощью логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и их 95% ДИ. Многофакторный логистический регрессионный анализ проводили с корректировкой по полу и возрасту, при этом использовали процедуру пошагового отбора переменных. При сравнительном и регрессионном анализе различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В регистр включены 402 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $62,9 \pm 14,6$; медиана 63,0 [54,0; 73,0] года), из них 173 (43%) пациента были в возрасте старше 65 лет, мужчин и женщин было примерно равное количество – 212 (53%) и 190 (47%) соответственно. Медиана пребывания пациентов с COVID-19 в стационаре составила 14,0 дня (минимум – 1 день, максимум – 34).

Установлено частое сочетание COVID-19 с коморбидными хроническими заболеваниями, в том числе ССЗ и их факторами риска (табл. 1). При этом наиболее частыми коморбидными заболеваниями оказались артериальная гипертензия – АГ (у 74,4% пациентов) и ожирение (у 41,6%). Самым частым нарушением ритма сердца была фибрилляция предсердий (ФП), отмеченная почти у каждого пятого больного. Курили 13,0% пациентов, и такая же доля пациентов страдала СД 2-го типа. У каждого десятого больного была ранее диагностирована стенокардия напряжения/покоя, 12,9% ранее перенесли ИМ, 10,0% подвергались процедурам реваскуляризации миокарда, у 8,4% имел место периферический атеросклероз, в 14,9% случаев – сердечная недостаточность. Цереброваскулярная патология в виде перенесенных МИ или транзиторных ишемических атак в анамнезе встречалась в 7,7% случаев. Важно отметить, что у 16 (3,9%) пациентов установлено сочетание COVID-19 и острой коронарной патологии: у 13 (3,2%) – острый ИМ и у 3 (0,7%) – нестабильная стенокардия. Большинство поступили с подозрением на острый ИМ или острый коронарный синдром, которые были подтверждены. 10 (2,5%) пациентам в Центре было выполнено экстренное чрескожное вмешательство по реваскуляризации коронарных артерий с установкой стентов.

Вопреки ожиданиям хроническая бронхолегочная патология в анамнезе у пациентов с COVID-19 отмечалась редко (бронхиальная астма – у 3,2%, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ – у 7,0%). При этом достаточно высокая (9,2%) частота наличия онкологической патологии была в определенной степени обуслов-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики, факторы риска развития ССЗ и сопутствующие заболевания у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=402)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	53% (212)/47% (190)
Возраст, годы	63,0 [54,0; 73,0]
Возраст старше 65 лет	43,0% (173)
Факторы риска развития ССЗ, сердечно-сосудистые и другие заболевания/состояния в анамнезе	
Курение	13,0% (47/362)
Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²)	41,6% (160/385)
Артериальная гипертензия	74,4% (299)
Сахарный диабет 2-го типа	13,0% (53)
Стенокардия	10,2% (41)
Инфаркт миокарда	12,9% (52)
ЧКВ/АКШ в анамнезе	8,0% (32)/2,0% (8)
Фибрилляция предсердий	18,9% (76)
Сердечная недостаточность	14,9% (60)
Периферический атеросклероз	8,4% (32)
Мозговой инсульт/ТИА в анамнезе	7,2% (29)/0,5% (2)
Тромбозы глубоких вен, ТЭЛА в анамнезе	2,7% (11)
Хроническая болезнь почек	9,7% (39)
Подагра	2,0% (8)
Деменция	4,7% (19)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7,0% (28)
Бронхиальная астма	3,2% (13)
Онкологические заболевания, в том числе в стадии обострения	9,2% (37)
	4,2% (17)
Коморбидные заболевания/состояния за период госпитализации	
Острый инфаркт миокарда	3,2% (13)
Нестабильная стенокардия	0,7% (3)
ЧКВ за период госпитализации	2,5% (10)
Мозговой инсульт (ишемический)	0,2% (1)
Тромбозы глубоких вен, ТЭЛА	1,2% (5)

Данные представлены в виде % (n) или медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

лена организационными причинами, в частности, переводом в связи с выявлением коронавирусной инфекции 12 пациентов из других больниц, находившихся там на лечении по поводу обострения онкологических заболеваний. Из 37 пациентов с онкологическими заболеваниями у 17 (45,9%) болезни находились в активной фазе.

Характеристика клинических проявлений и тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 представлена в табл. 2.

Из клинических проявлений COVID-19 у подавляющего большинства (более 60,0%) пациентов отмечались 4 симптома: кашель (чаще всего сухой, малопродуктивный), слабость, одышка и повышение температуры тела.

Около половины больных жаловались на чувство нехватки воздуха и боль или сдавление в грудной клетке. Достаточно частыми жалобами были головная боль (40,3%) и миалгии (31,1%). Реже встречались anosmia (нарушение или потеря обоняния) и ageusia (потеря вкуса) – в 28,8 и 25,5% случаев соответственно. Другие симптомы, которые нередко связывают с COVID-19, такие как заложенность носа или умеренная ринорея, тошнота, рвота, боли в желудке, кожная сыпь, имели место у меньшинства пациентов.

У части пациентов отмечалась выраженная гипоксемия (до 45,0%), медиана сатурации кислорода составила 91,5 [87,0; 95,0] % и была ниже 93,0% более чем у половины (55,7%) пациентов за период госпитализации. Общая клиническая тяжесть состояния пациентов, оцениваемая по шкале NEWS, соответствовала медиане 5,0 [3,0; 7,0] балла, при этом у 184 (45,8%) пациентов индивидуальная оценка тяжести состояния превышала 5,0 балла. Максимальное поражение легочной ткани по данным КТ составило 95,0%, медиана 50,0 [27,5; 70,0] %, а максимальные изменения легочной ткани в связи с COVID-19-СП («матовое стекло» ± консолидация), соответствовавшие степеням поражения КТ-1, КТ-2, КТ-3 и КТ-4, обнаружены у 16,5; 31,7; 34,7 и 10,0% больных соответственно. Часто отмечалось снижение функции почек: почти у половины пациентов клиренс креатинина по Кокрофту–Голту был ниже 80 мл/мин, у 28,1% – ниже 60,0 мл/мин. Типичными для COVID-19 оказались нарушения функции печени – выраженное повышение уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) имелось у более чем 60,0% больных.

При оценке лабораторных показателей следует обратить внимание на очень высокую (58,2%) частоту развития анемии за период госпитализации у пациентов с COVID-19. Лимфопения отмечалась более чем у трети пациентов (34,8%), нейтропения имела место у каждого пятого (19,2%) и тромбоцитопения у каждого десятого (11,9%) пациента. Содержание вч-СРБ, отражающего степень активности воспалительного процесса, было значимо повышено у абсолютного большинства (87,3%) госпитализированных больных, медиана составила 53,2 [25,8; 133,0] мг/л, максимально – 437,3 мг/л. Типичным было также повышение содержания других маркеров острой фазы воспаления – интерлейкина-6 (ИЛ-6) у 89,3% из 149 пациентов, которым был выполнен данный анализ (максимальный уровень 324400,0 пг/мл) и ферритина (у 62,1%, максимальный уровень 40000 мкг/л). У каждого второго (49,2%) пациента с COVID-19 был повышен уровень D-димера (максимальный 12846,0 нг/мл), что свидетельствовало о типичной для данного заболевания активации процессов тромбообразования.

Как было отмечено выше, лечение пациентов проводилось в соответствии с «Временными методическими

Таблица 2. Клинические проявления, лабораторные показатели и тяжесть COVID-19 у госпитализированных пациентов (n=402)

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Клинические симптомы		Степень поражения легких:	
Кашель	81,1% (319)	• КТ-0	7,2% (29)
Слабость	80,3% (323)	• КТ-1	16,5% (66)
Одышка	71,6% (288)	• КТ-2	31,7% (127)
Повышение температуры тела >37,5 °С	62,7% (252)	• КТ-3	34,7% (139)
Максимальная температура тела, °С	38,1 [37,1; 38,7]	• КТ-4 (максимальная)	10,0% (40)
Чувство нехватки воздуха	46,5% (187)	Лабораторные показатели, максимально отличные от нормативных, за период госпитализации	
Боль/сдавление в грудной клетке	46,5% (187)	Гемоглобин, г/дл	12,1 [11,0; 13,3]
Головная боль	40,3% (162)	Анемия (гемоглобин <13,0 г/дл у мужчин, <12,0 г/дл у женщин)	58,2% (234)
Миалгии	31,1% (125)	Лейкоциты, абс., 10 ⁹ /л	7,5 [5,8; 10,8]
Аносмия	28,1% (113)	Нейтрофилы, абс., 10 ⁹ /л	4,0 [2,8; 5,8]
Потеря вкуса	24,9% (100)	<1,9×10 ⁹ /л	19,2% (77)
Диарея	24,1% (97)	Лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л	1,1 [0,7; 1,6]
Мокрота	22,6% (91)	<0,9×10 ⁹ /л	34,8% (140)
Боль/першение в горле	14,7% (59)	Тромбоциты, абс., 10 ⁹ /л	181,0 [139,2; 231,0]
Снижение аппетита	10,7% (43)	<130,0×10 ⁹ /л	11,9% (48)
Ринорея	9,0% (36)	Клиренс креатинина по Кокрофту–Голту	80,5 [57,0; 111,4]
Тошнота/рвота	8,2% (33)	<60,0 мл/мин	28,1% (113)
Кровохарканье	2,7% (11)	Альбумин, г/л	39,0 [36,0; 42,0]
Боли в желудке	2,5% (10)	<34 г/л	14,2% (57)
Кожные симптомы	0,5% (2)	ЛДГ, ед/л	295,0 [221,0; 384,0]
Дыхательная функция, поражение легких и тяжесть состояния		> 220 ед/л	64,7% (260)
Частота дыхательных движений в минуту, максимальная	24,0 [20,0; 28,0]	АсАТ, ед/л	49,0 [32,0; 84,0]
Частота дыхательных движений >23,0 в минуту	54,5% (219)	>34 ед/л	70,6% (284)
SpO ₂ минимальная, %	91,5 [87,0; 95,0]	АлАТ, ед/л	54,0 [30,0; 101,0]
SpO ₂ <93,0%	55,7% (224)	>40 ед/л	62,7% (252)
Оценка тяжести состояния по шкале NEWS максимальная, баллы	5,0 [3,0; 7,0]	вч-СРБ, мг/л	53,2 [25,8; 133,0]
Оценка тяжести состояния по шкале NEWS >5,0 балла	45,8% (184)	>5 мг/л	87,3% (351)
Поражение легких по данным КТ максимальное, %	50,0 [27,5; 70,0]	ИЛ-6, пг/мл	63,8 [20,5; 350,5]
		>7,00 пг/мл	89,3% (133/149)
		Ферритин, мкг/л	642,0 [281,4; 1023,0]
		>400,0 мкг/л	62,1% (105/169)
		D-димер, нг/мл	351,0 [209,0; 835,8]
		>355,0 нг/мл	49,2% (175/356)

Данные представлены в виде % (n) или медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. SpO₂ – сатурация кислорода; КТ – компьютерная томография; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на май 2020 г. [8]. Из лекарственных препаратов использовались гидроксихлорохин – у 75,1% больных, лопинавир/ритонавир – у 24,1%, азитромицин – у 65,9%, интерферон (интерферон бета-1b) – у 17,2% (табл. 3). Пациентам со среднетяжелым, тяжелым течением COVID-19 и высокими показателями маркеров воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6, ферритина) при нормальном уровне прокальцитонина (<0,05 нг/мл) назначали ингибиторы ИЛ-6 (26,9%), селективные ингибиторы JAK-киназ (6,5%) и глюкокортикостероиды (21,9%), в большинстве случаев дексаметазон. Из ингибиторов ИЛ-6 применяли нетакимаб и продемонстрировавшие наибольшую эффективность в отношении купирования «цитокинового шторма» тоцилизумаб и сарилумаб. Из группы селектив-

ных ингибиторов JAK-киназ применялись барицитиниб, тофацитиниб и руксолитиниб.

Абсолютное большинство больных при отсутствии противопоказаний, связанных прежде всего с активным кровотечением, выраженной тромбоцитопенией и т. п., получали парентеральный низкомолекулярный гепарин (чаще всего эноксапарин) или нефракционированный гепарин. При этом 59,2% пациентов получали антикоагулянты в профилактической дозе и 38,3% – в лечебной дозе. В случае исходной терапии пероральным антикоагулянтом (например, при ФП) данный препарат в большинстве случаев временно заменяли парентеральным антикоагулянтом в лечебной дозе, учитывая меньшее количество лекарственных взаимодействий с терапией, проводимой в связи с COVID-19. Более подробно вопросы, связанные с применением антикоагулянтов

Таблица 3. Лечебные мероприятия у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=402)

Медикаментозное лечение	Значение
Гидроксихлорохин	75,1% (302)
Лопинавир/ритонавир	24,1% (72)
Азитромицин	65,9% (265)
Антибиотики, 2 и более	41,8% (166)
Интерферон	17,3% (69)
Ингибиторы ИЛ-6	26,9% (108)
Ингибиторы JAK-киназа	6,5% (26)
Глюкокортикостероиды	21,9% (88)
Антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин):	98,5% (396)
• профилактическая доза	59,2% (238)
• лечебная доза	38,3% (126)
Немедикаментозное лечение	
Кислородная поддержка любая	56,2% (226)
Назальная оксигенация через канюли	20,4% (82)
Высокопоточная назальная оксигенация	16,4% (66)
СРАР-терапия, масочная вентиляция, вентиляция с помощью шлема	10,9% (44)
Инвазивная ИВЛ	8,5% (34)
Экстракорпоральная гемокоррекция	5,7% (23)

Данные представлены в виде % (n). ИЛ – интерлейкин; СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

в различных лекарственных формах и дозах, а также возникшие побочные эффекты будут рассмотрены в отдельной публикации.

У наиболее тяжелых пациентов с новой коронавирусной инфекцией и признаками «цитокинового шторма» без положительного ответа на медикаментозную терапию применяли методы экстракорпоральной гемокоррекции, среди которых цитокиновая сорбция, селективная плазмофильтрация, гемодиализ, гемофильтрация и гемодиализация. Была выполнена 31 процедура у 23 пациентов. У подавляющего большинства проводилась комбинированная экстракорпоральная гемокоррекция с последовательным подключением колонок для цитокиновой сорбции и селективной плазмофильтрации, что позволяло элиминировать более широкий спектр медиаторов воспаления. У пациентов с сепсисом или септическим шоком лечением первой линии была селективная плазмофильтрация.

За период госпитализации 20,6% (83/402) пациентов находились в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Лечебная тактика Центра заключалась в максимально широком использовании различных способов неинвазивной кислородной поддержки – назальной оксигенации через носовые канюли (до 20 л кислорода в мин), высокопоточной оксигенации (30–60 л кислорода в мин), СРАР-терапии, масочной вентиляции, вентиляции с помощью шлема – в сочетании с прон-позицией. На инва-

зивной ИВЛ находились всего 34 (8,5%) больных. У большинства пациентов, в том числе находившихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, инструкторами по лечебной физкультуре проводилась дыхательная гимнастика, продемонстрировавшая позитивный клинический эффект, а в палатах дополнительно – лечебная физкультура.

Исходы и факторы, ассоциированные с ними

Госпитальный прогноз у пациентов с COVID-19 оказался достаточно серьезным. Частота фиксации конечных точек 1–4 представлена на рис. 1.

Потребность в инвазивной и неинвазивной ИВЛ (назальная оксигенация через канюли, высокопоточная оксигенация, СРАР-терапия, масочная вентиляция, вентиляция с помощью шлема) у выживших пациентов (конечная точка 1) имела место в 53,0% (197/371) случаев.

Госпитальная летальность пациентов (конечная точка 2) составила 7,7% (31/402). Среди наиболее тяжелых осложнений: ОРДС – 9,5% (38), сепсис – 4,5% (18), острая сердечно-сосудистая недостаточность – 7,0% (28), острая почечная недостаточность – 4,2% (17), полиорганная недостаточность – 4,2% (17), острый ИМ – 3,2% (13), нестабильная стенокардия – 0,7% (3), МИ ишемический – 0,2% (1), ТЭЛА – 0,2% (1), тромбозы глубоких вен нижних конечностей – 1,0% (4), кровотечения – 7,0% (28).

Конечная точка 3 (комбинированная вторичная), включавшая смерть от всех причин и нефатальные атеротромботические осложнения – острый ИМ, нестабильную стенокардию, МИ, зафиксирована у 11,9% больных.

Конечная точка 4 (комбинированная вторичная), включавшая смерть от всех причин и нефатальные венозные тромботические осложнения – ТЭЛА и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, установлена в 8,9% случаев.

Рисунок 1. Доля пациентов, у которых за период госпитализации были фиксированы конечные точки 1–4

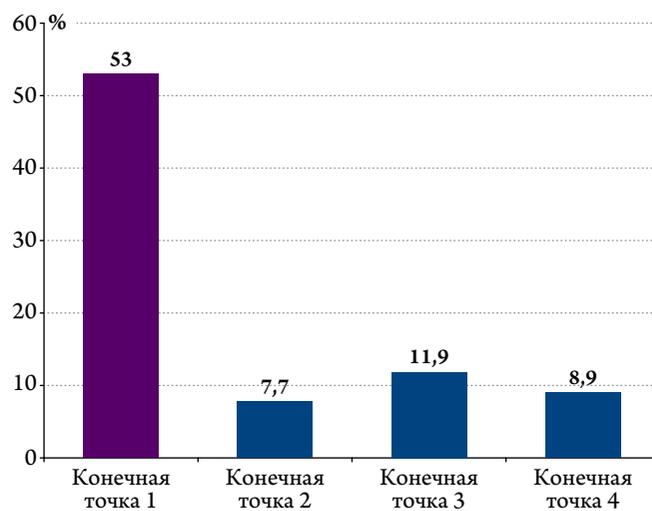


Таблица 4. Факторы, ассоциированные со смертельными исходами по данным одномерного регрессионного анализа (n=402)

Показатель	Квартили	ОР	95% ДИ	р
Возраст, годы	18; 54*	0,11	0,02–0,83	0,032
	55; 63	8,85	1,20–65,07	0,032
	64; 73	9,84	2,99–32,38	< 0,001
	74; 95	6,44	3,03–13,71	< 0,001
Оценка по шкале NEWS, баллы	0,0; 3,0*	0,10	0,01–0,76	0,026
	4,0; 6,0	4,66	1,10–19,74	0,036
	7,0; 8,0	7,84	2,36–26,07	0,001
	9,0; 18,0	10,78	4,37–26,61	<0,001
SpO ₂ , %	45,0; 87,0	8,44	3,41–20,84	<0,001
	88,0; 91,0	1,10	1,04–1,25	<0,001
	92,0; 95,0	0,10	0,02–0,42	0,002
	96,0; 100,0*	0,32	0,04–2,34	0,260
Уровень глюкозы, ммоль/л	3,6; 5,4*	0,20	0,05–0,84	0,028
	5,5; 6,2	5,16	1,23–21,66	0,025
	6,3; 8,1	7,86	2,38–26,00	0,001
	8,2; 24,0	4,57	4,57–27,52	<0,001
вч-СРБ, мг/л	0,3; 25,7*	0,15	0,02–1,09	0,061
	25,9; 53,0	7,04	0,95–51,98	0,056
	53,5; 132,6	23,51	3,19–173,25	0,002
	133,0; 437,3	4,74	2,19–10,26	<0,001
Клиренс креатинина, мл/мин	15,0; 48,9	11,36	5,06–25,53	<0,001
	49,0; 72,7	10,60	3,70–30,31	<0,001
	72,8; 90,8	0,06	0,02–0,16	<0,001
	90,9 и >*	0,20	0,05–0,84	0,028

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; * – референсные квартили; SpO₂ – сатурация кислорода; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

В рамках одномерного регрессионного анализа изучен большой перечень факторов, которые могли быть ассоциированы с жесткой конечной точкой – смертью за период госпитализации. Наиболее значимыми факторами оказались возраст 55 лет и старше, оценка по шкале NEWS 4,0 балла и более, сатурация кислорода <92,0%, уровень глюкозы >5,4 ммоль/л, вч-СРБ >25,7 мг/л и клиренс креатинина <72 мл/мин. Табл. 4 наглядно демонстрирует повышение риска смертельных исходов по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов. Так, при оценке 4,0–6,0 балла по шкале NEWS риск смерти от всех причин выше в 4,7 раза, при 7,0–8,0 балла – в 7,8 раза, а при 9,0–18,0 балла – более чем в 10 раз.

На основании результатов однофакторного регрессионного анализа были отобраны факторы для включения в многомерные регрессионные модели для каждой конечной точки. Проведена корректировка по возрасту и полу. Результаты представлены в табл. 5.

Потребность в инвазивной и неинвазивной ИВЛ (назальная оксигенация через носовые канюли, высокопоточная оксигенация, СРАР-терапия, масочная вентиляция

Таблица 5. Независимые предикторы неблагоприятных исходов у госпитализированных больных COVID-19 по данным многомерного регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Конечная точка 1.			
Потребность в различных режимах кислородной поддержки			
Артериальная гипертония	2,0	1,1–3,6	0,025
Глюкоза >6,1 ммоль/л	2,2	1,3–3,7	0,002
Лимфопения <0,9×10 ⁹ /л	2,8	1,6–4,9	<0,001
Изменения в легких: КТ-3	2,8	1,4–5,4	0,004
Оценка по шкале NEWS при поступлении >5,0 балла	3,8	1,7–8,2	0,001
вч-СРБ >5,0 мг/л	21,1	4,8–92,1	<0,001
Конечная точка 2.			
Смерть от всех причин			
	ОР	95% ДИ	р
Возраст >65 лет	5,7	1,8–18,1	0,003
Повышение АсАТ и/или АлАТ >5 норм	16,8	5,0–56,3	<0,001
Изменения в легких: КТ-4	13,4	3,9–45,5	<0,001
ИМ, НС за период госпитализации	11,3	1,4–90,6	0,023
ХОБЛ	5,4	1,4–20,5	0,014
Клиренс креатинина* <60,0 мл/мин	4,5	1,4–14,0	0,010
СД 2-го типа	3,9	1,2–12,3	0,023
Онкологические заболевания	4,9	1,6–15,5	0,006
Деменция	8,4	1,9–36,5	0,005
Конечная точка 3.			
Смерть от всех причин + ИМ, нестабильная стенокардия, МИ			
	ОШ	95% ДИ	р
ИМ в анамнезе	5,8	2,5–13,7	<0,001
Повышение АсАТ и/или АлАТ >5 норм	6,9	2,6–18,0	<0,001
ФП, постоянная форма	3,9	1,3–11,8	0,018
СД 2-го типа	2,9	1,2–7,1	0,018
Подагра	6,9	1,3–36,7	0,024
Деменция	4,1	1,2–13,8	0,023
Изменения в легких: КТ-4	2,8	1,1–7,7	0,039
Лимфопения <0,9×10 ⁹ /л	2,3	1,1–4,9	0,030
Конечная точка 4.			
Смерть от всех причин + ТЭЛА, тромбозы вен нижних конечностей			
	ОШ	95% ДИ	р
Альбумин <34,0 г/л	2,8	1,0–7,7	0,040
Возраст >65 лет	3,5	1,1–10,9	0,034
Клиренс креатинина* <80,0 мл/мин	5,3	1,6–17,7	0,006
Лейкоцитоз >11,0×10 ⁹ /л	6,1	2,1–17,2	0,001
Повышение АсАТ/АлАТ >5 норм	8,1	2,4–27,2	0,001
SpO ₂ <93,0%	16,7	2,9–141,9	0,010
Подагра	82,6	5,9–1162,4	0,001

ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; КТ – компьютерная томография; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; НС – нестабильная стенокардия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – по Кокрофту–Голту; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; МИ – мозговой инсульт; ФП – фибрилляция предсердий; SpO₂ – сатурация кислорода.

ция, вентиляция с помощью шлема) у выживших пациентов с COVID-19 оказалась в 2 раза выше при наличии АГ и уровне глюкозы >6,1 ммоль/л, в 3 раза выше при выраженном поражении легких (КТ-3) и лимфопении, почти в 4 раза выше при тяжести состояния по шкале NEWS >5,0 балла при поступлении, в 21 раз выше при уровне вч-СРБ более 5 мг/л.

Тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки – смерти от всех причин за период госпитализации – оказались более чем 5-кратное повышение уровней АсАТ и/или АлАТ в сравнении с нормативными показателями (ОР 16,8; 95% ДИ 5,0–56,3; $p < 0,001$), изменения в легких, соответствующие картине КТ-4 (ОР 13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$), и ИМ/нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также ХОБЛ, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту <60,0 мл/мин), СД 2-го типа, онкологические заболевания и деменция.

Основными факторами, предрасполагающими к наступлению конечной точки 3 (смерть от всех причин + нефатальный острый ИМ, нестабильная стенокардия и МИ), закономерно явились перенесенный ранее ИМ – риск выше почти в 6 раз (ОШ 5,8; 95% ДИ 2,5–13,7; $p < 0,001$), постоянная форма ФП – риск выше в 4 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,3–11,8; $p = 0,018$) и СД 2-го типа (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,2–7,1; $p = 0,018$), а также 5-кратное повышение уровней АсАТ и/или АлАТ, лимфопения, подагра, деменция и поражение легких, соответствующее картине КТ-4.

Наконец, конечная точка 4 – смерть от всех причин + нефатальные венозные тромбоэмболические осложнения – была более всего вероятна у пациентов с COVID-19 старше 65 лет, при наличии низкого уровня сатурации кислорода <93,0% (ОШ 16,7; 95% ДИ 2,9–141,9; $p = 0,010$), нарушенной функции почек (клиренс креатинина <80,0 мл/мин), лейкоцитоза ($>11,0 \times 10^9/\text{л}$), повышенного уровня АсАТ и/или АлАТ более чем в 5 раз, низкого уровня альбумина (<34,0 г/л) и подагры.

Таким образом, ряд факторов оказались очень значимыми предикторами сразу нескольких конечных точек у госпитализированных пациентов с COVID-19. Это повышение уровня АсАТ и/или АлАТ более чем в 5 раз, СД 2-го типа и гипергликемия, изменения в легких (КТ-3/КТ-4). Значимым фактором оказалась и подагра. И хотя пациентов с подагрой было всего 8 человек, в связи с чем получен большой разброс значений 95% ДИ, предиктивная значимость данного фактора была очень высокой из-за развития неблагоприятных исходов у подавляющего числа пациентов с этим заболеванием (в 2 случаях возникла потребность в высокопоточной кислородной поддержке и в 4 случаях наступила смерть).

Обсуждение

В представленной работе выполнен анализ клинических характеристик, лабораторно-инструментальных показателей, медикаментозного и иных подходов к лечению, исходов и факторов, ассоциированных с ними, у 402 госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В нашем регистре была примерно равная представленность мужчин и женщин, что согласуется с работой J. Zhang и соавт. [11] и различается с данными некоторых китайских [5] и американских коллег [12], которые сообщали о преобладании мужчин среди госпитализированных. Значительная доля (43,0%) наших пациентов была в возрасте старше 65 лет, средний возраст составил 63,0 [54,0; 73,0] года. По данным американских авторов, 2 199 пациентов с COVID-19, госпитализированных в период с 27 февраля по 2 апреля 2020 г. в 12 госпиталей Нью-Йорка, имели сходный средний возраст – 65 лет, а средний возраст умерших составил 75 лет [13]. Вероятно, пожилые пациенты являются более уязвимой категорией в отношении развития новой коронавирусной инфекции, как в силу большей коморбидности, так и вследствие возможного «старения» иммунитета [14]. Исследование, проведенное в Великобритании [15] с участием более 10 тыс. пациентов, показало практически линейную взаимосвязь между возрастом и риском смерти от COVID-19. Наши данные, представленные в табл. 4, также наглядно показывают повышение риска смерти с увеличением возраста госпитализированных пациентов с COVID-19, начиная с возраста 55 лет.

В систематическом обзоре и мета-анализе J. Yang и соавт., включавшем 7 исследований и 1576 пациентов, показано, что из сопутствующих новой коронавирусной инфекции заболеваний наиболее часто встречались АГ, СД, ССЗ атеросклеротического генеза и болезни органов дыхания [16]. Высокая распространенность АГ (56,6%), ожирения (41,7%) и СД (33,8%) установлена и в большом многоцентровом американском госпитальном регистре [13]. По нашим данным, АГ имела место у 74,4%, ожирение – у 41,6% пациентов; как СД 2-го типа, так и курение отмечались у 13,0% пациентов с COVID-19. У каждого десятого больного была ранее диагностирована стенокардия напряжения/покоя, перенесенные ИМ и процедуры реваскуляризации миокарда, почти у каждого пятого имелась ФП, в 14,9% случаев – сердечная недостаточность. У части наших пациентов заболевание COVID-19 сочеталось с острой коронарной патологией: у 13 (3,2%) за период госпитализации диагностирован острый ИМ и у 3 (0,7%) – нестабильная стенокардия. Считается, что АГ и атеросклероз нарушают структуру сосудов, повышая вероятность развития осложнений при заражении вирусом SARS-CoV-2 [7]. Частое сочетание COVID-19 и метаболических нарушений (СД, ожирения) установлено во многих исследова-

дованиях [12, 17, 18]. Возможно, метаболические нарушения сопровождаются ослаблением иммунного ответа за счет нарушения функции макрофагов и лимфоцитов, что в свою очередь может приводить к развитию осложнений новой коронавирусной инфекции [17].

Из клинических проявлений COVID-19 у подавляющего большинства (более 60,0%) пациентов нашего регистра отмечалось 4 симптома: кашель (чаще всего малопродуктивный), слабость, одышка и лихорадка. Около половины больных жаловались на чувство нехватки воздуха и боль или сдавление в грудной клетке. Реже встречались anosmia и ageusia (28,8 и 25,5% случаев соответственно). Эти данные соответствуют сообщениям из других клиник [15, 19]. Иные симптомы, которые связывают с COVID-19, такие как заложенность носа или умеренная ринорея, тошнота, рвота, боли в желудке, кожная сыпь, имели место у меньшинства наших пациентов. По данным В. Li и соавт. [17], головная боль, головокружение, тошнота, рвота отмечались в 4–12% случаев, в то же время некоторые китайские авторы [11] сообщают о гораздо большей частоте (39,6%) кишечных симптомов.

У значительной части наших пациентов за период госпитализации имела место выраженная гипоксемия, сатурация кислорода была ниже 93,0% у более чем половины (55,7%) пациентов. Схожую симптоматику описывают итальянские авторы – медиана сатурации кислорода – 93,0 [60; 99] %, лихорадка $>37,5^{\circ}\text{C}$ – у 67,5% больных [20]. Общая клиническая тяжесть состояния пациентов, оцениваемая по шкале NEWS, соответствовала медиане 5,0 [3,0; 7,0] балла, при этом у 184 (45,8%) пациентов индивидуальная оценка тяжести состояния превышала 5,0 балла. Важно отметить «коварство» новой коронавирусной инфекции COVID-19. У части пациентов, поступивших с небольшим поражением легочной ткани, наблюдалось внезапное резкое ухудшение клинического состояния с прогрессированием КТ-изменений в легких, несмотря на активные лечебные мероприятия. Максимальное поражение легочной ткани по данным КТ за период госпитализации составило 95,0%, картина КТ-3 и КТ-4 установлена у 34,7 и 10,0% больных соответственно. В целом типичные для COVID-19-СП признаки имели место у подавляющего большинства (92,9%) пациентов. Схожие результаты были получены и в других исследованиях. Так, J. Zhang и соавт. [11] сообщили об обнаружении характерных КТ-изменений в виде «матового стекла» у 89,6% пациентов.

По данным литературы, характерными лабораторными признаками COVID-19 являются лимфопения, повышение уровня D-димера, вч-СРБ и других маркеров воспаления, снижение уровня альбумина, а также различные отклонения показателей функции почек (повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина) и функции печени (повышение уровней АсАТ, АлАТ, ЛДГ) [13, 21], что соотно-

сится с полученными нами результатами. Так, содержание вч-СРБ, отражающего активность воспалительного процесса, было значительно повышено у абсолютного большинства (87,3%) наших пациентов. Типичным было также повышение уровней других маркеров острой фазы воспаления – ИЛ-6 (89,3%) и ферритина (62,1%). У каждого второго (49,2%) пациента с COVID-19 мы зафиксировали повышенный уровень D-димера, что свидетельствует о типичной для данного заболевания активации процессов тромбообразования. Типичными также оказались нарушения функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту ниже 60,0 мл/мин в 28,1% случаев) и нарушения функции печени, в частности, выраженное повышение уровней ЛДГ, АсАТ и АлАТ более чем у 60,0% больных.

По данным Нью-Йоркского регистра [13], 14,2% пациентов понадобилось лечение в отделениях интенсивной терапии и реанимации, у нас показатель – 20,6%. При этом наш Центр реже в сравнении с американскими коллегами задействовал инвазивную ИВЛ в лечении пациентов с COVID-19 (8,5% против 12,2% соответственно).

Однако необходимо констатировать, что госпитальный прогноз у больных с COVID-19 оказался достаточно серьезным. Инвазивная, неинвазивная ИВЛ (назальная оксигенация через носовые канюли, высокопоточная оксигенация, СРАР-терапия, масочная вентиляция, вентиляция с помощью шлема) понадобились значительной части (56,2%) наших больных. Госпитальная летальность пациентов (жесткая конечная точка) составила 7,7%. Сумма смертельных исходов и нефатальных атеротромботических осложнений (острый ИМ, нестабильная стенокардия, МИ) достигла 11,9%, а сумма смертельных исходов и нефатальных ТЭЛА, тромбозов глубоких вен нижних конечностей – 8,9%, отражая важную роль нарушений в системе коагуляции и сердечно-сосудистой патологии в развитии возможных осложнений COVID-19.

По данным проведенного нами одномерного регрессионного анализа, в котором был изучен большой перечень факторов, потенциально ассоциированных с жесткой конечной точкой – смертью за период госпитализации, установлены следующие основные предикторы: возраст 55 лет и старше, оценка по шкале NEWS 4,0 балла и более, сатурация кислорода $<92,0\%$, глюкоза $>5,4$ ммоль/л, вч-СРБ $>25,7$ мг/л и клиренс креатинина $<72,0$ мл/мин. В табл. 4 наглядно показано повышение риска смертельных исходов по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов.

Проведение многомерной логистической регрессии позволило комплексно оценить вероятность наступления жесткой конечной точки. Тремя самыми значимыми предикторами смерти от всех причин за период госпитализации оказались более чем 5-кратное повышение уровней АсАТ и/или АлАТ в сравнении с нормативными по-

казателями (ОР 16,8; 95% ДИ 5,0–56,3; $p < 0,001$), изменения в легких, соответствующие картине КТ-4 (ОР 13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$) и острый ИМ/нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также ХОБЛ, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту $< 60,0$ мл/мин), СД 2-го типа, онкологические заболевания и деменция.

К схожим выводам пришли F. Ciceri и соавт. [20]. Основными предикторами смерти пациентов с COVID-19 они считают возраст, наличие выраженных изменений легких по данным КТ, а также ишемическую болезнь сердца, онкологические заболевания и лимфопению.

Китайские исследователи разработали свою шкалу оценки риска для госпитализированных пациентов с COVID-19, в которую включили наиболее важные, по их данным, предикторы развития жизнеугрожающих осложнений, в том числе возраст, выраженные изменения на КТ легких, одышку, число коморбидных заболеваний и онкологическую патологию в анамнезе [22].

В то же время в недавно опубликованном исследовании С.М. Petrilli и соавт. [23] с участием 5279 пациентов с тяжелой формой COVID-19 ведущая роль в повышении риска жизнеугрожающих осложнений и смерти отводится низкой сатурации кислорода ($< 88,0\%$), высоким уровням вч-СРБ и D-димера. По данным большого многоцентрового испанского исследования с участием 4034 пациентов с COVID-19, в котором госпитальная летальность составила 28,0%, независимыми предикторами смерти оказались 17 факторов, среди которых наиболее значимыми были возраст, низкие уровни сатурации кислорода и скорости клубочковой фильтрации, высокий уровень вч-СРБ и цирроз печени [24]. Данные ретроспективного анализа госпитализаций 3987 пациентов из 33 клиник США и Европы (летальность составила 28,6%), использованные для создания шкалы стратификации риска смерти от COVID-19, показали, что наиболее значимыми предикторами смерти пациентов являются возраст, низкая сатурация кислорода ($\leq 93,0\%$), повышение уровней вч-СРБ, мочевины и креатинина [25].

По данным систематического анализа W. Tian и соавт. [26] с включением 14 исследований и 4569 пациентов, вероятность смерти пациентов с COVID-19 существенно возрастает при наличии АГ (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1–3,1; $p < 0,00001$), ишемической болезни сердца (ОШ 3,8; 95% ДИ 2,1–6,9; $p < 0,00001$) и СД (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,7–2,3; $p < 0,00001$), а также повышенных уровней вч-СРБ, ИЛ-6, тропонина, D-димера, креатинина, АлАТ и низкого уровня альбумина. По нашим данным, АГ, гипергликемия, высокий уровень вч-СРБ, а также выраженные изменения на КТ легких (КТ-3), тяжесть по шкале NEWS при поступлении $> 5,0$ балла и лимфопения являются независимыми предикторами потребности пациентов с COVID-19

в различных формах кислородной поддержки (инвазивной и неинвазивной ИВЛ). При этом перенесенный ИМ, постоянная форма ФП, СД 2-го типа, изменения в легких (КТ-4), существенное повышение уровней АлАТ и АсАТ, лимфопения, деменция и подагра повышают риск комбинированной конечной точки – смерти от всех причин, острого ИМ, нестабильной стенокардии и МИ. Интересным результатом настоящей работы, на наш взгляд, является выделение в качестве независимого предиктора изученных нами исходов подагры. Возможно, это сфокусирует внимание других исследователей и потребует дополнительных исследований в данном направлении.

Заключение

В заключение необходимо подчеркнуть, что проведенный анализ важен не только с научной, но и клинической точки зрения. Установление факторов, тесно ассоциированных с неблагоприятным течением и исходами COVID-19, позволит клиницистам заблаговременно определить пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий. Кратко описанные в статье лечебные подходы, применявшиеся в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии Минздрава России, включая назначение глюкокортикостероидов, ингибиторов ИЛ-6, JAK-киназ, низкомолекулярного и нефракционированного гепарина в сочетании с различными формами неинвазивной кислородной поддержки (назальной оксигенации через канюли, высокопоточной оксигенации, СРАР-терапии, масочной вентиляции, вентиляции с помощью шлема), экстракорпоральной гемокоррекцией у наиболее тяжелых пациентов и ранним началом реабилитационных мероприятий, позволили обеспечить низкие показатели госпитальной летальности (в сравнении с европейскими и североамериканскими показателями) и выписку с выздоровлением абсолютного большинства пациентов с COVID-19, несмотря на их высокую отягощенность коморбидными заболеваниями, в том числе острой коронарной патологией и онкологическими заболеваниями в стадии обострения. В настоящее время проводится программа отдаленного наблюдения за выписанными пациентами, результаты которой будут представлены позднее.

Благодарности

Авторы благодарят за помощь в организации регистра сотрудников Национального медицинского исследовательского центра кардиологии. В их числе: Матвеева М.А., Кропачева Е.С., Федоткина Ю.А., Свирида О.Н., Абду-жамалова Н.М., Алеевская А.М., Арутюнян Г.К., Булкина О.С., Жукова Н.С., Костюкевич М.В., Сухина Т.С., Огнерубов Д.В., Фомичева О.А., Шария А.М., Шахматова О.О., Новиков П.С., Лопухова В.В., Смолякова Е.В.,

Попова А.Б., Миндзаев Д.Р., Денисова А.Р., Фофанова Т.В., Колмакова Т.Е., Курочкина Н.С., Жетишева Р.А., Тертерян Т.А., Сафиуллина А.А.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organisation. Pneumonia of unknown cause – China. [Internet] Available at: <http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- World Health Organisation. Archived: WHO Timeline – COVID-19. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. COVID-19, MERS & SARS. [Internet] Available at: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19>
- World Health Organisation. Weekly epidemiological update - 1 December 2020. [Internet] Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-december-2020>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. [Internet] Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 6 (28.04.2020). Av. at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf]
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
- Government of the Russian Federation. Reports of the Communication Center of the Government of the Russian Federation on the situation with coronavirus. Av. at: <https://стопкоронавирус.рф/info/ofdoc/reports/>. 2020. [Russian: Правительство Российской Федерации. Стопкоронавирус.рф. Отчеты Коммуникационного центра Правительства Российской Федерации по ситуации с коронавирусом. Доступно на: <https://стопкоронавирус.рф/info/ofdoc/reports/>]
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–41. DOI: 10.1111/all.14238
- Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.20062117>. [DOI: 10.1101/2020.04.19.20062117]. 2020.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Oh S-J, Lee JK, Shin OS. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune Network*. 2019;19(6):e37. DOI: 10.4110/in.2019.19.e37
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
- Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;14(4):813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
- Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family Medicine and Community Health*. 2020;8(2):e000406. DOI: 10.1136/fmch-2020-000406
- Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galati L et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*. 2020;217:108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(8):1081–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1525–36. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stelato B et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLOS ONE*. 2020;15(12):e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262
- Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1875–83. DOI: 10.1002/jmv.26050

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

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

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

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

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

УПРЕЖДАЮЩАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КОЛХИЦИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПРОДВИНУТЫХ СТАДИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛОРИТ

<i>Актуальность</i>	<p>Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) непредсказуемо и в ряде случаев проявляется нарастающим воспалением, вплоть до появления цитокинового шторма и необратимого прогрессирования острого респираторного синдрома, чреватого гибелью пациентов. Исходя из этого, серьезным и не до конца решенным вопросом остается необходимость упреждающей противовоспалительной терапии у больных с COVID-19 и вирусной пневмонией, у которых к 7–9-му дню болезни сохраняются признаки воспаления: повышенный С-реактивный белок (СРБ) >60 мг/дл и, как минимум, два из четырех клинических признаков: лихорадка >37,5°C; не проходящий кашель; одышка с ЧДД >20/мин и/или сниженная сатурация кислорода <94% при дыхании атмосферным воздухом. Нами было запланировано и проспективное рандомизируемое исследование КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 [КОЛОРИТ]). В настоящей работе мы представляем данные сравнения пациентов, получавших колхицин с теми, кто не получал специфической противовоспалительной терапии. Результаты сравнения колхицина, руксолитиниба и секукинумаба будут представлены позднее.</p>
<i>Цель</i>	<p>Сравнение эффективности и безопасности применения колхицина по сравнению с ведением пациентов с COVID-19 без специфической противовоспалительной терапии.</p>
<i>Материал и методы</i>	<p>Исходно в группу контроля предполагалось рандомизировать 20 человек, однако в дальнейшем в связи с опасностью резкого ухудшения состояния пациентов при отсутствии противовоспалительного лечения набор в группу контроля был прекращен после включения в нее 5 пациентов. Поэтому в группу контроля были добавлены 17 пациентов, не получавших противовоспалительной терапии, проходивших лечение в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова до начала исследования. Эффект оценивался через 12 дней после включения или при выписке если она произошла ранее 12-го дня. Первичной конечной точкой исследования была динамика баллов по шкале ШОКС–КОВИД, включающей оценку клинического состояния, степень поражения легочной ткани по КТ, выраженность системного воспаления (динамика СРБ) и риск тромботических осложнений (D-димер) [1].</p>
<i>Результаты</i>	<p>В группе лечения колхицином медиана баллов по ШОКС снизилась с 8 до 2 баллов (p=0,017), со средней до легкой степени. В группе контроля изменение баллов по ШОКС–КОВИД было минимальным, статистически не значимым. Лечение больных с COVID-19 колхицином сопровождалось быстрым снижением и нормализацией величины СРБ (с 99,4 до 4,2 мг/дл, p<0,001). В группе контроля снижение СРБ было умеренным, статистически не значимым, достигнутый к концу периода наблюдения уровень 22,8 мг/дл, по-прежнему более чем в 4 раза превышал норму. Прирост отношения лимфоциты/СРБ, наиболее информативного критерия воспаления, в группе лечения колхицином составил 393 ед. против 54 ед. в группе контроля (p=0,003). После лечения в группе контроля этот показатель составил 60,8 ед., что ниже уровня в 100 ед., считающегося безопасным в плане прогрессирования системного воспаления. Различия с показателем 427 ед. в группе лечения колхицином были высоко значимыми (p=0,003). Выраженное и быстрое снижение факторов воспаления в группе лечения колхицином сопровождалось уменьшением потребности в кислородной поддержке с 14 (66,7%) до 2 (9,5%). В группе контроля без противовоспалительной терапии число больных, требовавших кислородной поддержки, не менялось и оставалось равным 50%. Отмечалась тенденция к более коротким срокам госпитализации</p>

в группе специфической противовоспалительной терапии – 13 дней, по сравнению с группой контроля – 17,5 дней ($p=0,079$). Кроме того, в группе контроля умерли два пациента, в группе лечения колхицином таких случаев не было. В группе, принимавших колхицин, у одного пациента диагностировался тромбоз глубоких вен с повышением D-димера до 5,99 мкг/мл, который разрешился до выписки.

Выводы

Колхицин в дозе 1 мг 1–3 дня с последующим лечением в дозе 0,5 мг/сут. в течение 14 дней эффективен в качестве упреждающей противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией. Ведение подобных пациентов без упреждающей противовоспалительной терапии, вероятнее всего, не обосновано и чревато ухудшением течения COVID-19. Хотя, учитывая небольшой размер исследования, полученные результаты должны трактоваться с осторожностью.

Ключевые слова

COVID-19; колхицин; ШОКС–КОВИД; NEWS-2; СРБ

Для цитирования

Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Akopyan Z.A., Matskeplishvili S.T. et al. Proactive anti-inflammatory therapy with colchicine in the treatment of advanced stages of new coronavirus infection. The first results of the COLORIT study. *Kardiologiya*. 2021;61(2):15–27. [Russian: Мареєв В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Акоюян Ж.А.; Мацкеплишвили С.Т. и др. Упреждающая противовоспалительная терапия колхицином в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции. Первые результаты исследования КОЛОРИТ. *Кардиология*. 2021;61(2):15–27]

Автор для переписки

Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Уже больше года одной из главных медицинских проблем остается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Конечно, вакцинация должна серьезно изменить картину и уменьшить число заболевших, но это не умаляет необходимости поиска эффективных способов лечения этой тяжелой и часто непредсказуемой вирусной инфекции. В последние месяцы показатели летальности колеблются около 2%, причем исходные различия по странам значительно уменьшились [2]. Это стало возможным с повсеместным внедрением в лечение этих пациентов глюкокортикостероидов (ГКС) и антикоагулянтов.

Однако серьезным и не до конца решенным вопросом остается необходимость упреждающей противовоспалительной терапии. Существует два полярных подхода, оба из которых могут быть потенциально опасными. Первый состоит в принижении тяжести заболевания и приравнивания его к острой респираторной вирусной инфекции, когда организм больного и его иммунитет должны сами справиться с болезнью. В итоге пациенты, у которых не происходит улучшения к началу второй недели заболевания, попадают в стационары уже с обширным поражением легких и цитокиновым штормом. Второй подход состоит в том, что не нужно тратить время на противовоспалительные препараты, а после попадания пациентов в отделение реанимации использовать весь имеющийся арсенал: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), экстракорпоральную мембранную оксигенацию, блокаторы интерлейкина (ИЛ) – 6, антибиотики, плазму от переболевших и т. д. Последовательная позиция МНОЦ МГУ, которую мы сформулировали еще в мае 2020 года, заключается в строгой этапности лечения: противовирусная терапия и лечение, направленное

на предотвращение репликации вируса или его проникновение в клетки, на раннем этапе, в частности, комбинация бромгексина и спиронолактона [3, 4]; упреждающая противовоспалительная терапия при отсутствии улучшения состояния к 7–9-му дню болезни [5]; пульстерапия высокими дозами ГКС у критических больных с цитокиновым штормом [6].

Большой интерес может вызывать использование в качестве упреждающего противовоспалительного лечения хорошо известного препарата, применяющегося в лечении обострений подагры, – колхицина [7, 8]. Внимание к колхицину в последние годы не ослабевает, его эффективность была продемонстрирована у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда [9] и при хронических формах ишемической (коронарной) болезни сердца [10]. Противовоспалительные эффекты колхицина связаны с несколькими механизмами, главное, с ингибированием инфламмосом [11]. При блокаде инфламмосом и уменьшении активности каспазного механизма снижается пироптоз (программируемая гибель клеток) и выработка цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [12]. В результате при различных триггерах (атеросклероз, гиперурикемия, вирусная инфекция) колхицин обладает противовоспалительным потенциалом и способен к предотвращению так называемого цитокинового шторма [13–15]. Кроме того, колхицин, связываясь с внутриклеточным белком тубулином, образующим микротрубочки, может нарушать внутриклеточную репликацию вируса SARS-CoV-2 [16]. Мы опубликовали первые успешные результаты применения колхицина при COVID-19 и дизайн исследования КОЛОРИТ [5]. И первое завершённое рандомизированное исследование по лечению больных COVID-19 с колхицином,

GRECCO-19, укрепило надежды на него, как потенциальное лекарство для лечения этой инфекции [17]. Применение колхицина сокращало срок до достижения нормализации клинического состояния у госпитализированных больных, но не было зафиксировано значимого снижения С-реактивного белка (СРБ) как маркера воспаления.

На сегодня колхицин является одним из наиболее изучаемых препаратов в лечении COVID-19 и с ним проводится ряд РКИ в том числе английское исследование Recovery по применению колхицина у госпитальных пациентов [18] и международное исследование с российским участием ACTCOVID19 [19] в которой изучаются как амбулаторные, так и госпитализированные пациенты.

В конце января 2021 года был опубликован препринт исследования COLCORONA (n=4488 пациентов) [20], в котором АМБУЛАТОРНОЕ применение колхицина (0,5 мг 2 р./сут. первые 3 дня, далее 1 р./сут. в течение 27 дней). При анализе всех включенных 4488 пациентов отмечалась тенденция, не достигшая статистической значимости к снижению риска комбинированной точки смерть или госпитализация из-за COVID-19. Однако при анализе 4159 пациентов (92,7% от общего числа пациентов) с положительным ПЦР тестом отмечалось снижение комбинированной точки смерть или госпитализация из-за COVID-19 на 25% (отношение шансов 0,75; 95%, ДИ 0,57–0,99), p=0,04.

В настоящей статье мы публикуем результаты применения колхицина на более поздней стадии, у уже госпитализированных пациентов с COVID-19, но с такой же идеей упреждающей противовоспалительной терапии, в рамках исследования КОЛОРИТ, дизайн которого был опубликован ранее [5, 21].

Материал и методы

Исследование КОЛОРИТ (КОЛхицин против руксолитиниба и секукинумаба в Открытом проспективном Рандомизируемом Исследовании у пациентов с COVID-19) было запланировано как сравнительное проспективное, с рандомизацией в 4 группы: контроль без упреждающей противовоспалительной терапии (n=20), колхицин по 1 мг первые 1–3 дня с дальнейшим лечением дозой 0,5 мг/сут. (n=20). Кроме этого, исследовались два биологических препарата: секукинумаб – полностью человеческое антитело (иммуноглобулин IgG1), которое селективно связывает и нейтрализует провоспалительный цитокин ИЛ-17А в дозе 300 мг/сут. подкожно однократно (n=20); и руксолитиниб – селективный ингибитор янус киназ (JAK 1 и JAK 2), через которые на клетки передается эффект основных цитокинов, в том числе ИЛ-6, в дозе 5 мг 2 р./сут. (n=10). Эффект оценивался через 12 дней после включения или при выписке если она произошла ранее 12-го дня и, по возможности, че-

рез 45 дней после выписки из стационара. Набор в три лечебные группы был полностью рандомизированным, но в группу контроля было рандомизировано только пять пациентов. В дальнейшем, в связи с тяжестью течения болезни и опасностью стремительного прогрессирования COVID-19, набор в группу контроля был прекращен. Поэтому в группу контроля были добавлены 17 пациентов, не получавших противовоспалительной терапии, проходивших лечение в МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова ДО начала исследования.

В настоящей статье мы представляем анализ применения препарата колхицин в сравнении с контролем на госпитальном этапе в лечении пациентов с новой коронавирусной пневмонией.

Критериями включения были:

- Доказанная коронавирусная пневмония (положительная ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или очевидная специфическая картина пневмонии – диагнозы U07.1 и U07.2).
- Признаки воспаления и повышенный уровень СРБ >60 мг/л.
- Дополнительно, как минимум, два признака из четырех: лихорадка >37,5°C; сохраняющийся кашель; одышка с частотой дыхательных движений (ЧДД) >20 в мин и/или сниженная сатурации кислорода <94% при дыхании атмосферным воздухом.

Первичной конечной точкой исследования была динамика баллов по шкале ШОКС–КОВИД, включающей оценку клинического состояния, степень поражения легочной ткани по компьютерной томографии (КТ), выраженность системного воспаления (динамика СРБ) и риск тромботических осложнений (D-димер) [1].

В исследование было включено 43 пациента – 21 в группу лечения колхицином и 22 в группу контроля (табл. 1). Группы были сбалансированы. В обеих группах регистрировался субфебрилитет, одышка с увеличением ЧДД больше 18 в одну минуту, снижение сатурации кислорода, требовавшее кислородной поддержки в 66,7% и 54,5% случаев соответственно. При этом имела место выраженная воспалительная реакция с лимфопенией, 18–20-кратным повышением уровня СРБ и резким снижением отношения лимфоциты/СРБ, как показателя выраженности системного воспаления [22].

Суммарная оценка клинического состояния по шкале NEWS-2 вплотную приблизилась к значениям, когда рекомендуется рассмотреть перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Аналогичные показатели отмечались и по оригинальной шкале ШОКС–КОВИД, в соответствии с которой тяжесть можно было определить как среднюю с возможностью перехода в тяжелую. Таким образом, включенные больные полностью соответствовали критериям необходи-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Колхицин, n=21	Контроль, n=22	p
<i>Общие характеристики</i>			
Возраст, лет, среднее (СО)	61,9 (10,6)	59,9 (18,8)	0,677
ИМТ, кг/м ² , среднее (СО)	30,2 (3,59)	30,6 (5,37)	0,788
Мужчины, n (%)	14 (66,7)	16 (72,7)	0,920
Артериальная гипертония, n (%)	14 (66,7)	13 (59,1)	0,843
ИБС, n (%)	3 (14,3)	4 (18,2)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	3 (14,3)	2 (9,09)	0,660
<i>Клинические характеристики</i>			
Температура тела, среднее (СО)	37,5 (0,69)	37,1 (0,85)	0,139
ЧДД, в 1 мин, медиана [25%; 75%]	18,0 [17,0; 20,0]	19,0 [18,0; 21,8]	0,269
ЧСС, в 1 мин, медиана [25%; 75%]	76,0 [72,0; 82,0]	81,0 [74,2; 87,8]	0,193
САД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	120 [112; 120]	125 [115; 129]	0,311
SaO ₂ , %, медиана [25%; 75%]	93,0 [92,0; 96,0]	94,5 [93,0; 96,0]	0,497
Любая кислородная поддержка, n (%)	14 (66,7)	12 (54,5)	0,617
<i>Лабораторные параметры</i>			
СРБ, мг/л, медиана [25%; 75%]	99,4 [57,7; 116]	91,5 [59,2; 131]	0,903
D-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,87 [0,58; 1,24]	1,12 [0,79; 1,37]	0,185
Фибриноген, г/л, среднее (СО)	5,84 (1,70)	6,46 (1,23)	0,201
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	0,99 [0,83; 1,34]	1,06 [0,79; 1,55]	0,865
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	2,99 [2,56; 4,62]	4,47 [3,07; 5,64]	0,065
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,93 [2,39; 3,65]	3,53 [2,03; 6,24]	0,437
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, среднее (СО)	220 (91,1)	216 (74,5)	0,897
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	14,0 [8,01; 22,5]	12,5 [7,88; 21,9]	0,884
Глюкоза, ммоль/л, среднее (СО)	5,74 (1,03)	6,05 (0,81)	0,303
Креатинин, мкмоль/л, среднее (СО)	89,3 (20,5)	86,6 (25,0)	0,705
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ² , среднее (СО)	75,2 (18,1)	81,1 (25,6)	0,383
<i>Общая оценка тяжести</i>			
Поражение легких по КТ (%), среднее (СО)	22,1 (16,1)	26,0 (12,8)	0,410
Шкала NEWS-2, баллы, среднее (СО)	4,95 (2,66)	4,85 (2,68)	0,910
Шкала NEWS-2, баллы, медиана [25%; 75%]	5,00 [3,00; 7,00]	5,00 [3,75; 7,00]	0,865
ШОКС-КОВИД, баллы, среднее (СО)	7,21 (2,15)	7,71 (2,61)	0,508
ШОКС-КОВИД, баллы, медиана [25%; 75%]	8,00 [6,00; 8,50]	7,00 [6,00; 10,0]	0,773
<i>Терапия, n (%)</i>			
Глюкокортикостероиды	–	–	0,089
Внутри, n (%)	2 (9,52)	0 (0,00)	–
Ингаляционные, n (%)	1 (4,76)	0 (0,00)	–

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография. Для шкал NEWS-2 и ШОКС КОВИД указаны как средние значения, так и медианы.

мости и целесообразности проведения упреждающей терапии с целью улучшения прогноза, замедления прогрессирования болезни, предотвращения риска развития цитокинового шторма, уменьшения необходимости кислородной поддержки и опасности попадания пациентов в ОРИТ.

Все больные в обеих группах получали антибактериальную терапию и антикоагулянты в соответствии с протоколом лечения, принятым с первого дня работы МНОЦ МГУ, после того как он был перепрофилирован для работы с пациентами с COVID-19. Три пациента по-

лучали малые дозы ГКС, двое внутри и один (с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких) ингаляционно.

Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевины, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия; общий анализ крови на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония; исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, D-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago

SAS, Франция; исследование уровня ИЛ-6 проводилось на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 Roche Diagnostics GmbH, Германия.

Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (Германия). Исследования выполнялись с толщиной среза 1 мм. Подробное описание методики проведения КТ у пациентов с COVID-19 в нашем центре было опубликовано ранее [4].

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы: шкалу тяжести дистресс синдрома NEWS [23], модернизированную для пациентов с COVID-19 [24], оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС–COVID), опубликованную ранее [1].

Статистическая обработка результатов

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде средней и стандартного отклонения (СО) в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении, теста Стьюдента при нормальном распределении.

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

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона при непа-

раметрическом распределении, теста Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении, теста Макнемара для качественных показателей.

Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмена.

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

Результаты

Все основные результаты лечения колхицином и в группе контроля представлены в таблице 2.

Как уже говорилось выше, первичной конечной точкой исследования была динамика баллов по шкале ШОКС–COVID, включающей оценку клинического состояния, степень поражения легочной ткани по КТ, выраженность системного воспаления (динамика СРБ) и риск тромботических осложнений (D-димер). Эти результаты представлены в таблице 2 и на рисунке 1А.

В группе лечения колхицином медиана баллов по ШОКС статистически значимо снизилась с 8 до 2 баллов ($p=0,017$), т. е. со средней до легкой степени. В группе контроля изменение баллов по ШОКС–COVID было минимальным и статистически не значимым. К концу наблюдения две группы значимо различались ($p=0,002$).

Далее была проанализирована динамика клинического состояния пациентов с COVID-19 по суммарной клинической шкале NEWS-2 (табл. 2).

В группе лечения колхицином снижение баллов по NEWS-2 превысило 3 балла и было статистически значимым ($p<0,001$), в то время как в контроле изменения были минимальными и не значимыми. Динамика клинического состояния была статистически значимой и более выражена в группе упреждающей противовоспалительной терапии колхицином ($p=0,009$).

Рисунок 1. Динамика общей тяжести проявлений COVID-19 по шкале ШОКС–COVID и клинической тяжести болезни по шкале NEWS-2 при лечении колхицином и в контроле

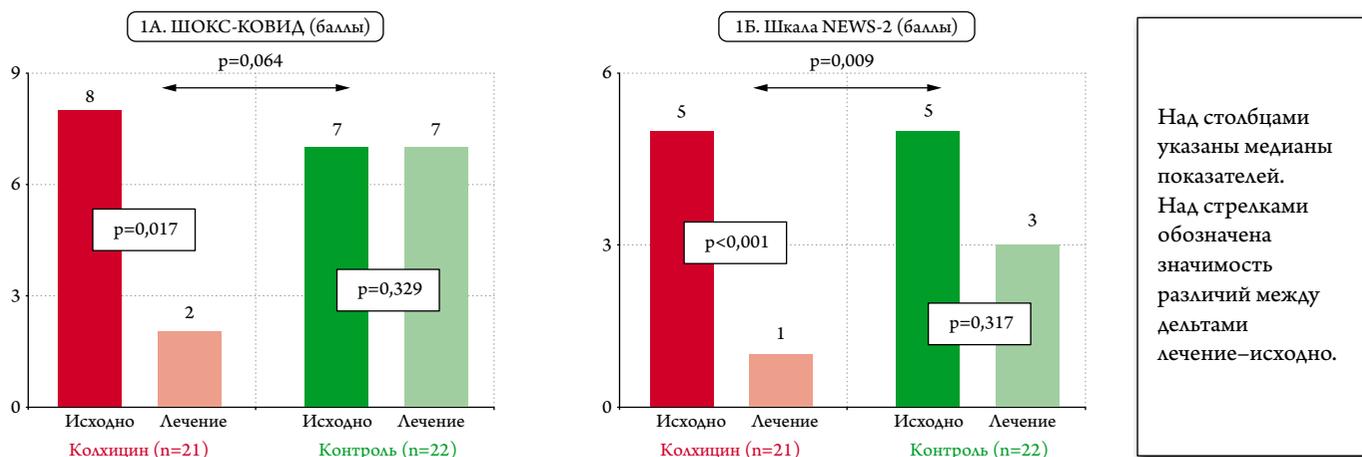
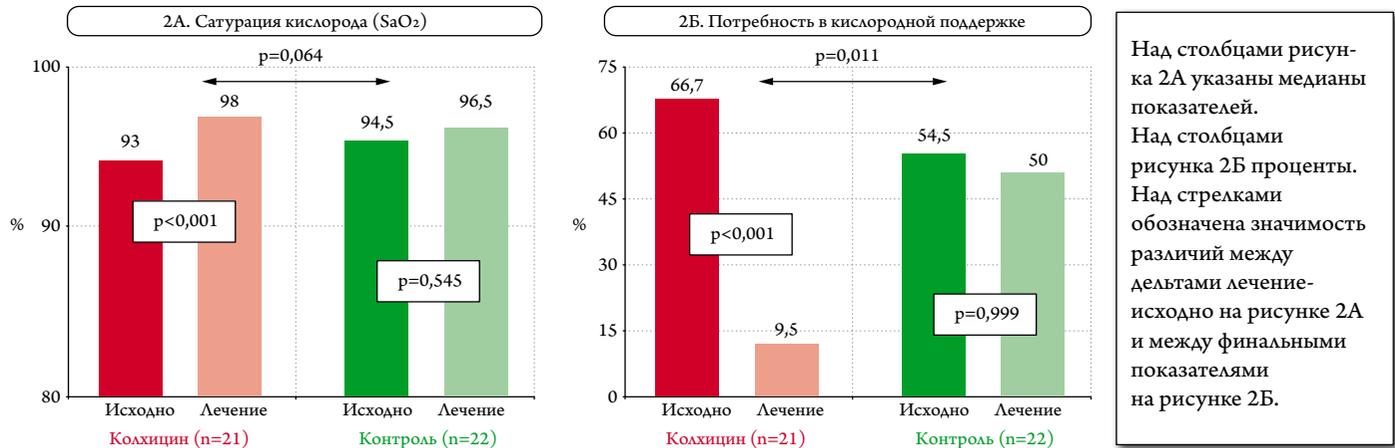


Рисунок 2. Динамика сатурации кислорода и потребности в кислородной поддержке при лечении больных с COVID-19 при лечении колхицином и в контроле



Главными составляющими клинической тяжести является степень лихорадки, одышки, сатурации крови кислородом и потребности в кислородной поддержке.

Температура тела снижалась в обеих группах статистически значимо, но в группе лечения на 1,05°C, в группе контроля – на 0,48°C, но нормализовалась во всех случаях. ЧДД (характеризующая одышку) статистически значимо снижалась в группе лечения и не значимо в группе контроля, и к концу наблюдения различия были статистически значимыми (16 в группе колхицина против 18 в группе контроля, $p=0,002$).

Частота сердечных сокращений изменялась незначимо в обеих группах, но к концу периода наблюдения в группе лечения колхицином она составляла 74 уд./мин против 80 уд./мин в группе контроля, и различия достигали статистически значимых различий ($p=0,027$). Динамика АД была минимальной и оставалась в пределах нормальных величин.

При оценке изменений сатурации крови кислородом (таблица 2, и рисунок 2А) различия между группами были существенными.

Прирост SaO₂ при дыхании атмосферным воздухом в группе лечения колхицином был статистически значимым (SaO₂ достигла 98%), в то время как в группе контроля прирост был статистически не значимым, и в итоге медиана SaO₂ составляла 96,5% ($p=0,014$ в сравнении с группой упреждающей противовоспалительной терапии). Исходно SaO₂ ниже 94% определялась у 10 (52,6%) пациентов в группе лечения колхицином, и это число снизилось до 1 (5,0%) к концу наблюдения. В группе контроля исходно 6 (30%) больных имели сатурацию кислорода менее 94%, и это число не изменилось к концу наблюдения. В результате у пациентов в группе лечения колхицином потребность в кислородной поддержке (таблица 2 и рисунок 2Б) выражено и статистически значимо снизилась с 66,7% до 9,5% ($p<0,001$), а в группе контроля практически не изменилась, и 50% пациентов по-прежнему не могли дышать

самостоятельно, обеспечивая достаточное насыщение крови кислородом.

Оценка воспалительного статуса, опасности развития цитокинового шторма и необратимого прогрессирования коронавирусной пневмонии представляет одну из главных задач при лечении COVID-19. Самым доступным показателем можно считать выраженную лимфопению, устранение которой, как правило, соответствует движению в сторону выздоровления. В обеих группах количество лимфоцитов статистически значимо увеличилось, но в группе лечения колхицином значимо сильнее ($p=0,008$). Но гораздо более точно оценить степень воспаления можно по величине СРБ (табл. 2 и рис. 3А) и, особенно по динамике отношения лимфоциты/СРБ (табл. 2, строка 16 и рис. 3Б).

Лечение COVID-19 колхицином сопровождалось быстрым статистически значимым снижением и даже нормализацией величины СРБ (с 99,4 до 4,2 мг/дл, $p<0,001$). В группе контроля снижение СРБ было умеренным, с тенденцией к статистической значимости и достигнутый к концу периода наблюдения уровень 22,8 мг/дл, по-прежнему более чем в 4 раза превышал норму и статистически значимо уступал показателю в группе лечения колхицином.

Отношение лимфоциты/СРБ статистически значимо увеличилось в обеих группах, однако разница была в приросте была весьма значимой. В группе лечения колхицином дельта прироста составила 393 единицы против 54 единиц в группе контроля ($p=0,003$). После лечения в группе контроля этот показатель составил 60,8, что существенно ниже уровня в 100 единиц, считающемся безопасным в плане прогрессирования системного воспаления. А различия с показателем 427 единиц в группе лечения колхицином были высоко значимыми ($p=0,003$).

Прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией и повышенным тромбообразованием, является одним из основных патогенетических механизмов прогрессирования COVID-19 и развития тромботических и тромбоэмболических ос-

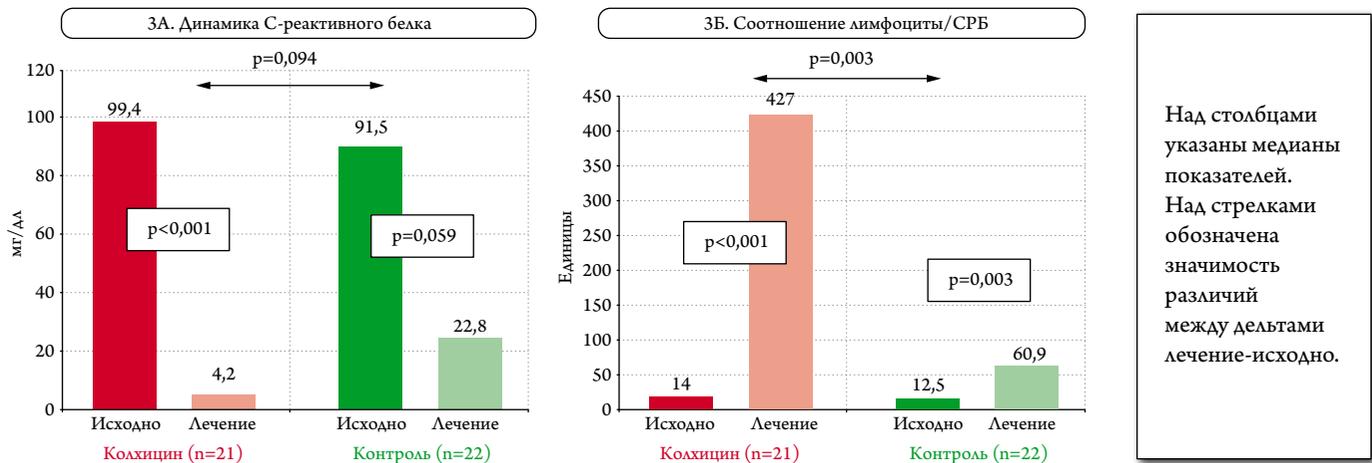
Над столбцами рисунка 2А указаны медианы показателей. Над столбцами рисунка 2Б проценты. Над стрелками обозначена значимость различий между дельтами лечение-исходно на рисунке 2А и между финальными показателями на рисунке 2Б.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с COVID-19 в сравнении с контролем

Показатели	Колхицин, (n=21)		Контроль, (n=22)		p, между группами До/после
	Исходно	Лечение	Исходно	Лечение	
ШОКС–КОВИД, медиана [25%; 75%]	8,00 [6,00; 8,50]	2,00 [2,00; 3,25]	7,00 [6,00; 10,0]	7,00 [4,00; 9,00]	0,508/0,002*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	–4,00 [–6,00; –2,25] p=0,017*		–2,00 [–4,50; 2,00] p=0,329		0,064**
Температура тела, °С. Медиана [25%; 75%]	37,4 [36,9; 37,8]	36,5 [36,2; 36,5]	36,9 [36,6; 37,6]	36,5 [36,3; 36,8]	0,139/0,425
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	–1,01 (0,75), p<0,001*		–0,48 (0,83), p=0,02*		0,035*
ЧДД в 1 мин. Медиана [25%; 75%]	18,0 [17,0; 20,0]	16,0 [16,0; 17,2]	19,0 [18,0; 21,8]	18,0 [17,0; 19,0]	0,269/0,002*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	–2,00 [–4,00; –1,00], p<0,001*		–1,00 [–3,00; 0,00], p=–0,066		0,297
ЧСС в 1 мин. Медиана [25%; 75%]	76,0 [72,0; 82,0]	74,0 [68,0; 76,0]	81,0 [74,2; 87,8]	80,0 [73,0; 85,8]	0,193/0,027*
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	–4,24 (10,9), p=0,121		–3,55 (16,7), p=0,159		0,873
САД, мм рт. ст. Медиана [25%; 75%]	120 [112; 120]	120 [120; 122]	125 [115; 129]	119 [111; 124]	0,311/0,380
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	–1,43 (16,6), p=0,999		–4,82 (11,5), p=0,079		–
SaO ₂ %, Медиана [25%; 75%]	93,0 [92,0; 96,0]	98,0 [97,0; 99,0]	94,5 [93,0; 96,0]	96,5 [92,0; 98,0]	0,227/0,014
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	4,00 [1,00; 6,00], p<0,001*		2,50 [–2,50; 4,00], p=0,545		0,064**
Любая кислородная поддержка, n (%)	14 (66,7)	2 (9,52)	12 (54,5)	11 (50,0)	0,617/0,011*
p	p<0,001*		p=0,999		–
СРБ, мг/дл. Медиана [25%; 75%]	99,4 [57,7; 116]	4,2 [2,47; 11,1]	91,5 [59,2; 131]	22,8 [7,62; 95,9]	0,903/0,002*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	–86,7 [–110,1; –41,1], p<0,001*		–52,0 [–96,5; 21,2], p=0,059**		0,094**
D-димер, мкг/мл. Медиана [25%; 75%]	0,87 [0,58; 1,24]	0,66 [0,36; 1,21]	1,12 [0,79; 1,37]	1,14 [0,65; 2,07]	0,175/0,186
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	–0,23 [–0,88; 0,19], p=0,393		–0,39 [–1,06; 0,42], p=0,169		0,738
Фибриноген, г/л. Среднее (СО)	5,84 (1,70)	4,53 (1,59)	6,46 (1,23)	6,45 (1,47)	0,201/0,006*
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	–1,01 (1,84), p=0,061**		–0,30 (2,14), p=0,670		0,407
Поражение легких по КТ (%). Медиана [25%; 75%]	17,5 [9,40; 31,7]	13,4 [6,95; 34,2]	25,6 [12,6; 35,8]	34,0 [15,5; 49,1]	0,410/0,041*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	–4,20 [–9,88; 2,22], p=0,252		8,15 [–2,95; 21,4], p=0,056		0,065**
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л. Медиана [25%; 75%]	0,99 [0,83; 1,34]	1,83 [1,50; 2,22]	1,06 [0,79; 1,55]	1,38 [1,03; 1,89]	0,865/0,067**
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	0,76 (0,28), p<0,001*		0,31 (0,67), p=0,046*		0,008*
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л. Медиана [25%; 75%]	2,99 [2,56; 4,62]	2,89 [2,50; 4,21]	4,47 [3,07; 5,64]	3,79 [2,74; 6,17]	0,065/0,215
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	0,08 [–0,75; 1,07], p=0,708		–0,33 [–1,72; 1,46], p=0,808		0,734
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л. Среднее (СО)	220 (91,1)	351 (96,4)	216 (74,5)	372 (105)	0,897/0,498
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	131 (113), p<0,001*		155 (102), p<0,001*		0,465
Нейтрофилы/Лимфоциты. Медиана [25%; 75%]	2,93 [2,39; 3,65]	1,72 [1,27; 1,87]	3,53 [2,03; 6,24]	2,79 [1,63; 3,14]	0,437/0,029*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	–1,44 [–2,01; –0,67], p<0,001		–0,81 [–3,21; 1,26], p=0,425		0,382
Лимфоциты/СРБ. Медиана [25%; 75%]	14,0 [8,01; 22,5]	427 [155; 731]	12,5 [7,88; 21,9]	60,9 [11,2; 216]	0,884/0,003
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	393 [147; 727], p<0,001*		54,4 [–1,48; 205], p=0,003*		0,003*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² . Среднее (СО)	75,2 (18,1)	78,3 (17,2)	81,1 (25,6)	83,4 (22,7)	0,383/0,428
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	3,14 (15,6), p=0,368		2,55 (10,6), p=0,294		–
Глюкоза, ммоль/л. Медиана [25%; 75%]	5,64 [5,12; 6,27]	5,66 [5,24; 6,55]	6,19 [5,79; 6,55]	5,09 [4,67; 5,63]	0,303/0,083**
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	0,17 (1,22), p=0,922		–0,85 (0,98), p=0,012*		0,010*
Шкала NEWS-2. Медиана [25%; 75%]	5,00 [3,00; 7,00]	1,00 [0,00; 3,00]	5,00 [3,75; 7,00]	3,00 [2,75; 5,25]	0,901/0,017*
Δ лечение – исходно. Среднее (СО)	–3,05 (2,48), p<0,001*		–0,50 (3,28), p=0,317		0,009*
Дни госпитализации, Медиана [25%; 75%]	13,0 [11,0; 15,0]**		17,5 [12,5; 19,8]**		0,079**
Смерть, n (%)	0 (0%)		2 (9,09%)		0,467

*p < 0,05; **p < 0,1; СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SO₂ – сатурация кислорода; С-РБ – С реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография.

Рисунок 3. Изменения величины СРБ и отношения лимфоциты / СРБ при лечении больных с новой коронавирусной инфекцией при лечении колхицином и в контроле



ложнений. Для оценки этих изменений в процессе упреждающей противовоспалительной терапии целесообразно проанализировать динамику изменения D-димера и фибриногена. Также тесную связь с риском тромботических и тромбоэмболических осложнений имеет отношение нейтрофилы/лимфоциты, что было продемонстрировано группой МНОЦ МГУ в исследовании ПУТНИК [6].

Изменение показателей D-димера и фибриногена было статистически не значимым в обеих группах. Но величина D-димера после лечения колхицином практически достигала нормы (0,66 мкг/мл), а в группе контроля он оставался более чем вдвое повышенным (1,14 мкг/мл), хотя разница была незначимой. Более заметными были изменения величины фибриногена. В группе лечения колхицином имелась явная тенденция к снижению фибриногена ($p=0,061$), в то время как в группе контроля он почти не менялся. В итоге уровень фибриногена после лечения колхицином снижался почти до нормы (4,53 г/л) и был статистически значимо ниже, чем в группе без противовоспалительного лечения (6,45 г/л) ($p=0,006$). А отношение нейтрофилы/лимфоциты снижалось статистически значимо только в группе лечения колхицином ($p<0,001$) и достигнутый после терапии уровень (1,72) был статистически ниже, чем в группе контроля (2,79) ($p=0,029$).

Конечно, большой интерес представляла оценка динамики объема поражения легочной ткани по данным специальной оценки результатов КТ легких, хотя, как известно, улучшение КТ-картины в легких может несколько «запаздывать» по сравнению с противовоспалительными эффектами лечения (табл. 2). Можно отметить, что в группе лечения колхицином было статистически незначимое уменьшение поражения легочной ткани (на 4,2%). Но в то же время в группе контроля площадь поражения легочной ткани возрастала на 8,2% и эти изменения лишь немного не достигли статистической значимости

($p=0,056$). Различия в дельтах изменений поражения легких при COVID-19 в группе с наличием и отсутствием упреждающего противовоспалительного лечения имели очевидную тенденцию к статистической значимости ($p=0,064$). В итоге площадь поражения легких к концу лечения колхицином составила 13,4% и была статистически значимо меньше, чем в группе контроля 34,0% ($p=0,041$).

Из дополнительных показателей можно упомянуть об уровнях глюкозы натощак, который исходно был повышен несмотря на то, что только 3 пациента в группе лечения колхицином и 2 в группе контроля имели в качестве сопутствующего заболевания сахарный диабет. В группе лечения колхицином показатель глюкозы натощак не изменился и остался на верхней границе нормы 5,66 ммоль/л, в то время как в группе контроля имело место статистически значимое снижение уровня глюкозы до 5,09 ммоль/л (итоговая разница между группами статистически не значима $p=0,083$). Но повышение уровня глюкозы натощак выше 7,0 ммоль/л зафиксировано лишь у 5 пациентов (3 в группе колхицина и 2 в группе контроля), именно у тех, у которых СД был сопутствующим заболеванием.

Отчетливые преимущества упреждающего противовоспалительного лечения колхицином больных с коронавирусной пневмонией позволяют предположить, что это может предотвратить опасность прогрессирования болезни. Отмечалась тенденция к более коротким срокам госпитализации в группе специфической противовоспалительной терапии до 13 дней по сравнению с группой контроля – 17,5 дней ($p=0,079$). Кроме того, в группе контроля умерли два пациента, в группе лечения колхицином таких случаев не было. У одного пациента, принимавшего колхицин, диагностирован тромбоз глубоких вен с повышением D-димера до 5,99 мкг/мл, который разрешился до выписки.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в основном диарея, зарегистрированы у 6 (28,6%)

пациентов, причем требовавшая лечения, только у 1 (4,8%) больного в группе лечения колхицином и у 3 (13,6%) – в группе контроля.

Обсуждение

Проведенное исследование преследовало две основные цели:

- определить необходимость упреждающей противовоспалительной терапии пациентам с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных с вирусной пневмонией и сохраняющимися симптомами воспаления – лихорадкой, одышкой, снижением сатурации кислорода и повышенным уровнем СРБ, на основании оценки динамики баллов по шкале ШОКС–КОВИД, провоспалительных биомаркеров, и степени поражения легких без применения противовоспалительных препаратов;
- оценить возможность эффективного и безопасного использования с этой целью хорошо известного, исследованного, безопасного и доступного противовоспалительного препарата колхицина.

Для ответа на первый вопрос необходимо проанализировать ситуацию в группе контроля где лечение проводилось без использования специфической противовоспалительной терапии. В предыдущих статьях мы предположили и показали, что течение болезни может быстро ухудшаться в связи с потенциальным развитием цитокинового шторма стремительным прогрессом поражения легких, после чего спасение пациентов, попадающих в ОРИТ и на ИВЛ, становится значительной проблемой [5]. Исходно больные в группе контроля имели умеренную лихорадку, одышку и снижение сатурации кислорода, на фоне сохраняющейся лимфопении, 18-кратного повышения уровня СРБ и значительного снижения отношения лимфоциты/СРБ до 12,5 ед., что в 8 раз ниже безопасного уровня. Параллельно имело место умеренное увеличение уровня фибриногена и более чем двукратное повышение D-димера, то есть потенциальных маркеров тромботических осложнений. Процент поражения легких по КТ составлял 26%, что соответствовало 2-й степени по рекомендациям Минздрава России. Суммарная оценка клинического состояния по общепринятой шкале NEWS-2 составляла 4,85 балла при том, что величина 5 баллов требует «критической оценки состояния пациента для решения вопроса о переводе в ОРИТ и на ИВЛ». В момент начала исследования 54,5% пациентов требовали кислородной поддержки/ИВЛ. Суммарная оценка тяжести по оригинальной шкале ШОКС–КОВИД составила 7,71 балла, что соответствует средней (третьей) степени тяжести.

Симптоматическая терапия, а также использование антикоагулянтов и антибиотиков оказались малоэффективными, и состояние пациентов улучшалось медленно. Температура тела снизилась статистически значимо на 0,48°C,

но уменьшение ЧДД (–1 в мин) и увеличение сатурации кислорода в крови (+2%) были статистически не значимыми. Число пациентов с низкой сатурацией кислорода (<94%) за время наблюдения не изменилось. Количество больных, требовавших кислородной поддержки, тоже не менялось и составляло 50% к концу наблюдения. Более того, двое пациентов требовали инвазивной ИВЛ, провели в госпитале 36 и 56 дней соответственно, и спасти их не удалось, несмотря на последующее использование пульстерапии ГКС и антицитокиновых препаратов. Без применения специфической противовоспалительной терапии снижение уровня СРБ было статистически незначимым и оставалось более, чем в 4 раза выше верхней границы нормы (22,8 мг/дл). Уменьшение лимфопении и возрастание важного показателя выраженности системного воспаления – отношения лимфоциты/СРБ – было умеренным и не достигало приемлемого уровня (60,8, при оптимальном показателе более 100).

Никакого существенного улучшения показателей, отражающих риск тромботических осложнений при COVID-19, в группе контроля также не произошло. Показатель D-димера оставался повышенным более, чем вдвое, фибриногена – в 1,5 раза выше верхней границы нормы, отношение нейтрофилы/лимфоциты также не изменилось и составляло 2,79 к концу наблюдения (уровень выше 3 связывают с повышенным риском тромбозов).

Площадь поражения легких по КТ не только не уменьшалась, но и имела тенденцию к увеличению. К моменту выписки медиана поражения легочной ткани составляла 34%, что позволяет предположить затяжное восстановление и развитие постковидного синдрома. Возможно именно отсутствие своевременной противовоспалительной терапии не помогало остановить прогрессирование болезни и добиваться более быстрого восстановления.

В итоге, отвечая на первый вопрос, легко сделать вывод, что при сохраняющихся признаках воспаления – лихорадке, упорном кашле, одышке, снижении сатурации кислорода, лимфопении, не снижающемся или растущем уровне СРБ и низком отношении лимфоциты/СРБ – лечение, не включающее упреждающую противовоспалительную терапию, недостаточно эффективно. При этом не снижается риск прогрессирования болезни и затягиваются сроки госпитализации. Это приводит к повышению затрат и сокращению коечного фонда, что чувствительно в условиях пандемии COVID-19.

Второй вопрос касался исследования эффективности упреждающей противовоспалительной терапии с применением колхицина для пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Ранее мы обосновали предпосылки к применению колхицина и показали примеры успешного лечения этим препаратом тяжелых пациентов с COVID-19, коронавирусной пневмонией и признаками воспаления [5].

Публикация первого контролируемого исследования по лечению колхицином госпитализированных больных с COVID-19, получившего название GRECCO-19, упростило наш энтузиазм [17]. Хотя в рамках этого исследования не удалось показать достоверного снижения СРБ, как маркера воспаления, но по клиническим точкам колхицин имел статистически значимое преимущество. В группе лечения колхицином у 1/55 пациентов (1,8%) имели место негативные исходы (перевод на ИВЛ или смерть), а в группе контроля – 7/50 больных (14,0%), при этом отношение шансов 0,11 (95% ДИ 0,01–0,96; $p=0,046$). Однако необходимо отметить, что в этом исследовании наблюдались пациенты без значимого поражения легких, т. е. на весьма начальной стадии заболевания.

Опубликованные в конце января 2021 года данные исследования COLCORONA у амбулаторных пациентов с COVID-19, по тяжести течения новой коронавирусной инфекции сравнимых с исследованием GRECCO-19 вновь «взорвали медицинский мир» в связи с успехом колхицина в лечении новой коронавирусной инфекции [20]. Риск развития пневмонии составил 2,9% в группе колхицина, в сравнении с 4,1% в группе плацебо ($p=0,02$), а риск первичной конечной точки, включавшей смерть или госпитализацию из-за COVID-19 за 30 дней 4,7% против 5,8%, в группах лечения и контроля, соответственно (отношение шансов 0,79; 95,1% ДИ 0,61–1,03; $p=0,08$). Это свидетельствует о начальной стадии болезни у пациентов, включенных в это исследование. Внимательный анализ показывает, что в целой группе 4488 пациентов, включенных в исследование COLCORONA, снижение риска первичной конечной точки было статистически не значимым ($p=0,08$), хотя в подгруппе 4159 пациентов с ПЦР (+) на РНК вируса SARS-CoV-2 отмечались статистически значимые различия (отношение шансов 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99; $p=0,04$). Следует отметить, что исследование COLCORONA закончилась досрочно, что было связано с проблемами в логистике проведения работы и желанием исследователей быстрее предоставить системам здравоохранения результаты. Интересен комментарий этих результатов профессором Martin Landray из Оксфордского Университета, ведущего исследователя программы RECOVERY, которое сейчас изучает возможность применения колхицина у госпитализированных пациентов с более тяжелым течением COVID-19. «Мы все хотим получить результаты так быстро, как только возможно. Но очевидные результаты завтра гораздо полезнее, чем данные, не позволяющие делать окончательные выводы, сегодня» [25].

В исследовании COLCORONA изучалась возможность применения колхицина на амбулаторном этапе, мы в нашем исследовании придерживались другой концепции. В программу КОЛОРИТ включались больные, поступившие в клинику с признаками поражения легких, у которых не удалось «переломить» течение болезни и устранить

признаки воспаления ко второй неделе по критериям, обсужденным выше. Главная идея нашего исследования состояла в попытке «прерывания» системного воспалительного процесса, предотвращении цитокинового шторма с помощью упреждающего лечения колхицином и купирования проявлений COVID-19 и вирусной пневмонии.

Как мы обсудили ранее, простое симптоматическое лечение, даже вместе с антикоагулянтами и терапией антибиотиками (хотя это было данью страху перед новой, неизвестной и кажущейся даже более грозной, чем на самом деле, инфекцией) не позволяло надеяться на успешные результаты и предотвращать необходимость перевода пациентов в ОРИТ, затем на ИВЛ.

Расчет на эффективность лечения колхицином связывался с его противовоспалительным действием, что полностью подтвердилось в исследовании. Уровень СРБ снизился с 99,4 до 4,2 мг/дл ($p<0,001$), то есть полностью нормализовался и был значимо, более чем в 5 раз, ниже по сравнению с контрольной группой к концу наблюдения ($p=0,002$). Количество лимфоцитов статистически значимо возросло и показатель лимфоциты/СРБ увеличился с 14 до 427 ($p<0,001$), при безопасном уровне более 100 [26]. Такое выраженное противовоспалительное действие колхицина можно объяснить имеющимся субстратом заболевания, так как пациенты в нашем исследовании по тяжести течения болезни существенно превосходили лиц, принимавших препарат в протоколах GRECCO-19 и COLCORONA [17, 20].

В результате мы зафиксировали быстрое улучшение клинического состояния в виде статистически значимого снижения температуры тела, уменьшения одышки и возрастания сатурации кислорода с 93 до 98% ($p<0,001$). Число пациентов с сатурацией ниже 94% уменьшилось с 10 (52,6%) до 1 (5,0%) и количество пациентов, требующих кислородной поддержки, с 14 (66,7%) до 2 (9,5%) ($p<0,001$), и к концу исследования их было намного меньше, чем в контроле ($p=0,011$). Суммарная оценка тяжести клинического состояния по шкале NEWS-2 статистически значимо снизилась с медианы 5 баллов «риск высокий, кислородная поддержка и консультация в ОРИТ на предмет ИВЛ» до 1 балла «риск низкий – лечение амбулаторно» ($p<0,001$). Достигнутые показатели достоверно отличались в лучшую сторону от группы контроля ($p=0,009$).

При анализе маркеров риска тромботических осложнений, D-димера и фибриногена, отмечено их снижение практически до верхних пределов нормы, но не достигшее статистической значимости. К концу наблюдения уровень фибриногена был значимо ниже, чем в группе без специального противовоспалительного лечения ($p=0,006$). Снижение отношения нейтрофилы/лимфоциты также было статистически значимым ($p<0,001$). Достигнутый уровень отношения нейтрофилы/лимфоциты (1,72 ед.), был зна-

чимо ниже, чем в контроле ($p=0,029$). Величина этого показателя напрямую связана с тяжестью клинического течения COVID-19 [27], риском тромботических осложнений [28], что мы показали ранее в исследовании ПУТНИК [6], и даже с площадью поражения легочной ткани по данным КТ [29]. В недавно опубликованном анализе только три фактора предсказывают опасность прогрессирования заболевания – возраст, отношение нейтрофилы/лимфоциты и площадь поражения легких по КТ [30].

Динамика изменений в легких после лечения колхицином была статистически незначимой, но к концу наблюдения отличия в площади поражения (13%) были значительно меньше, чем в контроле (34%) ($p=0,041$). Известно, что улучшение по КТ может несколько отставать от клиники и, возможно, у нас был недостаточный срок наблюдения для получения более существенной динамики [31, 32]. Более того, единой точки зрения о времени полной нормализации КТ-картины легких при «ковидной» пневмонии не существует, но имеются предположения, что это происходит не ранее, чем через четыре недели после выписки из стационара [33]. Имелась не очень тесная, но статистически значимая корреляция между динамикой поражения легких по КТ и показателем выраженности воспаления отношения лимфоцитов/СРБ ($r=-0,37$, $p=0,025$). Возможно, не очень высокую степень связи можно объяснить диссоциацией сроков снижения воспаления и уменьшения поражения легочной ткани по КТ.

В качестве первичной точки исследования мы использовали нашу оригинальную интегральную шкалу ШОКС–КОВИД, объединяющую клинический статус, необходимость и тип кислородной поддержки ПЛЮС маркер воспаления СРБ, ПЛЮС маркер тромботических и тромбоэмболических осложнений D-димер и ПЛЮС площадь поражения легких по КТ [1]. Ранее она с успехом применялась для оценки результатов лечения больных с COVID-19 в исследованиях с ГКС (ПУТНИК) [6], бромгексином плюс спиронолактоном (БИСКВИТ) [4] и гидроксихлорохином [34].

В нашем исследовании лечение колхицином сопровождалось существенным и статистически значимым снижением баллов по шкале ШОКС–КОВИД с 8 до 2 (медианы значений, $p<0,001$). Это соответствует улучшению с третьей (средняя тяжесть) до первой стадии (легкая степень течения). После лечения различия между достигнутыми баллами по ШОКС–КОВИД в группе терапии колхицином и в контроле были статистически значимыми (в группе контроля медиана 7 баллов, то есть сохранялась средняя тяжесть болезни, $p=0,002$). В итоге пациенты проводили меньше времени в стационаре, и не было зафиксировано ни одного критического ухудшения состояния и смерти. Мы провели корреляционный анализ динамики ШОКС–КОВИД и изменений других параметров, которые мо-

гут свидетельствовать о реальной оценке тяжести состояния у пациентов с COVID-19. В этой связи хочется напомнить о недооценке роли двух простых и общедоступных показателей – количества лимфоцитов (корреляция дельты с дельтой ШОКС–КОВИД, $r=-0,59$, $p=0,0004$) и отношения нейтрофилы/лимфоциты (корреляция дельты с дельтой ШОКС–КОВИД, $r=0,59$, $p=0,0004$).

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования мы можем констатировать, что колхицин в дозе 1 мг 1–3 дня с последующим лечением в дозе 0,5 мг/сут. в течение 14 дней эффективен в качестве упреждающей противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией. Наше исследование показывает потенциальную возможность предотвращения прогрессирования заболевания за счет упреждающей противовоспалительной терапии. Ведение подобных пациентов без упреждающей противовоспалительной терапии, вероятнее всего, не обосновано и чревато ухудшением течения COVID-19. Хотя, учитывая небольшой размер исследования, полученные результаты должны трактоваться с осторожностью.

Программа КОЛОРИТ вносит дополнительный вклад в понимание целесообразности применения колхицина в лечении COVID-19, наряду с опубликованными данными GRECCO-19 и COLCORONA, и RECOVERY, результаты которого мы ожидаем. Все исследования адресованы нескольким отличным группам пациентов, что только расширяет представления о возможности раннего (хотя и разного по времени) использования колхицина для остановки прогрессирования новой коронавирусной инфекции.

Дополнительные материалы

Графики boxplot с динамикой ШОКС–COVID, NEWS-2, SpO_2 , СРБ, отношения «Лимфоциты/СРБ» размещены в разделе «Дополнительные материалы к статье» на сайте журнала «Кардиология».

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относятся отсутствие полноценной рандомизации, малое количество пациентов.

Финансирование

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

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.02.2021

- Mareev V. Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Mortality Analyses. [Internet] Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya*. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(11):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T., Plisyk A.G. et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologiya*. 2020;60(9):4–21. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4–21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation And Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
- Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Sychev D.A. Current and future use of colchicine in patients with COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2020;4S:71–4. [Russian: Киселев Ю.Ю., Матвеев А.В., Сычев Д.А. Возможность и перспективы применения препарата колхицина у пациентов с COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2020;4S:71–4]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74
- Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
- Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Medical Hypotheses*. 2016; 92:67–73. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.04.039
- Yang M, Lv H, Liu Q, Zhang L, Zhang R, Huang X et al. Colchicine Alleviates Cholesterol Crystal-Induced Endothelial Cell Pyroptosis through Activating AMPK/SIRT1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 2020:9173530. DOI: 10.1155/2020/9173530
- Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018; 269:262–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
- Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2961. DOI: 10.3390/jcm9092961
- Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarrraga A, Parra-Medina R. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatología Clínica*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.001
- Lu Y, Chen J, Xiao M, Li W, Miller DD. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(11):2943–71. DOI: 10.1007/s11095-012-0828-z
- Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
- University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04381936*. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>. 2021.
- U.S. National Library of Medicine. Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of COVID-19, a Randomized Trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04324463*. Av. at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324463>. 2020.
- Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L’Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.26.21250494>. 2021.
- Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. COLchicine Versus Ruxolitinib and Secukinumab In Open Prospective Randomized Trial (COLORIT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04403243*. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>. 2020.
- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1733–4. DOI: 10.1002/jmv.25819
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. 2017. [Internet] Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

24. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
25. Landray M. Colchicine for non-hospitalised pts with COVID-19. Av. at: <https://twitter.com/MartinLandray/status/1354505388582981632?s=08>. 2021.
26. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–22. DOI: 10.14740/jocmr4227
27. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiology and Infection*. 2020;148: e139. DOI: 10.1017/S0950268820001557
28. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):313–20. DOI: 10.6515/acs20151013a
29. Zhang Y, Wu W, Du M, Luo W, Hou W, Shi Y et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Av. at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-23201/v1>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.
30. Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Zhou W, Mao X et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nature Communications*. 2020;11(1):4968. DOI: 10.1038/s41467-020-18786-x
31. Vernadsky R.Yu., Medvedeva A.A., Garbukov E.Yu., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Zelchan R.V. et al. Single-photon emission computed tomography with 99mTc-1-thio-d-glucose for metabolic breast cancer imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(4):82–96. [Russian: Вернадский Р.Ю., Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Зельчан Р.В. и др. Метаболическая визуализация рака молочной железы методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99mTc-1-тио-d-глюкозой. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2019;9(4):82-96]. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96
32. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. CT Scans of Patients with 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Theranostics*. 2020;10(10):4606–13. DOI: 10.7150/thno.45016
33. Li R, Liu G, Huang X, Jia C, Xia Z, Song W et al. Dynamic changes in clinical and CT characteristics of COVID-19 cases with different exposure histories: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):567. DOI: 10.1186/s12879-020-05306-x
34. Kamalov A.A., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Akopyan Zh.A., Mareev Yu.V. et al. Open comparative controlled trial on use of hydroxychloroquine for treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Kardiologiya*. 2021;61(2). [Russian: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Акопян Ж.А., Мареев Ю.В. и др. Открытое сравнительное контролируемое исследование по применению гидроксихлорохина для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Кардиология*. 2021;61(2): (в печати)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.61(2).n1548

Камалов А. А.^{1,2}, Мареев В. Ю.^{1,2}, Орлова Я. А.^{1,2},
Плисюк А. Г.^{1,2}, Акопян Ж. А.^{1,2}, Мареев Ю. В.^{1,3,4}, Мершина Е. А.^{1,2},
Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Пахомов П. В.²

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

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

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

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

Гидроксихлорохин у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРИНЦИПУ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

<i>Актуальность</i>	Одним из наиболее широко обсуждаемых методов лечения больных с COVID-19, особенно в первые месяцы изучения инфекции, когда были пугающие цифры летальности и когда врачи готовы были хвататься за любую «соломинку», было применение противомаларийного препарата гидроксихлорохина (ГХХ). Первые небольшие и нерандомизированные исследования показали способность ГХХ и его комбинации с азитромицином ускорять элиминацию вируса и выводить пациентов из острой фазы болезни. Позднее крупные рандомизированные исследования не подтвердили этих надежд (RECOVERY, SOLIDARITY). В данной статье мы представляем результаты лечения пациентов нашей клиники получавших ГХХ в сравнение с другими вариантами терапии по типу случай-контроль.
<i>Материал и методы</i>	В работу было включено 103 пациента (25 в группе лечения ГХХ и 78 в группе контроля) с подтвержденной COVID-19 (выявлена РНК вируса SARS-CoV-2 у 26 из 73 в группе контроля (35,6%) и у 10 из 25 (40%) в группе ГХХ) а у оставшихся – типичной картиной вирусной пневмонии на МСКТ). Тяжесть поражения легких ограничивалась I–II стадией, уровень СРБ не должен был превышать 60 мг/дл и сатурация кислорода на воздухе в пределах 92–98%. Планировалось анализировать длительность лечения в стационаре, дни до нормализации температуры, баллы по оригинальной интегральной шкале ШОКС–КОВИД и изменения ее компонентов (С-реактивного белка (СРБ), D-димера и процента поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии [МСКТ]).
<i>Результаты</i>	Анализ по группе в целом выявил статистически значимое увеличение сроков до нормализации температуры тела от 4 до 7 дней (на 3 дня, $p < 0,001$), и длительности госпитализации с 9,4 до 11,8 дней (на 2,4 дня, $p = 0,002$) при применении ГХХ в сравнении с контролем. Учитывая не полную сбалансированность групп, основной анализ включил 46 пациентов, уравненных методом propensity score matching. Тенденция к аналогичной динамике сохранялась. Лечение ГХХ замедляло время до нормализации температуры тела на 1,8 дня ($p = 0,074$) и удлиняло время госпитализации на 2,1 дня ($p = 0,042$). Снижение баллов по шкале ШОКС–КОВИД, было статистически значимым в обеих группах и различий между ними выявлено не было (дельта – 3,00 (2,90) в группе гидроксихлорохина и – 2,69 (1,55) в контроле, $p = 0,718$). При этом в группе контроля уровень СРБ нормализовался (4,06 мг/дл), а при применении ГХХ снизился, но оставался выше нормы (6,21 мг/дл, $p = 0,05$). Побочные эффекты, требующие отмены лечения, зарегистрированы у 3 больных в группе ГХХ и ни у одного пациента в группе контроля.
<i>Заключение</i>	Мы не выявили положительных свойств ГХХ и его способности влиять на тяжесть течения COVID-19. Применение этого противомаларийного средства замедляет нормализацию воспалительного ответа организма и удлиняет время пребывания пациентов в стационаре. ГХХ не должен применяться в лечении COVID-19.
<i>Ключевые слова</i>	COVID-19; гидроксихлорохин; ШОКС–КОВИД
<i>Для цитирования</i>	Kamalov A. A., Mareev V. Yu., Orlova Ya. A., Plisyuk A. G., Akopyan Z. A., Mareev Yu. V. et al. Hydroxychloroquine in patients with novel coronavirus infection (COVID-19): a case-control study. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):28–39. [Russian: Камалов А. А., Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А. Г., Акопян Ж. А., Мареев Ю. В. и др. Гидроксихлорохин у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): исследование по принципу случай-контроль. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):28–39]
<i>Автор для переписки</i>	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@oss.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) порождает самые разные реакции даже у работников здравоохранения. От катастрофических представлений в период вспышки в Китае и затем в Южной Европе, когда все были готовы хвататься за любую «соломинку», до относительной стабилизации ситуации в летние месяцы. Однако резкий подъем заболеваемости в мире и в Российской Федерации (РФ) в осенние месяцы 2020 г. свидетельствует, что эффективных способов лечения COVID-19 не много. Тем не менее анализ летальности в мире от новой коронавирусной инфекции показывает ее снижение с 6,7% и 7,8% в марте и апреле 2020 г. до 1,9% и 1,5% в сентябре и октябре соответственно. Как это можно объяснить? Первая возможность – заболевание стало легче. Но летальность в РФ, наоборот, в апреле – мае составляла 1,0% и 1,2%, а в сентябре – октябре 1,9% и 1,6% соответственно [1]. Значит, первое предположение крайне сомнительно. Вторая возможность – лечить COVID-19 стали лучше. И здесь существуют две взаимодополняющие теории – применение более эффективных препаратов и/или отказ от лекарств, не доказавших свою эффективность и обладающих большим числом побочных эффектов. Использование препаратов с высокой эффективностью – абсолютный факт. Причем в РФ уже весной с самого начала эпидемии практически обязательным стало применение антикоагулянтов, а потом были реабилитированы (и Университетская клиника МГУ уже в июне опубликовала успешные результаты исследования ПУТНИК) и глюкокортикостероиды.

Но важное значение имеет и способность критически оценивать малоэффективные методы лечения COVID-19, и умение вовремя отказаться от их использования. И здесь нельзя не обратить внимание на противомаларийные средства, прежде всего на гидроксихлорохин (ГХХ). Механизм действия этого препарата при лечении COVID-19 не до конца понятен. Общими словами его определяют как «противовоспалительный» [2, 3]. Хотя описывается более десятка различных потенциальных механизмов действия ГХХ и его метаболитов при вирусной инфекции [4, 5]. Основным считается способность увеличивать эндосомальную рН, приводить к гликозилированию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 2 и замедлению проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки [6, 7]. Дополнительным потенциально выгодным свойством этого препарата является блокада экспрессии CD-145 и выработки провоспалительных цитокинов, что может предотвращать развитие цитокинового шторма [8]. Интерес представляла способность блокировать вход вируса в клетки даже лучше, чем наиболее часто используемый в США противовирусный препарат ремдесивир, продемонстрированная в экспериментальных исследованиях *in vitro* [9]. Это казалось

обнадеживающим и загадочным. Но сегодня из рандомизированного клинического исследования SOLIDARITY, проводившегося под эгидой ВОЗ, мы знаем, что ремдесивир не снижает смертность больных с COVID-19 [10]. Кроме этого, в эксперименте была продемонстрирована способность ГХХ при профилактическом приеме блокировать вход в клетки вируса атипичной пневмонии SARS-CoV, близкого родственника вируса новой коронавирусной инфекции [11, 12]. Исследование по защите персонала от новой коронавирусной инфекции при применении ГХХ проводилось и в Москве. Поэтому использование противомаларийных препаратов для терапии COVID-19 было первой, хотя ничем не подтвержденной, но распространеннейшей по всему миру идеей и надеждой. Небольшое ($n=42$), открытое, не контролируемое исследование во Франции, опубликованное в начале марта 2020 г., продемонстрировало, что ГХХ и его комбинация с азитромицином ускоряют элиминацию вируса SARS-CoV-2 (по ПЦР реакции) [13]. Это произвело огульное впечатление – первая позитивная новость о возможности лечения COVID-19. Параллельно в первом контролируемом рандомизированном исследовании в Китае ($n=63$) также было отмечено статистически значимое «улучшение клинического состояния при применении ГХХ» [14]. За кадром осталась и мягкая конечная точка, и ее субъективность, и пограничная ($p=0,0476$) значимость различий в сравнении с группой контроля. Эти два исследования породили надежды и позволили включить ГХХ в большинство временных рекомендаций по лечению COVID-19, в то время как неаккуратный комментарий Президента США привел к росту продаж этого лекарства более, чем в 80 раз, а мировой рынок продаж ГХХ удвоился [15].

С начала работы Университетской клиники МГУ мы использовали ГХХ как рутинную терапию COVID-19 (согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2020 г.) [16], но положительного эффекта не отметили и достаточно быстро стали отказываться от этой терапии. Целью данного исследования является представление результатов, лечения гидроксихлороквином 25 пациентов, которые мы сравнили с другими вариантами терапии по типу случай – контроль. Были проанализированы: длительность лечения больных в стационаре и дни до нормализации температуры тела, динамика количества баллов по оригинальной интегральной шкале ШОКС–КОВИД [17] и изменения ее компонентов (С-реактивного белка (СРБ), D-димера и процента поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ)). Базовая терапия проводилась по протоколам МНОЦ МГУ.

Материал и методы

Критерием включения в исследование была подтвержденная новая коронавирусная инфекция (положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2: 26 из 73 в группе контроля (35,6%) и у 10/25 (40%) в группе ГХХ) или, у остальных, типичной картиной вирусной пневмонии при мультиспиральной КТ. Тяжесть поражения легких ограничивалась I–II

стадий, уровень СРБ не должен был превышать 60 мг/дл и сатурация кислорода на воздухе в пределах 92–98%.

Характеристика всех 103 пациентов, включенных в исследование (25 из группы лечения ГХХ и 78 из группы контроля), представлена таблице 1А (раздел Дополнительные материалы на сайте журнала «Кардиология»). Учитывая, что из 27 исходных показателей, использованных для сравнения, по пяти не было баланса, мы сделали дополнитель-

Таблица 1. Исходные характеристики больных (propensity score matching)

Параметры и характеристики	Гидроксихлорохин, n=23	Контроль, n=23	p
Общие характеристики			
Возраст, лет, среднее (СО)	58,7 (13,5)	53,6 (14,4)	0,217
ИМТ, кг/м ² , медиана [25%; 75%]	26,5 [24,5; 31,6]	28,7 [25,9; 32,0]	0,343
Мужчины, n (%)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,555
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (43,5)	8 (34,8)	0,763
ИБС, n (%)	2 (8,70)	2 (8,70)	0,999
Сахарный диабет, n (%)	3 (13,0)	2 (8,70)	0,999
ХСН, n (%)	3 (13,0)	0 (0,00)	0,243
ХОБА, бронхиальная астма, n (%)	0 (0,00)	1 (4,35)	0,999
Клинические характеристики			
Температура тела, среднее (СО)	37,0 (0,93)	36,9 (0,76)	0,594
ЧДД, среднее (СО)	19,4 (2,43)	19,4 (2,06)	0,999
ЧСС, в 1 мин, среднее (СО)	86,5 (15,2)	90,0 (16,1)	0,449
САД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	130 [120; 140]	123 [114; 140]	0,285
СаО ₂ , %, медиана [25%; 75%]	96,0 [94,5; 98,0]	97,0 [94,0; 98,0]	0,689
Биохимические характеристики			
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	41,5 [12,7; 52,8]	30,5 [12,8; 72,0]	0,991
D-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,61 [0,42; 0,96]	0,59 [0,39; 0,96]	0,939
Фибриноген, г/л, среднее (СО)	5,27 (1,01)	5,54 (1,57)	0,499
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	1,13 [0,98; 1,38]	1,32 [0,95; 1,62]	0,410
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	3,18 [2,50; 4,43]	3,69 [2,73; 4,84]	0,277
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,57 [1,86; 3,90]	2,65 [1,98; 3,91]	0,606
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	198 [174; 250]	221 [196; 250]	0,410
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	27,2 [20,5; 103]	39,3 [16,1; 118]	0,750
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	5,78 [5,10; 6,47]	5,38 [4,99; 5,97]	0,549
Креатинин, мкмоль/л, медиана [25%; 75%]	84,0 [75,5; 104]	81,0 [71,0; 91,0]	0,222
Калий, среднее (СО)	4,10 (0,54)	4,17 (0,44)	0,682
СКФ мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI), среднее (СО)	75,7 (20,7)	82,3 (15,8)	0,231
Поражение легких			
Поражение по КТ (%), медиана [25%; 75%]	18,6 [5,95; 35,3]	11,5 [4,50; 24,8]	0,219
Стадия по КТ, медиана [25%; 75%]	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 1,50]	0,245
Общая оценка тяжести			
Шкала NEWS-2, баллы, медиана [25%; 75%]	3,00 [1,00; 4,00]	2,00 [1,50; 4,00]	0,770
ШОКС-КОВИД, баллы, средние (СО)	5,26 (2,18)	4,78 (1,88)	0,430
Терапия, n (%)			
Гидроксихлорохин	23 (100)	0 (0)	<0,001
Бромгексин/Спиронолактон	2 (8,70)	2 (8,70)	0,999
Колхицин или глюкокортикостероиды	1 (4,35)	1 (4,35)	0,999
Парацетамол/Диклофенак	9 (39,1)	12 (52,2)	0,554
Антибиотики	23 (100)	22 (95,7)	0,999

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБА – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СаО₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок, t – температура тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография.

ный анализ для исключения различий в сравниваемых группах (propensity score matching). Результаты сравнения групп после такого анализа показаны в таблице 1.

Как видно из таблицы, группы были сбалансированы. У большинства больных отмечался субфебрилитет, умеренное снижение сатурации кислорода, по одному больному в каждой группе требовали кислородной поддержки, у пациентов была очевидная одышка. Уровень СРБ был существенно выше нормы (в 8 раз в группе ГХХ и в 6 раз в группе контроля), маркер повышенного риска тромботических осложнений (D-димер) также был повышен в обеих группах больных. Процент поражения легких при МСКТ в среднем соответствовал первой стадии (по рекомендациям Минздрава России). По суммарному риску клинических проявлений болезни (шкала NEWS-2) и суммарному риску (шкала ШОКС-КОВИД) пациенты соответствовали умеренному риску. Сопутствующая терапия в группах не отличалась, и практические все больные получали антибиотики и профилактические дозы антикоагулянтов.

Методы исследования

Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевина, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия; общий анализ крови – на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония; исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, D-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS, Франция; исследование уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводилось на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 Roche Diagnostics GmbH, Германия.

Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32 – рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (Германия). Подробное описание методики проведения КТ у пациентов с COVID 19 в нашем центре было опубликовано ранее [18]. Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы: тяжести дистресс синдрома NEWS-2 [19], модернизированную для пациентов с КОВИД-19 [20], и нашу оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-КОВИД) [21].

Статистическая обработка результатов

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Срав-

Рисунок 1. Количество дней госпитализации и дней с повышенной температурой тела при лечении гидроксихлорохином в сравнении с контролем по группе в целом

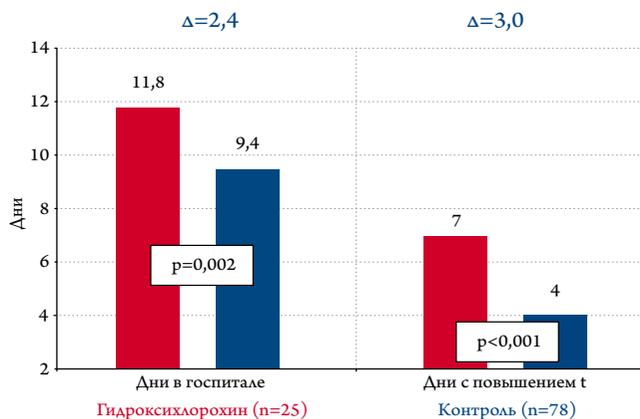
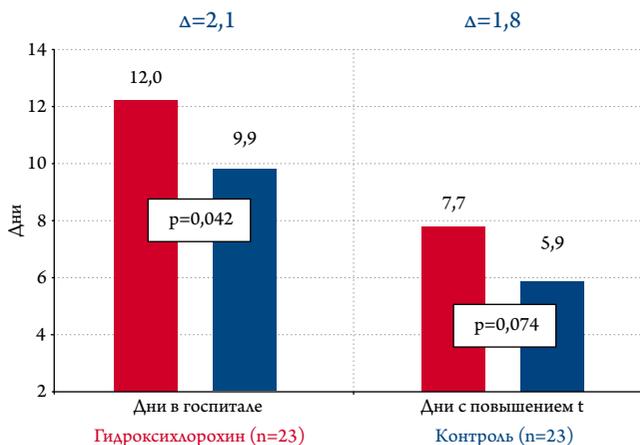


Рисунок 2. Количество дней госпитализации и дней с повышенной температурой тела при лечении гидроксихлорохином в сравнении с контролем среди урвненных групп пациентов (propensity score matching, n=46)



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

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

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

Для проведения propensity matching использовался метод подбора ближайших соседей (nearest). Подбор проводился по следующим исходным параметрам: уровень СРБ, D димера, % поражения по КТ, назначению бромгексина и/или спиронолактона, баллам по ШОКС-КОВИД, возрасту и ЧСС.

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

Результаты

Анализ по группе в целом выявил статистически значимое увеличение сроков до нормализации температуры тела с 4 до 7 дней (на 3 дня, $p < 0,001$), и длительности госпитализаций с 9,4 до 11,8 дней (на 2,4 дня, $p = 0,002$)

при применении ГХХ для лечения COVID-19, что показано на рисунке 1.

Был проведен аналогичный анализ в уравненных группах пациентов (propensity score matching), что показано на рисунке 2. Как видно, тенденция к аналогичной динамике сохранялась. Лечение ГХХ замедляло время до нормализации температуры тела на 1,8 дня ($p = 0,074$) и удлиняло время госпитализации на 2,1 дня ($p = 0,042$). В дальнейшем проводился анализ других показателей в процессе лечения (табл. 2).

Таблица 2. Изменения основных показателей в процессе лечения (propensity scores matching)

Показатели	Гидроксихлорохин n=23		Контроль, n=23		p, между группами До / после
	Исходно	Лечение	Исходно	Лечение	
ШОКС–КОВИД, баллы, среднее (СО)	5,26 (2,18)	2,75 (1,69)	4,78 (1,88)	2,00 (1,35)	0,430/0,196
Δ лечение–исходно	-3,00 (2,90); $p < 0,001$		-2,69 (1,55); $p < 0,001$		0,718
ШОКС–КОВИД, баллы, медиана [25%; 75%]	5,00 [4,00; 7,00]	2,50 [2,00; 3,00]	5,00 [3,50; 6,00]	2,00 [1,00; 2,00]	0,436/0,082
Δ лечение–исходно	-3,00 [-3,00; -2,00]		-3,50 [-5,25; -1,75]		0,506
ЧДД в 1 мин, медиана [25%; 75%]	19,0 [18,0; 20,0]	17,0 [16,0; 17,0]	20,0 [18,0; 20,0]	17,0 [16,0; 17,0]	0,999/0,863
Δ лечение–исходно	-2,00 [-4,00; 0,00]; $p < 0,001$		-2,00 [-4,00; -1,00]; $p < 0,001$		0,698
SaO ₂ %, медиана [25%; 75%]	96,0 [94,5; 98,0]	98,0 [97,0; 99,0]	97,0 [94,0; 98,0]	98,0 [97,0; 99,0]	0,689/0,614
Δ лечение–исходно	2,00 [0,00; 3,00]; $p < 0,001$		2,00 [0,00; 3,00]; 0,012		0,520
ЧСС в 1 мин, среднее (СО)	86,5 (15,2)	75,3 (13,7)	90,0 (16,1)	72,0 (7,83)	0,383 /0,449
Δ лечение–исходно	-11,26 (16,0)		-20,91 (14,4)		0,037
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	41,5 [12,7; 52,8]	6,21 [4,06; 12,5]	30,5, [12,8; 72,0]	4,06 [2,33; 7,03]	0,991/0,050
Δ лечение–исходно	-25,40 [-48,09; -2,80]; $p = 0,004$		-27,06 [-66,27; -10,34]; $p < 0,001$		0,264
D-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,61, [0,42; 0,96]	0,54, [0,36; 0,72]	0,59, [0,39; 0,96]	0,34, [0,22; 0,71]	0,939/0,333
Δ лечение–исходно	-0,12 [-0,66; 0,18]; $p = 0,211$		-0,04 [-0,26; 0,05]; $p = 0,252$		0,937
Поражение легких по КТ, %, медиана [25%; 75%]	18,6 [5,95; 35,3]	14,7 [5,65; 29,8]	11,5 [4,50; 24,8]	9,75 [5,75; 18,7]	0,219/0,386
Δ лечение–исходно	-3,70 [-14,95; 0,70]; $p = 0,101$		-4,50 [-10,68; 1,48]; $p = 0,112$		0,694
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, среднее (СО)	1,24 (0,45)	1,80 (0,62)	1,33 (0,47)	1,91 (0,70)	0,410/0,603
Δ лечение–исходно	0,56 (0,53); $p < 0,001$		0,64 (0,58); $p < 0,001$		0,634
Нейтрофилы/лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,10 [1,64; 3,04]	1,31 [0,96; 1,55]	2,52 [1,78; 4,32]	1,43 [1,13; 1,84]	0,606/0,121
Δ лечение–исходно	-0,63 [-1,89; -0,18]; $p < 0,001$		-1,31 [-2,52; -0,89]; $p < 0,001$		0,124
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	27,2 [20,5; 103]	289 [152; 477]	39,3 [16,1; 118]	364 [200; 1150]	0,750/0,084
Δ лечение–исходно	276 [70,0; 369]; $p > 0,001$		341 [186; 963]; $p > 0,001$		0,053
Креатинин, мкмоль/л, медиана [25%; 75%]	84,0 [75,5; 104]	83,0 [71,0; 89,0]	81,0 [71,0; 91,0]	70,0 [65,0; 81,0]	0,108/0,104
Δ лечение–исходно	-7,20 (16,9); $p = 0,103$		-12,42 (24,5); $p = 0,05$		0,444
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , медиана [25%; 75%]	76,0 [64,0; 93,0]	82,0 [79,5; 92,5]	83,0 [74,0; 92,5]	84,0 [79,0; 97,0]	0,231/0,448
Δ лечение–исходно	8,00 [-6,00; 18,0]; $p = 0,073$		6,00 [-5,00; 15,0]; $p = 0,03$		0,957
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	5,78 [5,10; 6,47]	4,93 [4,76; 5,24]	5,38 [4,99; 5,97]	5,02 [4,45; 5,36]	0,549/0,862
Δ лечение–исходно	-0,70 [-0,99; 0,01]; $p = 0,455$		0,58 [-0,96; 0,06]; $p = 0,064$		0,817
Калий, ммоль/л, среднее (СО)	4,10 (0,54)	4,64 (0,62)	4,17 (0,44)	4,59 (0,53)	0,682/0,760
Δ лечение–исходно	0,67 (0,69); $p < 0,001$		0,42 (0,56); $p = 0,002$		0,229
Шкала NEWS-2, баллы, медиана [25%; 75%]	3,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,25; 3,00]	2,00 [1,50; 4,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,652/0,443
Δ лечение–исходно	-1,00 [-3,00; 0,00]; $p = 0,010$		-1,00 [-2,00; -0,50]; $p = 0,003$		0,635

ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений, КТ – компьютерная томография; ЧДД – частота дыхательных движений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СО – стандартное отклонение; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок.

Различий в снижении баллов по интегральной шкале ШОКС–КОВИД в процессе лечения не было, но тенденция к тому, что эти показатели оставались более высокими в группе ГХХ к концу наблюдения ($p=0,082$) сохранялись (табл. 2 и рис. 3). По большинству показателей, прежде всего отражающих клиническую тяжесть пациентов и входящих в эту шкалу, отмечено значимое улучшение в обеих группах. В одинаковой степени уменьшалась одышка (ЧДД в 1 минуту) и возрастало насыщение крови кислородом (SaO_2). Неожиданной оказалась динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС). Исходя из механизма действия, следовало опасаться брадикардии при лечении ГХХ, что требует регулярного контроля интервала QT. Но в нашем исследовании снижение ЧСС было несколько большим в группе контроля, что можно связать с большей степенью общего улучшения клинического состояния. Хотя суммарное улучшение клинического состояния по шкале NEWS-2, включающей одним из компонентов динамику ЧСС, было статистически значимым в обеих группах пациентов.

В определенной степени тенденция к большему числу баллов по ШОКС–КОВИД в группе лечения ГХХ могла быть связана с меньшим снижением показателей, отражающих степень системного воспаления у больных с COVID-19 (табл. 2 и рис. 4).

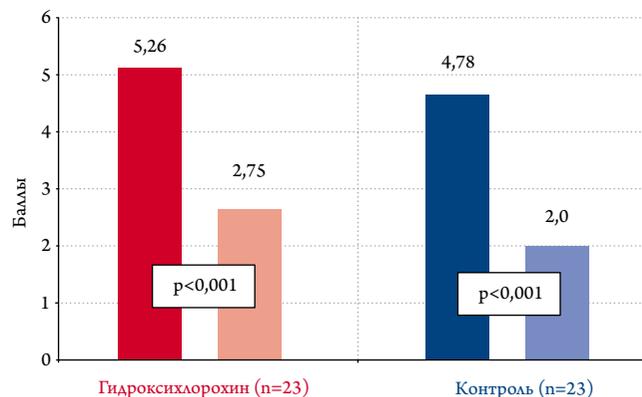
Как видно, снижение СРБ и повышение отношения лимфоциты/СРБ было статистически значимым в обеих группах. Однако в группе контроля показатель СРБ нормализовался (4,06 мг/дл), а при применении ГХХ хоть и снизился, но оставался выше нормы (6,21 мг/дл, $p=0,05$). Также имелась очевидная тенденция к более существенному повышению другого маркера, характеризующего воспалительный статус – отношения лимфоцитов к СРБ в группе контроля ($p=0,053$), при лечении ГХХ были достигнуты меньшие значения, хотя статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,084$).

Значимых различий в динамике D-димера не отмечалось, но и в этом случае, в группе контроля он нормализовался (0,34 мкг/мл), а при лечении ГХХ оставался выше нормы (0,54 мкг/мл). Уменьшение площади поражения легких на КТ отмечено в обеих группах, но эти изменения не достигли статистически значимых различий, очевидно, из-за короткого периода наблюдения.

Из остальных показателей обращали на себя внимание различия в динамике креатинина: статистически значимое снижение в группе контроля, но в пределах нормальных величин. При этом и расчетная скорость клубочковой фильтрации менялась достоверно только в группе контроля. Но стоит заметить, что в группе лечения ГХХ эти параметры не ухудшались.

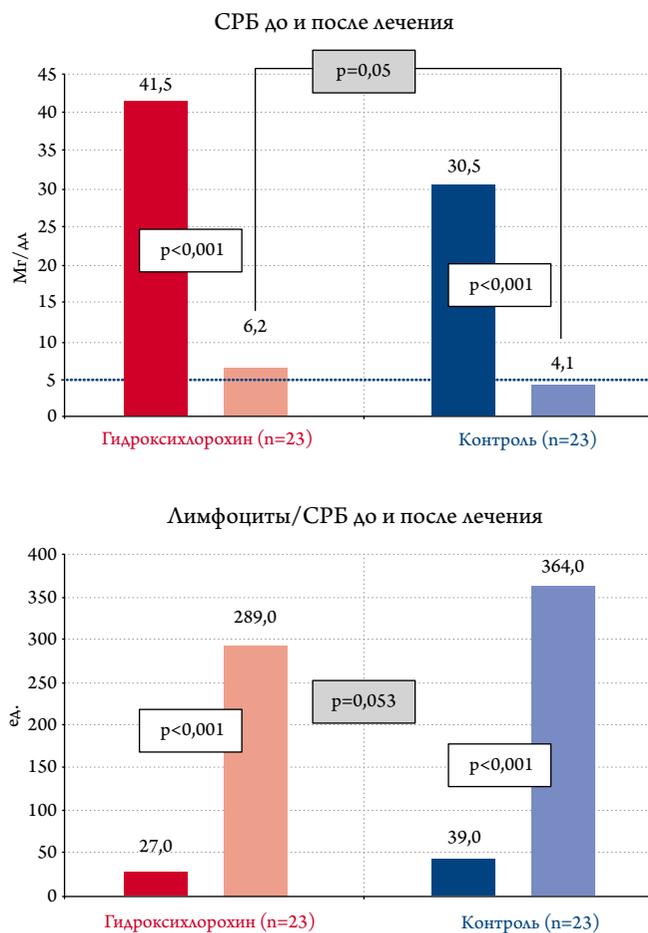
Серьезные побочные эффекты, требовавшие остановки лечения, выявлены у 3 (13%) больных в группе ГХХ.

Рисунок 3. Динамика баллов по шкале ШОКС–КОВИД (модификация Мареева В. Ю.) при лечении гидроксихлорохином и в группе контроля (средние и СО)*



* – данные по медианам представлены в таблице 2.

Рисунок 4. Динамика маркеров воспаления: СРБ и отношения лимфоциты/СРБ при лечении гидроксихлорохином и в группе контроля



В двух случаях имело место удлинение корригированного интервала QT, появление нарушений ритма сердца. Еще в одном имели место расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты и упорной диареи. После отмены ГХХ эти явления прошли. В груп-

пе контроля ни одного серьезного нежелательного явления не выявлено и отмены лечения не требовалось.

Обсуждение

Популярность лечения новой коронавирусной инфекции ГХХ в первые месяцы развития пандемии COVID-19 была крайне высока. Ранние неконтролируемые исследования, в частности во Франции, показывали способность препарата ускорять элиминацию вируса [13]. Практически в это же время вышли результаты обсервационного исследования в 4 госпиталях, которые не показали улучшения прогноза больных с COVID-19, получающих ГХХ, но имела тенденция к снижению смертности у пациентов умеренного риска, но с другой стороны, увеличение риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [22]. Первое небольшое по объему, но рандомизированное исследование, проведенное в Китае, показало пограничное улучшение клинического состояния при лечении ГХХ [14]. Работы, призывавшие к осторожности в оценках, оставались в меньшинстве, и очень мало цитировались в немедицинских изданиях, в отличие от мощной оптимистической волны. Хотя сообщалось и об опасности увеличения доз препаратов [23], и о риске удлинения интервала QT практически у каждого пятого пациента, особенно при сочетании ГХХ с азитромицином [24]. В Университетской клинике МГУ после ее открытия в качестве инфекционного госпиталя для лечения новой коронавирусной инфекции терапия ГХХ и его комбинацией с азитромицином была стандартным методом лечения. Но особенность работы, включавшая проведение ежедневных консилиумов с участием сотрудников МНОЦ МГУ и специалистов разного профиля позволяла быстро реагировать на результаты лечения. Поэтому при отсутствии очевидных клинических преимуществ лечения ГХХ, необходимости огромного количества исследований с целью не пропустить увеличения интервала QT и кардиологических осложнений, а также сомнений в наличии положительных механизмов действия препарата, мы довольно быстро (к началу мая) отказались от этого вида лечения [25]. Приблизительно в это же время были опубликованы первые результаты наблюдательного исследования в Нью-Йорке, достаточно большого ($n=1\,438$) по объему [26]. Никакого положительного влияния ГХХ на прогноз выявлено не было (относительный риск (ОР) = 1,08; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,63–1,85). Более того, имела явная тенденция к остановке сердца, становившаяся статистически значимой при комбинации ГХХ с азитромицином. Очень важно отметить, что при лечении ГХХ средний срок пребывания больных с COVID-19 в стационаре был на три дня больше [26]. Нельзя сказать, что эти результаты стали «холодным душем», хотя и другие серьезные исследования показывали

отсутствие влияния ГХХ на риск смерти и перевода больных в реанимационные отделения и на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при лечении COVID-19 [27]. И только после публикации в журнале Lancet результатов большого по объему наблюдательного многонационального исследования, продемонстрировавшего двукратное увеличение смертности при лечении хлорохином, ГХХ и их комбинациями с макролидами, появились серьезные сомнения [28, 29]. Это практически похоронило идею, ВОЗ даже остановила набор больных с ГХХ в свое контролируемое исследование SOLIDARITY [30]. Но через восемь дней статья, ставшая «возмутительницей спокойствия», была отозвана из-за недостоверности представленных данных, и наступил период затишья до получения результатов рандомизированных исследований.

Первым из таких исследований стал протокол RECOVERY, включивший более 4600 пациентов (более 1500 на лечении ГХХ). ГХХ применялся в дозе 1600 мг в первый день и 400 мг дважды в день оставшиеся 10 дней [28]. Было продемонстрировано отсутствие позитивного влияния ГХХ на прогноз больных и негативное – на комбинацию смерти или ИВЛ к 28-му дню лечения у пациентов, не требовавших вентиляции легких (ОР=1,14; 95% ДИ 1,03–1,27). При этом пациенты, лечившиеся ГХХ, проводили в стационаре на три дня больше, чем в контроле.

Еще два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) продемонстрировали практически одинаковые результаты. В Бразилии лечебная доза ГХХ составила 800 мг/сут в течение 7 дней. Показатель смертности статистически значимо не менялся, а длительность госпитализации при лечении ГХХ не значимо, но увеличивалась на одни сутки [31].

В Испании лечение ГХХ пациентов с COVID-19 не тяжелого течения также не выявило ни более быстрой элиминации вируса, ни значимого снижения дней госпитализаций и смертности [32].

И, наконец, исследование SOLIDARITY, проводившееся под эгидой ВОЗ, подтвердило отсутствие достоверного влияния ГХХ (1600 мг в первый день и по 800 мг/сут. в течение 10 дней) на прогноз больных с COVID-19, причем у пациентов, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии и на ИВЛ, имела тенденция к росту неблагоприятных исходов (ОР=1,26, 95% ДИ: 0,76–2,10). Большой процент пациентов оставался в госпитале к 7, 14 и даже 21-му дню на фоне лечения ГХХ, и в среднем больные проводили в госпитале больше времени на 2,2 дня [10].

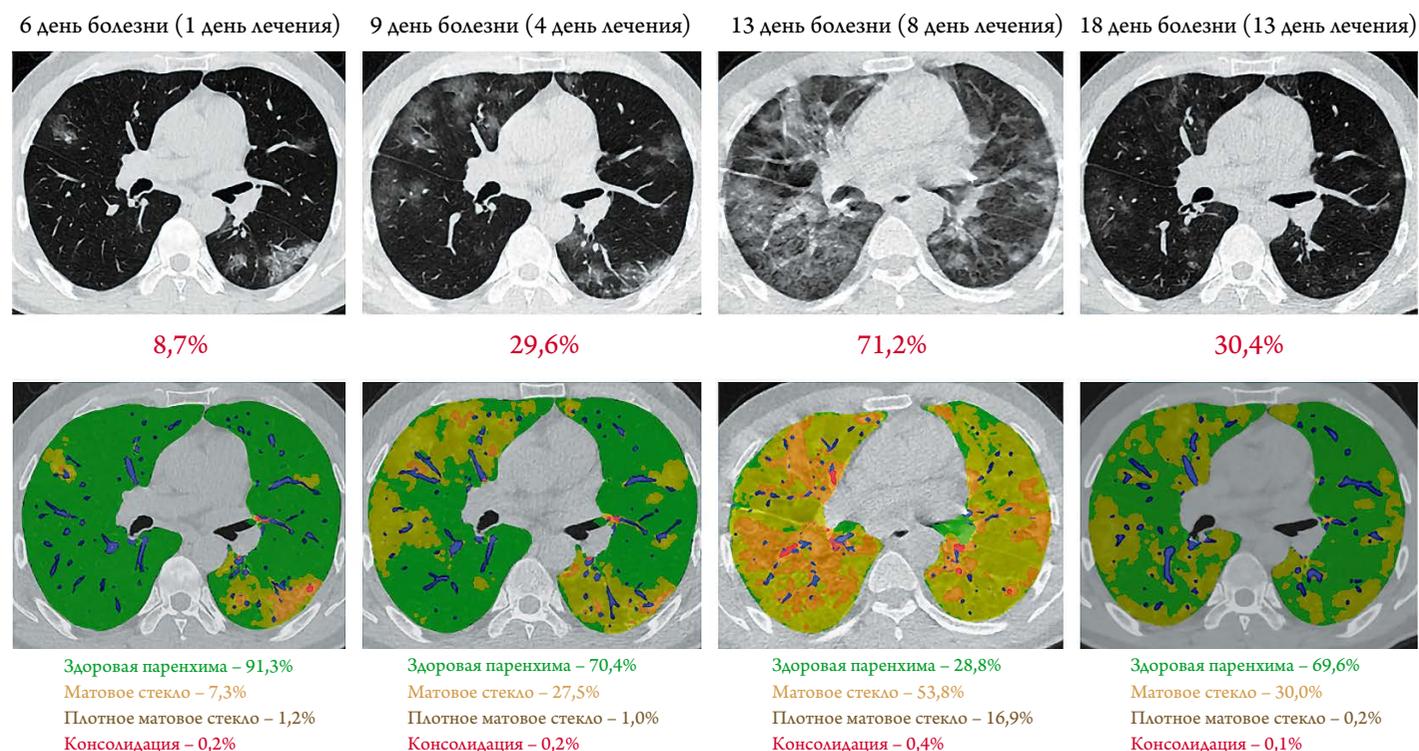
Итоги этих исследований имеют очевидную направленность. Отсутствие реального снижения смертности и уменьшения тяжести проявлений инфекции при использовании ГХХ, и даже наоборот, тенденция к умеренному ухудшению прогноза. И во всех исследовани-

ях отмечено более длительное пребывание больных в госпитале. Результаты нашего исследования практически полностью совпадают с данными крупных РКИ. При анализе всех включенных больных длительность пребывания в стационаре была на 2,4 ($p=0,002$), а после уравнивания групп – на 2,1 ($p=0,042$) дня больше. Кроме того, при лечении ГХХ большее количество дней требовалось и до нормализации температуры тела, что говорит об удлинении острой фазы болезни. Отношение шансов на длительность госпитализации менее 10 дней на фоне лечения ГХХ составило 0,40 [95% ДИ 0,11–1,46], то есть было в 2,5 раза меньше в сравнении с контролем, правда, различия оказались статистически не значимыми ($p=0,17$). При этом и отношении шансов на элиминацию вируса и отрицательную ПЦР на SARS-CoV-2 при лечении ГХХ составило 0,65 [95% ДИ 0,25–1,68, $p=0,37$], т.е. было в 1,6 раза меньше по сравнению с контролем. Конечно, это не может свидетельствовать об очевидном негативном влиянии ГХХ на течение COVID-19, но точно исключает положительные свойства этого препарата у больных с новой коронавирусной инфекцией.

Естественным было желание проанализировать, почему ГХХ не оправдывает надежд при лечении COVID-19. Как следует из результатов нашего исследования, баллы по интегральной шкале ШОКС–COVID, суммарно отражающей тяжесть течения болезни, после лечения имели тенденцию быть выше в группе ГХХ в сравнении с контролем ($p=0,082$). В контроль-

ной группе у всех пациентов реакция ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 через 10 дней терапии была отрицательной, а в группе ГХХ у 21,2% больных оставалась положительной ($p=0,053$). И величина достигнутого уровня СРБ, как суммарного показателя степени системного воспаления, в группе ГХХ оказалась выше верхней границы нормы – 6,21 [95% ДИ 4,06–12,5] мг/дл. В тоже время в группе контроля величина СРБ нормализовалась – 4,06 [95% ДИ 2,33;7,03] мг/дл, и различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,05$). Увеличение отношения лимфоциты/СРБ при лечении COVID-19 максимально точно отражает положительную динамику, то есть уменьшение степени системного воспаления. Повышение этого показателя было гораздо большим в группе контроля (+341 [95% ДИ: 186–963], $p>0,001$) в сравнении с лечением ГХХ (+276 [95% ДИ: 70;369] $p>0,001$), причем различия между группами были на грани статистической значимости ($p=0,053$). Это вновь свидетельствует о, по меньшей мере, отсутствии отчетливого противовоспалительного эффекта ГХХ. Лучшее клиническое состояние пациентов в группе контроля косвенно подтверждается статистически более значимым снижением ЧСС: –20,91 (14,4) уд./мин, против –11,26 (16,0) уд./мин ($p=0,037$). Это важно, так как по механизму действия сам ГХХ может увеличивать длительность интервала QT. Чуть лучшей (и статистически значимой) была и динамика уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе контро-

Рисунок 5. Динамика изменений поражения легких по данным КТ у больного С., 36 лет, находившегося на лечении гидроксихлорохином, азитромицином и низкомолекулярным гепарином



ля, хотя все показатели в обеих группах оставались в пределах нормы.

Полученные результаты хочется проиллюстрировать клиническим примером. Больной С. 36 лет, без сопутствующих заболеваний, индекс массы тела 25,8 кг/м², поступил на 6-й день болезни с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 39,3°C, кашель с трудноотделяемой мокротой с прожилками крови, головную боль, однократную рвоту и диарею до 3 раз в сутки. Амбулаторно по назначению участкового терапевта принимал азитромицин, левофлоксацин и лопинавир/ритонавир в течение 2 дней до поступления. При поступлении ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 отрицательная. На КТ легких (рис. 5) признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусного характера, со средним объемом поражения 8,7% (1-я стадия).

При поступлении температура тела 37,8°C, частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в мин. Сатурация кислорода 95% при дыхании атмосферным воздухом. Грудная клетка участвует в акте дыхания равномерно. Участие вспомогательных мышц при дыхании нет. Артериальное давление 126/80 мм рт. ст.; Пульс 105 уд./мин.

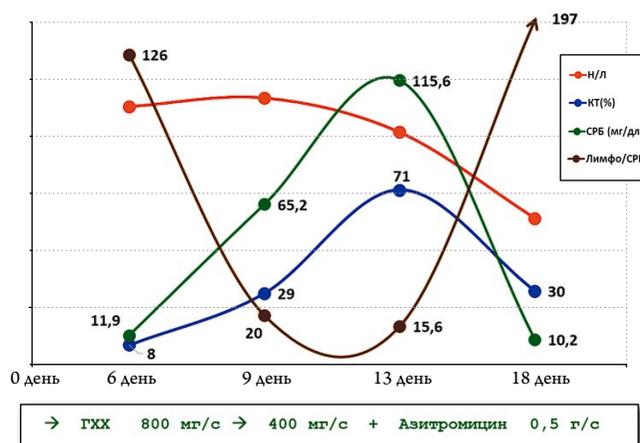
Обращает на себя внимание диссонанс между весьма скромным объемом поражения легочной ткани и выраженной одышкой, что многими исследователями связывается с возможным проникновением вируса в центральную нервную систему и активацией центральных механизмов затрудненного дыхания [33]. При этом многие симптомы в виде слабости, апатии, головных болей, депрессивно-тревожные проявления, связываются с центральными механизмами – влиянием вируса SARS-CoV-2 на различные участки головного мозга [34].

Лабораторные данные: лимфоциты $1,5 \times 10^9$ /л; нейтрофилы $4,53 \times 10^9$ /л, индекс нейтрофилы/лимфоциты 3,0; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 24 мм/час; D-димер 0,29 мкг/мл; СРБ 11,9 мг/дл; лимфоциты/СРБ 126; ферритин 642 мкг/л.

Начата терапия ГХХ 400 мг × 2 р. в первый день и далее 200 мг × 2 р/сут. до 2 недель, азитромицином 0,5 г/сут. и эноксапарином 0,4 мг × 1 р/сут. подкожно.

Через три дня (на 4 день лечения) нормализовалась температура тела и уменьшилась одышка (ЧДД 18 в 1 минуту), сатурация кислорода составляла 96%, но сохранялась слабость, головная боль, полностью не прошел кашель. Уровни, нейтрофилов, лимфоцитов и СОЭ почти не изменились. Величина СРБ существенно увеличилась до 65,2 мг/дл, оставался повышенным, хотя и не возрос по сравнению с исходными величинами, уровень ферритина (655 мкг/л), что свидетельствовало об усилении воспалительного ответа организма, но без срыва в чрезмерную активацию цитокинового механизма. Отношение нейтрофилы/лимфоциты, являющееся маркером

Рисунок 6. Динамика изменений маркеров воспаления



СРБ (зеленая линия) и отношения лимфоциты /СРБ, маркера риска тромбоза отношение лимфоцитов к СРБ (коричневая линия) и объема поражения легких по данным КТ (синяя линия) у 6-го С., 36 лет, находившегося на лечении гидроксихлорохином, азитромицином и низкомолекулярным гепарином.

риска тромбообразования, почти не изменилось (3,1). Объем поражения легочной ткани существенно увеличился до 29,6% (2 стадия). ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 положительная.

На фоне продолжающейся терапии ГХХ к 8-му дню лечения клиническое состояние существенно не улучшилось. Уровень СРБ возрос до 115 мг/дл, при стабильно повышенном уровне ферритина 652 мкг/л, СОЭ увеличилось до 50 мм/час. То есть, несмотря на терапию ГХХ, степень воспалительного ответа возросла, хотя стабильный уровень ферритина позволял надеяться на отсутствие непосредственного срывания пациента в цитокиновый шторм. На КТ объем поражения легочной ткани существенно возрос до 71,2% ЧДД составляла 18 в 1 минуту, то есть одышка не нарастала, сатурация кислорода составляла 97%, что диссонировало с постоянно нарастающим поражением легких (53,8% матовые стекла плюс 16,9% плотные матовые стекла)

При продолжении терапии еще через 5 дней (13 дней лечения) отмечено явное улучшение, ЧДД 16 в 1 мин, сатурация кислорода 99%, температура тела нормальная, ЧСС 76 уд./мин; скорректированный QT (по Базетту) 448 мс (норма до 430 мс), без серьезных нарушений сердечного ритма. Показатель СРБ снизился до 10,8 мг/дл, индекс нейтрофилы/лимфоциты – до 1,7, объем поражения легочной ткани уменьшился до 30,2% (2-я стадия), хотя был больше, чем при поступлении пациента в стационар. ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 вновь отрицательная.

Через 2 суток на 15 день выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с последующим контролем объема поражения легочной ткани.

На рисунке 6 проиллюстрировано течение болезни этого пациента при терапии комбинацией ГХХ и азитромицина.

Как видно, все изменения происходили вне связи с проводившимся лечением. Уровень иммунного ответа и воспалительной реакции, которые оценивались по величине СРБ и отношению лимфоциты/СРБ, соответствовали предположенным нами ранее для молодых пациентов без избыточной массы тела и при отсутствии сопутствующих заболеваний [35]. Мы видим куполообразную кривую (СРБ, зеленая линия) с максимумом на 13-й день болезни и возвратом к исходным величинам уже к 18-му дню лечения. Зеркально максимально к 11-му дню снижались и потом восстанавливалась величины отношения лимфоцитов к СРБ (коричневая линия). Мы подробно разбирали типы воспалительно-иммунных ответов при COVID-19 и необходимости правильного и своевременного применения адекватного лечения в каждой конкретной ситуации в предшествующих публикациях [35]. По современным представлениям этот пациент нуждался в упреждающей противовоспалительной терапии, но в то время это еще не стало магистральной идеей в работе МНОЦ МГУ и до сих пор не рассматривается в официальных рекомендациях Минздрава России. При отсутствии «помощи» на пике активации воспаления возможно неблагоприятное течение заболевания, развитие цитокинового шторма и резкое прогрессирование болезни. Стабильный уровень ферритина был неким успокоительным фактором, но этот показатель не нормализовался и к концу наблюдения. Констатируем, что ГХХ защитных и противовоспалительных свойств не проявил. Параллельно регистрировалась и динамика индекса нейтрофилы/лимфоциты, отражающая степень риска тромботических осложнений, как было показано нами ранее [21]. Изменения были линейными (красная линия) с тенденцией к постепенному снижению. Косвенно это свидетельствует о правильном выборе антикоагулянтного лечения у нашего пациента. Динамика поражения легких по КТ (синяя линия) повторяла динамику воспалительно – иммунного ответа, отставая по темпу активации и темпу восстановления. Поэтому полной нормализации картины легких на КТ следует ожидать с задержкой, в сравнении с нормализацией клинического состояния, температуры тела, сатурации кислорода, восстановлением числа лимфоцитов и СРБ.

Отсутствие какого-либо противовоспалительного эффекта ГХХ в данном случае не оказало влияния на прогноз у молодого пациента с отсутствием избыточной массы тела и отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний. Но в более серьезных клинических ситуациях надежда на подобную терапию может сопровождаться «срывом» компенсаторно-приспособительных реакций, развитием цитокинового шторма и потенциально опасных для жизни осложнений.

В момент написания этой статьи были опубликованы результаты еще одного РКИ, проводившегося Институтом легких, сердца и крови, и тщательно исследовавшем 14-дневную клиническую эффективность терапии ГХХ плюс/минус азитромицин у больных с умеренно тяжелыми формами COVID-19 [36]. Результаты этого исследования ORCHID не подтвердили наличия хоть какого-то положительного эффекта ГХХ при новой коронавирусной инфекции, что полностью совпадает с итогами нашей работы. Интересно, что последние экспериментальные исследования как *in vitro*, так и на приматах также исключили противовоспалительные свойства ГХХ и его способность замедлять вход вируса SARS-CoV-2 в клетки [37]. То есть как последние экспериментальные данные, так и результаты исследований показывают не эффективность ГХХ в лечение COVID-19 [38]. Следует отметить, что в данный момент гидроксихлорохина нет в ведущих международных рекомендациях по лечению COVID 19.

Заключение

В заключение можно констатировать отсутствие положительных свойств ГХХ и его способности влиять на тяжесть течения COVID-19. Применение этого противомаларийного средства замедляет нормализацию воспалительного ответа организма и удлиняет время пребывания пациентов в стационаре. ГХХ не должен применяться в лечении новой коронавирусной инфекции.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Our World in Data. Mortality Risk of COVID-19 - Statistics and Research. [Internet] Available at: <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>
2. Fujita Y, Matsuoka N, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S et al. Hydroxychloroquine inhibits IL-1 β production from amyloid-stimulated human neutrophils. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):250. DOI: 10.1186/s13075-019-2040-6
3. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death & Disease*. 2020;11(7):512. DOI: 10.1038/s41419-020-2721-8

4. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Al-faleh MA et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; 35: 101735. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101735
5. Rajaiah R, Abhilasha KV, Shekar MA, Vogel SN, Vishwanath BS. Evaluation of mechanisms of action of re-purposed drugs for treatment of COVID-19. *Cellular Immunology*. 2020; 358: 104240. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104240
6. Diaz-Griffero F, Hoschander SA, Brojatsch J. Endocytosis Is a Critical Step in Entry of Subgroup B Avian Leukosis Viruses. *Journal of Virology*. 2002;76(24):12866–76. DOI: 10.1128/JVI.76.24.12866-12876.2002
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
8. Wu S-F, Chang C-B, Hsu J-M, Lu M-C, Lai N-S, Li C et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4+ T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):183. DOI: 10.1186/s13075-017-1393-y
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
10. WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandra M, Henaó-Restrepo AM et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.15.20209817>]. 2020.
11. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005;2(1):69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
12. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(7):1667–70. DOI: 10.1093/jac/dkaa114
13. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
14. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>].
15. Bull-Otterson L, Gray EB, Budnitz DS, Strosnider HM, Schieber LZ, Courtney J et al. Hydroxychloroquine and Chloroquine Prescribing Patterns by Provider Specialty Following Initial Reports of Potential Benefit for COVID-19 Treatment – United States, January–June 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(35):1210–5. DOI: 10.15585/mmwr.mm6935a4
16. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
17. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiia*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Берграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
18. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiia*. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(11):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440
19. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Av. at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>]. 2017.
20. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
21. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients with coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFLammation And Risk of vEnous thRomboSis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiia*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
22. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. DOI: 10.1136/bmj.m1844
23. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e208857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
24. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(9):1036–41. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
25. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiia*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
26. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19

- in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
27. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
 28. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2030–40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
 29. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020;S0140673620311806. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
 30. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>
 31. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avезum A et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2041–52. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
 32. González R, García-Otero L, Pons-Duran C, Marbán-Castro E, Goncé A, Llorba E et al. Hydroxychloroquine efficacy and safety in preventing SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity during pregnancy (COVID-Preg): a structured summary of a study protocol for a randomised placebo controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):607. DOI: 10.1186/s13063-020-04557-y
 33. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):552–5. DOI: 10.1002/jmv.25728
 34. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
 35. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T., Plisyk A.G. et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologiya*. 2020;60(9):4–21. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4-21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
 36. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165. DOI: 10.1001/jama.2020.22240
 37. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7826):588–90. DOI: 10.1038/s41586-020-2575-3
 38. Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. *JAMA*. 2020;324(21):2161. DOI: 10.1001/jama.2020.22389

Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Дьякова А. О., Сапожников С. С.

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

Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме

<i>Цель</i>	Оценка влияния общего времени ишемии миокарда на результаты лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).
<i>Материал и методы</i>	В исследовании использованы данные госпитального регистра ЧКВ при ИМпST в период с 2006 по 2017 г. Всего были включены 1649 пациентов. В 1-ю группу вошли 604 (36,6%) пациента, у которых общее время ишемии миокарда не превышало 180 мин, во 2-ю – 531 (32,2%) пациент с длительностью ишемии миокарда от 180 до 360 мин, в 3-ю – 514 (31,2%) пациентов с длительностью ишемии миокарда более 360 мин.
<i>Результаты</i>	Летальность в 1-й группе пациентов (2,3%) была ниже, чем во 2-й и 3-й группах – 6,2 и 7,2% соответственно ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,520$). Основные кардиальные осложнения («неблагоприятные кардиальные события» – MACE) реже развивались в 1-й группе пациентов (4,1%), чем во 2-й и 3-й группах – 7,3 и 9,5% соответственно ($p_{1-2}=0,020$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,200$). Феномен по-reflow в 3-й группе пациентов возникал чаще (9,7%), чем во 2-й и 3-й группах – 4,5 и 5,3% соответственно ($p_{1-2}=0,539$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,005$). Основными факторами, ассоциированными с увеличением общего времени ишемии миокарда более 180 мин, явились возраст (отношение шансов – ОШ 1,01 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,0 до 1,02; $p=0,044$), женский пол (ОШ 1,64 при 95% ДИ от 1,26 до 2,13; $p<0,001$), наличие хронической болезни почек (ОШ 1,82 при 95% ДИ от 1,21 до 2,74; $p=0,004$). Проведение догоспитального тромболизиса ассоциировалось со снижением общего времени ишемии миокарда (ОШ 0,4 при 95% ДИ от 0,31 до 0,51; $p<0,001$). Выявлена сильная прямая корреляция между общим временем ишемии миокарда и временем от начала болевого синдрома до поступления в стационар ($r=0,759$; $p<0,001$).
<i>Заключение</i>	Общее время ишемии миокарда более 180 мин ассоциируется с увеличением летальности и развития MACE. Общее время ишемии миокарда более 360 мин ассоциируется с возрастанием частоты развития феномена по-reflow. Основными предикторами времени ишемии миокарда более 180 мин являются возраст, женский пол, наличие хронической болезни почек. Использование фармакоинвазивной стратегии ассоциируется с увеличением количества пациентов с общей длительностью ишемии миокарда менее 180 мин. Вклад времени догоспитальной задержки в общее время ишемии миокарда превышает вклад времени «дверь–баллон». Время догоспитальной задержки имеет сильную прямую корреляцию с общим временем ишемии миокарда.
<i>Ключевые слова</i>	Острый инфаркт миокарда; чрескожные коронарные вмешательства; общее время ишемии миокарда
<i>Для цитирования</i>	Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Dyakova A. O., Sapozhnikov S. S. Influence of Total Ischemic Time on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):40–46. [Russian: Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Дьякова А. О., Сапожников С. С. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):40–46]
<i>Автор для переписки</i>	Бессонов Иван Сергеевич. E-mail: ivanbessnv@gmail.com

Введение

В настоящее время первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительным методом реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме (ЭКГ) [1, 2]. При этом время от установки диагноза до проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную коронарную артерию (КА) не должно превышать 120 мин. Если же в указанный временной интервал первичное ЧКВ не может

быть выполнено, рекомендована фармакоинвазивная стратегия. В рамках фармакоинвазивной стратегии проводится догоспитальный тромболизис с последующим ЧКВ в диапазоне от 2 до 24 ч либо экстренное спасительное ЧКВ при неэффективности тромболитической терапии (ТЛТ).

При проведении первичного ЧКВ важным анализируемым временным показателем является время «дверь–баллон», которое рассчитывается как время от момента поступления пациента в центр ЧКВ до реканализации

инфаркт-связанной артерии. В последние годы в большинстве стран с развитой системой оказания помощи пациентам с ИМпСТ отмечается значительное сокращение времени «дверь–баллон» [3]. Однако на определенном этапе дальнейшее уменьшение времени «дверь–баллон» не сопровождается снижением летальности [4, 5]. Рядом исследователей было отмечено, что общее время ишемии миокарда, т. е. время от начала болевого синдрома до реперфузии, вероятно, является более точным предиктором риска смерти у пациентов с ИМпСТ [6, 7].

Цель исследования

Изучить влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ.

Материал и методы

В исследовании были использованы данные госпитального регистра ЧКВ при ИМпСТ в период с 2006 по 2017 г. Всего были включены 1649 пациентов. Критериями включения были наличие длительного ангинозного приступа, начавшегося не более чем за 12 ч (до 24 ч при сохраняющейся ишемии) до госпитализации, подъем сегмента ST на ЭКГ ≥ 1 мм в 2 последовательных отведениях и более от конечностей и/или ≥ 2 мм в грудных отведениях, проведение ЧКВ в сроки ≤ 12 ч от начала болевого синдрома или до 24 ч при сохраняющейся ишемии.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от общего времени ишемии миокарда. В 1-ю группу вошли пациенты, у которых общее время ишемии миокарда не превышало 180 мин ($n=604$), во 2-ю – от 180 до 360 мин ($n=531$), в 3-ю – более 360 мин ($n=514$).

У пациентов, которым были выполнены первичные ЧКВ, общее время ишемии миокарда рассчитывали как временной интервал от начала болевого синдрома до проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию [1]. У пациентов, у которых применяли фармакоинвазивную стратегию, общее время ишемии миокарда определяли как временной интервал от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата. В случае неэффективности ТЛТ либо при наличии признаков реперфузии, но сохранении полной тромботической окклюзии инфаркт-связанной КА по данным коронарографии, общее время ишемии миокарда рассчитывали как при первичных ЧКВ.

Технические аспекты проведения ЧКВ определялись рентгенэндоваскулярным хирургом. Перед ЧКВ всем пациентам назначали соответствующую актуальным стандартам лечения антитромботическую терапию.

При использовании фармакоинвазивной стратегии на догоспитальном этапе проводилась ТЛТ полной дозой препарата тенектеплаза. Эффективность ТЛТ оценивали через 90 мин. При наличии на ЭКГ признаков резольции сегмента ST более 50% тромболитичес считали эффективным. В этом случае выполняли ранние общепринятые ЧКВ в течение 24 ч. В случае неэффективности ТЛТ выполняли экстренные, спасительные ЧКВ.

В структуре общего времени ишемии миокарда анализировали такие показатели, как время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до реканализации артерии (время «дверь–баллон»), в случае проведения ТЛТ – время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата.

Непосредственный ангиографический успех вмешательств определяли при достижении кровотока, соответствующего по шкале TIMI 3, миокардиальном свечении (myocardial blush grade, MBG) 3-й степени, отсутствии окклюзии крупных боковых ветвей (диаметром более 2 мм), остаточных тромбов, диссекций. Развитие феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) определяли при кровотоке менее TIMI 3, либо при достижении кровотока TIMI 3 и миокардиальном свечении менее 3-й степени.

При анализе госпитальных результатов вмешательств оценивали летальность, частоту рецидива ИМ, тромбоза стента. Кроме того, анализировали частоту достижения комбинированной конечной точки MACE (летальность, рецидив ИМ, тромбоз стента). Всем пациентам при выписке выполняли эхокардиографию с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и размера асинергии миокарда ЛЖ.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 21.0 (SPSS Inc., США). Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с тем что все количественные переменные имели распределение, отличное от нормального, данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом. При сравнении трех групп использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. При множественных сравнениях, с учетом поправки Бонферрони статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,017$, в остальных случаях – при двустороннем значении $p < 0,05$. Для определения оптимальных для анализа интервалов общего времени ишемии миокарда использовали однофакторную модель бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовали показатель леталь-

ности. В результате были отобраны временные интервалы с наименьшим достигнутым уровнем статистической значимости в однофакторной модели логистической регрессии. Для определения независимых предикторов увеличения общего времени ишемии миокарда применяли бинарную логистическую регрессию. Зависимой бинарной переменной являлось общее время ишемии миокарда более 180 мин. В модель бинарной логистической регрессии были включены все показатели, по которым имелись исходные межгрупповые различия, либо статистические

тенденции. Для выявления коллинеарных факторов между ними определяли взаимосвязь с использованием линейных коэффициентов корреляции Пирсона. При значении коэффициентов корреляции >0,35 факторы считали линейно связанными. В этом случае в модель многофакторной бинарной логистической регрессии включали фактор с минимальным уровнем значимости, рассчитанный в однофакторной модели логистической регрессии для каждой переменной по отдельности. Для статистического изучения связи между общим временем ише-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика исследованных групп пациентов

Показатель	Общее время ишемии миокарда			P	
	до 180 мин (n=604), 1-я группа	от 180 до 360 мин (n=531), 2-я группа	более 360 мин (n=514), 3-я группа		
Возраст, годы	57 [51; 65]	59,5 [52; 67]	61 [53;71,3]	p ₁₋₂ =0,007; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,004	
Мужской пол	489 (81,1)	367 (69)	354 (68,9)	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,979	
Индекс массы тела, кг/м ²	28 [25; 31]	28,6 [26; 32]	29 [26;32]	p ₁₋₂ =0,065; p ₁₋₃ =0,112; p ₂₋₃ =0,769	
Сахарный диабет в анамнезе	87 (14,4)	95 (17,9)	113 (22)	p ₁₋₂ =0,116; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,095	
Уровень глюкозы в плазме крови, ммоль/л	7,7 [6,4; 9,4]	7,8 [6,4; 9,8]	7,6 [6,2;9,5]	p ₁₋₂ =0,764; p ₁₋₃ =0,350; p ₂₋₃ =0,327	
ИБС в анамнезе	187 (31)	180 (33,8)	192 (37,4)	p ₁₋₂ =0,310; p ₁₋₃ =0,026; p ₂₋₃ =0,235	
Артериальная гипертензия в анамнезе	466 (77,3)	437 (82,1)	421 (81,9)	p ₁₋₂ =0,043; p ₁₋₃ =0,057; p ₂₋₃ =0,921	
ХБП	I стадия	6 (1)	2 (0,4)	8 (1,6)	p ₁₋₂ =0,612; p ₁₋₃ =0,401; p ₂₋₃ =0,743
	II стадия	16 (2,7)	6 (1,1)	31 (6,0)	p ₁₋₂ =0,719; p ₁₋₃ =0,005; p ₂₋₃ =0,018
	IIIa стадия	6 (1,0)	16 (3,0)	23 (4,5)	p ₁₋₂ =0,058; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,072
	IIIb стадия	5 (0,8)	13 (2,4)	11 (2,1)	p ₁₋₂ =0,122; p ₁₋₃ =0,066; p ₂₋₃ =0,764
	IV стадия	1 (0,2)	–	2 (0,4)	p ₁₋₂ =0,472; p ₁₋₃ =0,401; p ₂₋₃ =0,241
V стадия	–	–	1 (0,2)	p ₁₋₃ =0,460; p ₂₋₃ =0,491	
ИМ в анамнезе	107 (17,7)	74 (13,9)	95 (18,5)	p ₁₋₂ =0,078; p ₁₋₃ =0,749; p ₂₋₃ =0,045	
Реваскуляризация в анамнезе	70 (11,6)	46 (8,6)	48 (9,3)	p ₁₋₂ =0,100; p ₁₋₃ =0,219; p ₂₋₃ =0,696	
Кардиогенный шок при поступлении в стационар	21 (3,5)	19 (3,6)	20 (3,9)	p ₁₋₂ =0,687; p ₁₋₃ =0,607; p ₂₋₃ =0,912	
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин	85 [60; 110]	155 [120; 215]	360 [295,5; 600]	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001	
Время от поступления в стационар до начала ЧКВ, мин	60 [45; 90]	75 [55; 120]	95 [65; 229]	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001	
Время от начала болевого синдрома до введения тромболитика, мин	75 [55; 120]	180 [92,5; 239,5]	240 [71,3; 446,3]	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,485	
Общая длительность ишемии миокарда, мин	125 [95; 150]	239,5 [205; 280,8]	727,5 [463,8; 1500]	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001	
Локализация инфаркт-связанной артерии					
Ствол ЛКА	6 (1)	5 (0,9)	8 (1,6)	p ₁₋₂ =0,932; p ₁₋₃ =0,401; p ₂₋₃ =0,374	
ПМЖА	281 (46,6)	233 (44)	232 (45,1)	p ₁₋₂ =0,458; p ₁₋₃ =0,664; p ₂₋₃ =0,770	
ОВ ЛКА	65 (10,8)	76 (14,4)	61 (11,9)	p ₁₋₂ =0,068; p ₁₋₃ =0,567; p ₂₋₃ =0,232	
ПКА	237 (39,3)	198 (37,4)	197 (38,3)	p ₁₋₂ =0,442; p ₁₋₃ =0,696; p ₂₋₃ =0,717	
Артерии второго порядка	22 (3,6)	25 (4,7)	27 (5,3)	p ₁₋₂ =0,365; p ₁₋₃ =0,192; p ₂₋₃ =0,696	
Многососудистое поражение коронарного русла	151 (25)	148 (28)	141 (27,4)	p ₁₋₂ =0,264; p ₁₋₃ =0,365; p ₂₋₃ =0,844	
Окклюзия инфаркт-связанной артерии	313 (51,9)	362 (68,4)	365 (71)	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,400	
Использование стентов с лекарственным покрытием	240 (41,7)	203 (40,4)	200 (40,8)	p ₁₋₂ =0,559; p ₁₋₃ =0,717; p ₂₋₃ =0,833	
Трансрадиальный доступ	389 (64,5)	349 (65,6)	399 (77,6)	p ₁₋₂ =0,795; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001	
Тромболизис на догоспитальном этапе	177 (29,4)	81 (15,2)	58 (11,3)	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,073	

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или медианы и интерквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия.

мии миокарда и временем от начала болевого синдрома до госпитализации, а также временем от госпитализации до проведения реваскуляризации, использовали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

По результатам анализа наибольшее число пациентов – 604 (36,6%) определялось в 1-й группе. При этом 2-ю и 3-ю группы составили 531 (32,2%) и 514 (31,2%) пациентов соответственно. При анализе клинической характеристики (табл. 1) было выявлено, что в группах с меньшим временем общей ишемии миокарда пациенты были моложе. В 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й и 3-й группами было больше мужчин. Между сравниваемыми группами не выявлено статистически значимых различий по индексу массы тела, уровню гликемии, частоте кардиогенного шока при поступлении, реваскуляризации в анамнезе, частоте ишемической болезни сердца, ИМ, артериальной гипертензии в анамнезе. Кроме того, в анализируемых группах с увеличением общего времени ишемии миокарда определялось увеличение как догоспитальных, так и госпитальных временных показателей. При анализе ангиографической характеристики не выявлено статистически значимых различий по локализации инфаркт-связанной артерии, тяжести поражения коронарного русла. При этом у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп реже определялась полная окклюзия инфаркт-связанной артерии, чаще выполнялся догоспитальный тромболизис. В 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й и 2-й группами чаще использовался трансрадиальный доступ при выполнении ЧКВ.

При анализе госпитальных результатов лечения (табл. 2) выявлено, что непосредственный ангиографический успех в 1-й группе больных достигался чаще, чем в 3-й. При этом не выявлено статистически значимых различий

по частоте достижения непосредственного ангиографического успеха между 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й группами пациентов. Развитие феномена no-reflow определялось в 3-й группе больных чаще, чем во 2-й и 1-й группах. При этом между 1-й и 2-й группами не выявлено статистически значимых различий по частоте развития феномена no-reflow. Летальность в 1-й группе пациентов была ниже, чем во 2-й и 3-й группах. При этом статистически значимых различий в летальности между 2-й и 3-й группами не выявлено. Между группами не выявлено различий по частоте тромбоза стента, рецидива ИМ, развития инсульта, осложнений в месте пункции. Основные кардиальные осложнения (МАСЕ) развивались в 1-й группе пациентов чаще, чем в 3-й группе. ФВ ЛЖ в 1-й группе пациентов была выше, чем в 1-й и 2-й группах. Размер асинергии миокарда ЛЖ в 1-й группе больных был статистически значимо ниже, чем в 3-й группе.

По результатам бинарной логистической регрессии, основными факторами, ассоциированными с увеличением общего времени ишемии миокарда более 180 мин, явились возраст (отношение шансов – ОШ 1,01 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,0 до 1,02; $p=0,044$), женский пол (ОШ 1,64 при 95% ДИ от 1,26 до 2,13; $p<0,001$), наличие хронической болезни почек (ОШ 1,82 при 95% ДИ от 1,21 до 2,74; $p=0,004$). При этом проведение догоспитального тромболизиса ассоциировалось с уменьшением общего временем ишемии миокарда (ОШ 0,4 при 95% ДИ от 0,31 до 0,51; $p<0,001$).

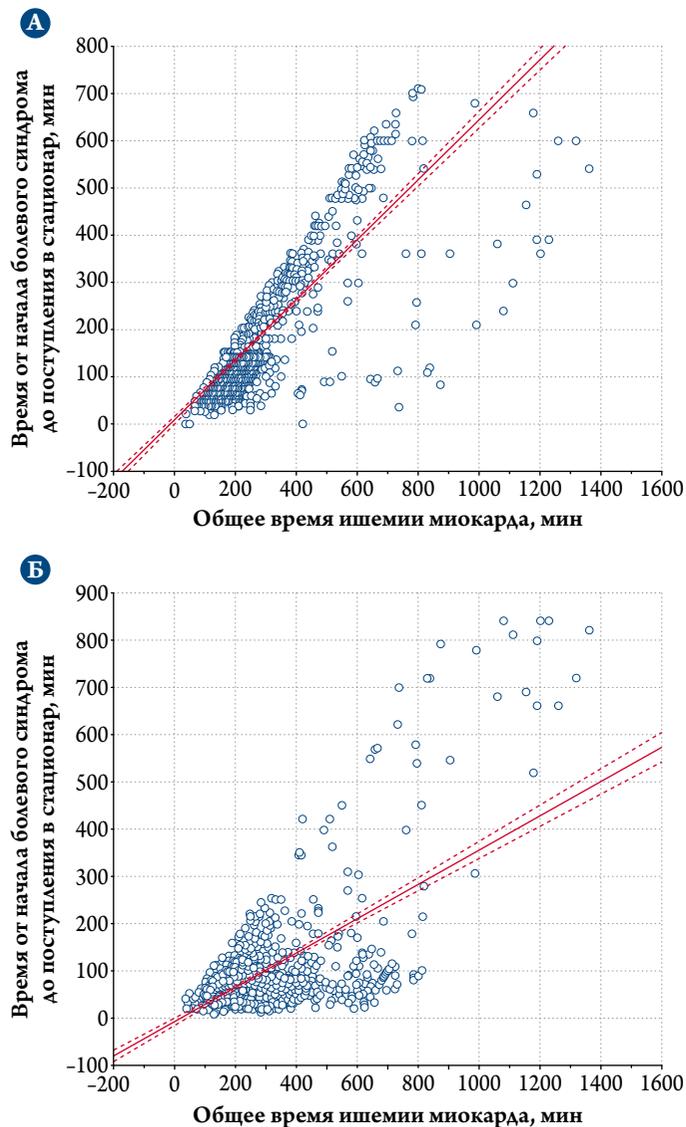
По результатам корреляционного анализа (рис. 1, А) выявлена сильная прямая связь между общим временем ишемии миокарда и временем от начала болевого синдрома до поступления в стационар ($r=0,759$; $p<0,001$). При этом между общим временем ишемии миокарда и временем «дверь–баллон» (рис. 1, Б) определялась слабая связь ($r=0,264$; $p<0,001$).

Таблица 2. Госпитальные результаты лечения

Показатель	Общее время ишемии миокарда			P
	до 180 мин, 1-я группа	от 180 до 360 мин, 2-я группа	более 360 мин, 3-я группа	
Непосредственный ангиографический успех	567 (94)	486 (91,4)	451 (87,7)	$p_{1-2}=0,049$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,071$
Феномен no-reflow	27 (4,5)	28 (5,3)	50 (9,7)	$p_{1-2}=0,539$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,005$
Летальность	14 (2,3)	33 (6,2)	37 (7,2)	$p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,520$
Тромбоз стента	4 (0,7)	8 (1,5)	10 (1,9)	$p_{1-2}=0,167$; $p_{1-3}=0,055$; $p_{2-3}=0,583$
Рецидив ИМ	10 (1,7)	6 (1,1)	10 (1,9)	$p_{1-2}=0,449$; $p_{1-3}=0,718$; $p_{2-3}=0,281$
МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	25 (4,1)	39 (7,3)	49 (9,5)	$p_{1-2}=0,020$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,200$
Инсульт	2 (0,3)	2 (0,4)	–	$p_{1-2}=0,900$; $p_{1-3}=0,191$; $p_{2-3}=0,164$
Осложнения в месте пункции	37 (6,1)	21 (3,9)	22 (4,3)	$p_{1-2}=0,161$; $p_{1-3}=0,207$; $p_{2-3}=0,902$
Фракция выброса ЛЖ при выписке, %	48 [43; 52]	46 [42; 49]	46 [41; 51]	$p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,016$; $p_{2-3}=0,762$
Размер асинергии ЛЖ	25 [20; 40]	30 [20; 40]	30 [20; 40]	$p_{1-2}=0,047$; $p_{1-3}=0,015$; $p_{2-3}=0,664$

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или медианы и интерквартильного размаха – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ИМ – инфаркт миокарда; МАСЕ (major adverse cardiac events) – основные неблагоприятные кардиальные события; ЛЖ – левый желудочек.

Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа общего времени ишемии миокарда и времени от начала болевого синдрома до поступления в стационар (А); общего времени ишемии миокарда и времени «дверь–баллон» (Б)



Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали влияние общего времени ишемии миокарда на летальность у пациентов с ИМпST. Это подтверждает выводы ряда проведенных ранее исследований, в которых общее время ишемии миокарда также являлось важным предиктором смерти как в стационаре, так и в отдаленный период [6–11]. Так, по данным Корейского регистра острого ИМ, в скорректированных по риску группах общее время ишемии миокарда (менее 180 мин) осталось единственным независимым предиктором снижения 30-дневной летальности (относительный риск – ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,62 до 0,99; $p=0,04$) [8]. В исследовании D. Kawecki и соавт. [9] описан парадокс, когда снижение общего времени ишемии миокарда в период с 2006 г. по 2013 г. не влияло на показатели летальности на попу-

ляционном уровне. При этом на индивидуальном уровне увеличение общего времени ишемии миокарда оставалось независимым предиктором годичной летальности (ОР 1,024 при 95% ДИ от 1,015 до 1,034; $p<0,001$). Необходимо отметить, что в нашем исследовании, несмотря на значительное снижение летальности в группе пациентов с общим временем ишемии миокарда менее 180 мин, существенных различий по этому показателю между группами с длительностью ишемии от 180 до 360 мин и более 360 мин не было выявлено. Более того, по основным госпитальным результатам и функциональному состоянию ЛЖ между 2-й и 3-й группами пациентов также не получено статистически значимых различий. Это подчеркивает важность проведения максимально быстрой реваскуляризации от момента развития болевого синдрома.

В нашем исследовании была определена сильная прямая корреляция между временем догоспитальной задержки и общим временем ишемии миокарда. При этом между временем «дверь–баллон» и общим временем ишемии миокарда корреляция была слабой. В нескольких проведенных ранее исследованиях поднимался вопрос о том, что общее время ишемии миокарда является лучшим предиктором летальности и развития основных кардиальных осложнений (MACE) по сравнению с временем «дверь–баллон» [12, 13]. При этом сокращение времени «дверь–баллон» ассоциируется со снижением летальности и событий MACE при небольшом времени догоспитальной задержки [6].

В ряде проведенных ранее исследований было отмечено, что использование фармакоинвазивной стратегии ассоциируется с уменьшением общего времени ишемии миокарда [14–16]. Это подтверждают полученные нами данные. Однако в этом вопросе имеются некоторые противоречия. Так, при расчете общего времени ишемии миокарда при использовании фармакоинвазивной стратегии в исследованиях принимается временной интервал от начала болевого синдрома до введения тромболитика [17]. При этом не берется в расчет, что для реканализации артерии при действии тромболитика необходимо определенное время. Нужно отметить, что в ряде рандомизированных исследований, оценивающих эффективность фармакоинвазивной стратегии по сравнению с первичными ЧКВ, общее время ишемии миокарда детально не анализировалось [18, 19]. При этом отсутствие статистически значимых различий в результатах исследований добавляет противоречий в вопрос реального сокращения общего времени ишемии миокарда при использовании фармакоинвазивной стратегии.

Нами было определено, что возраст и женский пол являются факторами, ассоциированными с увеличением общего времени ишемии миокарда. По данным исследования J. R. Finnegan и соавт. [20], большинство женщин считают ИМ типичной «мужской болезнью», что приво-

дит к недооценке персонального риска и, как следствие, позднему обращению за медицинской помощью. Кроме того, зачастую для женщин характерно наличие атипичной клинической симптоматики, что также усложняет своевременную диагностику и приводит к увеличению общего времени ишемии миокарда [21]. Ранее было отмечено, что с увеличением возраста у пациентов с ИМпСТ возрастает время задержки выполнения первичных ЧКВ [22]. В ряде случаев это объясняется сложностью своевременной установки диагноза из-за частой атипичности симптомов у пожилых больных [23].

Несмотря на очевидные преимущества сокращения общего времени ишемии миокарда, целевые рекомендации по достижению этого временного интервала четко не определены. Отчасти это обусловлено тем, что общее время ишемии миокарда во многом зависит от временной задержки, обусловленной поведением пациента при развитии болевого синдрома, и объективно повлиять на этот временной показатель очень сложно. Проведенные ранее мероприятия, направленные на информирование населения о правилах поведения при возникновении загрудинных болей, в целом были признаны бесполезными [22, 24]. Проекты, направленные на обучение пациентов, также были неэффективными в долгосрочной перспективе [24]. В настоящее время наиболее перспективным подходом считается проведение целевых профилактических мероприятий среди пациентов, имеющих высокий риск несвоевременного обращения за медицинской помощью [22].

Общепринято, что время общей ишемии миокарда в идеале не должно превышать 120 мин [6]. Однако в ряде исследований статистически значимое влияние на летальность определялось лишь при увеличении общего времени ишемии более 180 мин [8, 10]. В то же время, по данным Австралийского регистра, общее время ишемии миокарда более 240 мин ассоциировалось с развитием основных кардиальных осложнений (MACE) [11]. Все это обуславливает важность дальнейшего изучения влияния этого временного показателя на результаты лечения больных с ИМпСТ.

Необходимо отметить, что наша работа имеет ряд ограничений. Прежде всего они связаны с ретроспективным характером исследования и включением в анализ данных пациентов за продолжительный период времени. В связи с этим некоторые взаимосвязи могут носить случайный характер. Например, наложение трендов увеличения частоты использования трансрадиального доступа и ежегодного увеличения числа пожилых пациентов, вероятно, служит причиной увеличения частоты использования трансрадиального доступа у больных с большим общим временем ишемии миокарда. Кроме того, существует вероятность, что у пациентов с большей продолжительностью ишемии на догоспитальном этапе ТЛТ могла применяться реже, что обуславливает вероятность получения ложноположительных результатов относительно ее влияния на сокращение общего времени ишемии миокарда.

Заключение

Общее время ишемии миокарда более 180 мин ассоциируется с увеличением летальности и частоты развития основных кардиальных осложнений (MACE). Общее время ишемии миокарда более 360 мин ассоциируется с увеличением частоты развития феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow). Основными предикторами увеличения времени ишемии миокарда более 180 мин являются возраст, женский пол, наличие хронической болезни почек. Использование фармакоинвазивной стратегии ассоциируется с увеличением числа пациентов с общей длительностью ишемии миокарда менее 180 мин. Вклад времени догоспитальной задержки в общее время ишемии миокарда превышает вклад времени «дверь–баллон». Время догоспитальной задержки имеет сильную корреляцию с общим временем ишемии миокарда.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Zyryanov I.P., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A. et al. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in tyumen region inhabitants. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(6):42–6. [Russian: Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(6):42–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46
- Nallamothu BK, Normand S-LT, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Messenger JC et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *The Lancet*. 2015;385(9973):1114–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61932-2
- Foo CY, Bonsu KO, Nallamothu BK, Reid CM, Dhippayom T, Reidpath DD et al. Coronary intervention door-to-balloon time and outcomes in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2018;104(16):1362–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312517
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. *Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Up-*

- date: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
6. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total Ischemic Time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(6):599–604. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.02.012
 7. Khalid U, Jneid H, Denktas AE. The relationship between total ischemic time and mortality in patients with STEMI: every second counts. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(S2):S119–24. DOI: 10.21037/cdt.2017.05.10
 8. Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Kim YJ, Hur SH et al. Relationship between time to treatment and mortality among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention according to Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Journal of Cardiology*. 2017;69(1):377–82. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.002
 9. Kawecki D, Morawiec B, Gąsior M, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Gierlotka M. Annual Trends in Total Ischemic Time and One-Year Fatalities: The Paradox of STEMI Network Performance Assessment. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):78. DOI: 10.3390/jcm8010078
 10. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S et al. AS-015: Total Ischemic Time and Primary PCI: Optimal Time Period from Symptom-onset to Reperfusion Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(7):S7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.01.012
 11. Chandrasekhar J, Marley P, Allada C, McGill D, O'Connor S, Rahman M et al. Symptom-to-Balloon Time is a Strong Predictor of Adverse Events Following Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results From the Australian Capital Territory PCI Registry. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(1):41–8. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.05.114
 12. Solhpour A, Chang K-W, Arain SA, Balan P, Loghin C, McCarthy JJ et al. Ischemic time is a better predictor than door-to-balloon time for mortality and infarct size in ST-elevation myocardial infarction: Ischemic Time Is Better Than Door to Balloon Time. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(7):1194–200. DOI: 10.1002/ccd.26230
 13. Song F, Yu M, Yang J, Xu H, Zhao Y, Li W et al. Symptom-Onset-To-Balloon Time, ST-Segment Resolution and In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in China: From China Acute Myocardial Infarction Registry. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(9):1334–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.058
 14. Markov V.A., Vyshlov E.V., Sevastianova D.R., Fulyushkina V.Yu., Demyanov R.V., Maximov I.V. et al. Comparative efficacy of pharmacoinvasive strategy of myocardial reperfusion and primary angioplasty in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2013;53(10):10–5. [Russian: Марков В.А., Вышлов Е.В., Севастьянова Д.Р., Филюшкина В.Ю., Демьянов Р.В., Максимов И.В., и др. Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2013;53(10):10–5]
 15. Rashid MK, Guron N, Bernick J, Wells GA, Blondeau M, Chong A-Y et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(19):2014–20. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.004
 16. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Zyryanov I.P., Musikhina N.A., Sapozhnikov S.S., Takkand A.G. et al. Percutaneous Coronary intervention in Patients With Acute Myocardial infarction With ST-Segment Elevation After Prehospital Thrombolysis. *Kardiologiya*. 2016;56(2):5–10. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Мусихина Н.А., Сапожников С.С., Такканд А.Г. и др. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболизиса. *Кардиология*. 2016;56(2):5–10]
 17. Auffret V, Laurin C, Leurent G, Didier R, Filippi E, Hancot J-P et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients ≥ 70 Years of Age. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(1):1–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.09.044
 18. Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *European Heart Journal*. 2006;27(13):1530–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl088
 19. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *The Lancet*. 2002;360(9336):825–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09963-4
 20. Finnegan JR, Meischke H, Zapka JG, Leviton L, Meshack A, Benjamin-Garner R et al. Patient Delay in Seeking Care for Heart Attack Symptoms: Findings from Focus Groups Conducted in Five U.S. Regions. *Preventive Medicine*. 2000;31(3):205–13. DOI: 10.1006/pmed.2000.0702
 21. Lawesson SS, Isaksson R-M, Thylén I, Ericsson M, Ångerud K, Swahn E. Gender differences in symptom presentation of ST-elevation myocardial infarction – An observational multicenter survey study. *International Journal of Cardiology*. 2018;264:7–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.084
 22. Nielsen CG, Laut KG, Jensen LO, Ravkilde J, Terkelsen CJ, Kristensen SD. Patient delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: Time patterns and predictors for a prolonged delay. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(7):583–91. DOI: 10.1177/2048872616676570
 23. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K et al. Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group. *Chest*. 2004;126(2):461–9. DOI: 10.1378/chest.126.2.461
 24. Dracup K, McKinley S, Riegel B, Moser DK, Meischke H, Doering LV et al. A Randomized Clinical Trial to Reduce Patient Prehospital Delay to Treatment in Acute Coronary Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(6):524–32. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.852608

Гусакова А. М.¹, Насрашвили Г. Г.¹, Трубачева О. А.¹,
Саушкин В. В.¹, Горчакова М. Б.², Козлов Б. Н.¹, Суслова Т. Е.¹

¹ ФГБНУ НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия

МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ В ОЦЕНКЕ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ГРУДИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

<i>Цель</i>	Изучить особенности динамики маркеров ремоделирования кости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и нарушениями углеводного обмена (УО), и возможность их использования в оценке репаративной регенерации грудины на раннем и позднем послеоперационных этапах коронарного шунтирования (КШ).
<i>Материал и методы</i>	В исследование были включены 28 пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса после КШ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия (1-я группа) и отсутствия (2-я группа) нарушений УО. Содержание остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида (СКТП) коллагена I типа, дезоксиридинолина (ДПД) и костного изофермента щелочной фосфатазы (кЩФ) определяли методом иммуноферментного анализа при поступлении в стационар (Т1), на раннем (Т2) и отдаленном (Т3) послеоперационных этапах. На этапе Т3 после стернотомии проводили остеосцинтиграфию грудины с радиофармпрепаратом (РФП).
<i>Результаты</i>	В 1-й группе содержание ОК и СКТП было снижено по сравнению с таковыми в группе без УО ($p < 0,005$) на этапах Т1 и Т2. Результаты исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий в содержании кЩФ и ДПД на протяжении всего исследования. Динамика уровня ОК, СКТП, ДПД имела некоторые межгрупповые особенности: в 1-й группе увеличение содержания биомаркеров наблюдалось значительно позже – на этапе Т3 ($p < 0,005$), а в 2-й группе – на этапе Т2 после стернотомии. Результаты скинтиграфии выявили статистически значимые межгрупповые различия в показателях интенсивности накопления РФП тканями грудины.
<i>Заключение</i>	Выявленные межгрупповые особенности содержания изученных биомаркеров свидетельствуют о нарушении баланса между процессами формирования, резорбции костной ткани и замедленных процессах ремоделирования кости у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и нарушениями УО. Полученные результаты подтверждают важность комплексного изучения динамики маркеров метаболизма костной ткани и остеосцинтиграфии грудины для диагностики и оценки процессов репаративной регенерации грудины после стернотомии у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и нарушениями УО.
<i>Ключевые слова</i>	Сахарный диабет 2-го типа; стернотомия; биомаркеры ремоделирования кости; остеокальцин; остеосцинтиграфия
<i>Для цитирования</i>	Gusakova A. M., Nasrashvili G. G., Trubacheva O. A., Saushkin V. V., Gorchakova M. B., Kozlov B. N. et al. Bone Remodeling Markers in Assessing of Sternal Reparative Regeneration in Patients With Carbohydrate Metabolism Disorders After Coronary Bypass Surgery. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):47–53. [Russian: Гусакова А. М., Насрашвили Г. Г., Трубачева О. А., Саушкин В. В., Горчакова М. Б., Козлов Б. Н. и др. Маркеры ремоделирования кости в оценке репаративной регенерации грудины у пациентов с нарушениями углеводного обмена после коронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):47–53]
<i>Автор для переписки</i>	Гусакова Анна Михайловна. E-mail: mag_a@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся высоким риском развития сосудистых осложнений и смерти. В настоящее время одним из эффективных методов лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий и осложненными формами ИБС является коронарное шунтирование (КШ). По данным международных исследований, от 22 до 48% всех процедур реваскуляризации миокарда выполняется пациентам с такой

тяжелой сопутствующей патологией, как сахарный диабет (СД) 2-го типа [1]. В российских исследованиях среди пациентов, подвергшихся КШ, больные СД составляют 20–23% [2]. Н.А. Безденежных и соавт. [3] свидетельствуют, что результаты большинства наблюдений ассоциированы с худшим прогнозом у пациентов с СД 2-го типа в отдаленном послеоперационном периоде, подвергшихся любому виду реваскуляризации, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (УО). Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия вызывают целый

каскад патогенетических реакций и приводят к повреждению, дисфункции, развитию недостаточности различных органов и тканей [4, 5]. В настоящее время накоплены данные о связи СД с повышенным риском ломкости костей и развитием остеопоротических переломов [6, 7]. Кроме того, нарушения УО и СД относятся к наиболее клинически значимой сопутствующей патологии, которая отягощает заживление и приводит к осложнениям, ассоциированным с плохой консолидацией грудины после стернотомии. По данным V.A. Olbrecht и соавт. [8], расхождение грудины после срединной стернотомии встречается у 0,2–5% пациентов. Однако диастаз грудины, вызванный раневой инфекцией, является осложнением с летальностью от 10 до 40% [9]. Такие осложнения, как асептическая несостоятельность швов грудины, поверхностная раневая инфекция, медиастинит, остеомиелит грудины, незаращение и/или смещение костных краев грудины, существенно влияют на исходы лечения и увеличивают длительность пребывания больных в стационаре. Ретроспективный анализ операций бимаммарного КШ у больных ИБС показал, что у пациентов с СД частота развития инфекций глубоких послеоперационных ран грудины и длительность пребывания больных в стационаре были выше, чем у пациентов без СД [10]. Пациенты с СД подвержены большему риску развития диастаза и осложнений при повреждении грудины [8, 11]. Данные факты свидетельствуют о необходимости объективной оценки степени сращения грудины для своевременной профилактики и лечения возможных осложнений после кардиохирургических операций.

До сих пор нет единого объективного метода контроля за послеоперационным процессом регенерации грудины. Одним из способов диагностики нарушений ремоделирования кости является использование маркеров костного образования и резорбции.

В настоящее время исследования маркеров костного обмена проводятся для изучения механизмов развития остеопороза как осложнения СД 2-го типа, улучшения ранней диагностики, оценки эффективности терапии остеопороза и определения прогностической ценности в отношении риска переломов у пациентов с СД 2-го типа. Неоднородность и противоречивость результатов большинства исследований маркеров ремоделирования кости обусловлены неоднородностью группы пациентов с СД с точки зрения различий в метаболическом статусе, длительности заболевания, принимаемых лекарственных средствах, сопутствующей патологии и осложнениях, методов измерения маркеров. Сведения о влиянии СД 2-го типа на процессы репаративной регенерации грудины и послеоперационную динамику маркеров метаболизма кости у пациентов с ИБС после КШ отсутствуют.

Цель исследования

Изучить особенности динамики маркеров ремоделирования кости у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД

2-го типа и нарушениями УО, и возможность их использования в оценке репаративной регенерации грудины на раннем и позднем послеоперационных этапах КШ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 28 пациентов в возрасте $62,5 \pm 6,0$ года с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса. Все пациенты были госпитализированы в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии для прямой реваскуляризации миокарда с выделением левой внутренней грудной артерии. Хирургические операции выполняли в условиях искусственного кровообращения и антеградной фармакоолодовой кардиopleгии. С целью стабилизации рассеченных половин грудины использовали традиционную схему остеосинтеза грудины отдельными проволочными лигатурами. Все операции выполнялись под руководством одного оперирующего хирурга, двумя ассистентами, осуществлявшими доступ и ушивание грудной стенки по одной методике для минимизации индивидуальных особенностей работы хирурга, способных исказить результаты исследования.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от наличия или отсутствия метаболических нарушений пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 14 пациентов с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), во 2-ю группу – 14 пациентов без нарушений УО. Диагноз СД 2-го типа устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [8]: уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; через 2 ч после перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) – $\geq 11,1$ ммоль/л; гликированный гемоглобин $\geq 6,5\%$. Диагностическими критериями НТГ считали уровень глюкозы $< 7,0$ ммоль/л (венозная плазма) натощак; $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л – через 2 ч после ПТТГ [8].

Динамику биомаркеров костного метаболизма оценивали при поступлении больного в стационар, в раннем (через 2 нед) и отдаленном (через 6 мес) послеоперационных периодах. У всех пациентов в указанные сроки брали кровь, полученные образцы инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин и центрифугировали при скорости 3 000 об/мин в течение 15 мин при комнатной температуре. В указанные этапы исследования собирали порцию первой утренней мочи, которую центрифугировали и хранили при температуре -40°C . Сывороточный уровень остеокальцина (ОК) определяли с помощью тест-системы N-MID™ Osteocalcin ELISA, для количественного измерения костного изофермента щелочной фосфатазы (кЩФ) в сыворотке крови использовали набор Metra®VAR, определение C-концевого телопептида (СКТП) коллагена I типа выполнено с использованием

тест-системы Serum CrossLaps™ ELISA, содержание дезоксипиридинолина (ДПД) определяли в моче с помощью тест-системы Metra DPD EIA kit. Количественное определение выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные результаты оценки ДПД были скорректированы по концентрации креатинина, содержание которого определяли в моче с помощью ферментативного колориметрического кинетического теста Chronolab, основанного на реакции Яффе.

Для оценки состояния грудины в отдаленном послеоперационном периоде всем пациентам проводили контрольную госпитализацию и остеосцинтиграфию грудины. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали технефор, ^{99m}Tc в дозе 640–960 МБк. Запись сцинтиграфического изображения выполняли через 4 ч после инъекции РФП в планарном и томографическом режимах. Регистрацию изображений проводили в течение 25 мин на гамма-камере Forte и гибридном компьютерном томографе GE Discovery NM/CT570C. Обработка полученных сцинтиграмм осуществлялась при помощи пакетов прикладных программ JetStream Workspace Release 3.0 и Xeleris Workspace Release 3.1. Интенсивность накопления РФП измерялась количеством импульсов в зоне интереса. Лучевая нагрузка при радионуклидных исследованиях не превышала предельно допустимой дозы.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. В связи с малыми объемами выборок и отличием распределений в группах от нормального все количественные признаки описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для попарного сравнения использовали ранговый критерий Крускала–Уоллиса. Оценку статистической значимости различий выполняли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи признаков был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принят равным 0,05.

Результаты

На момент включения в исследование по основному заболеванию, видам хирургической коррекции, длительности операции и искусственного кровообращения, иной сопутствующей патологии группы были сопоставимы (табл. 1).

Сравнительный анализ показал, что в группе пациентов с нарушениями УО содержание маркера костного образования ОК до стернотомии (Т1) и через 2 нед после операции (Т2) было статистически значимо ниже, чем в группе без патологии (табл. 2).

Оценка динамики ОК в обеих группах показала незначительные изменения уровня ОК между этапами Т1 и Т2 с последующим увеличением в отдаленном послеоперационном

периоде ($p=0,0005$ и $p=0,016$ соответственно). Межгрупповые различия экспрессии ОК на этапе Т3 не выявлены. Изучение динамики ОК показало, что в 1-й группе только через 6 мес наблюдения (Т3) содержание ОК достигло аналогичного уровня ОК, измеренного через 2 нед после операции у пациентов 2-й группы.

Сравнительный анализ содержания биомаркера деградации коллагена I типа СКТП выявил статистически значимые межгрупповые различия. В 1-й группе содержание СКТП на этапах Т1 и Т2 было статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (см. табл. 2). При оценке изменений СКТП в обеих группах было установлено повышение уровня биомаркера к этапу Т2 ($p=0,005$). Через 6 мес после стернотомии во 2-й группе наблюдали снижение содержания СКТП до уровней, статистически значимо не отличающихся от исходных. В 1-й группе концентрация СКТП к этапу Т3 изменялась незначительно и оставалась выше исходной ($p=0,0005$). На этапе Т3 межгрупповых различий по содержанию СКТП выявлено не было.

В результате корреляционного анализа в обеих группах были установлены положительные ассоциации между содержанием СКТП и ОК (табл. 3).

Через 2 нед после стернотомии в обеих группах выявлено значительное увеличение содержания маркера формирования костной ткани кЩФ ($p=0,003$ и $p=0,0005$ соответственно). В отдаленном периоде содержание кЩФ не отличалось от такового на этапе Т2, но оставалось статистически зна-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=14)	p
Сахарный диабет 2-го типа	9 (64,3%)	0	0,0004
НТГ	5 (35,7%)	0	0,017
Ожирение	10 (71,4%)	7 (50,0%)	0,266
ХОБЛ	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0,653
БА	1 (7%)	0	0,353
Хронический гастрит/дуоденит	10 (71,4%)	10 (71,4%)	1,000
Язвенная болезнь желудка/ДПК	3 (21,4%)	5 (35,7%)	0,428
ЖКБ/хронический холецистит	7 (50%)	3 (21,4%)	0,128
МКБ/хронический пиелонефрит	6 (42,8%)	5 (35,7%)	0,724
Остеохондроз позвоночника	10 (71,4%)	7 (50%)	0,266
ХПН	1 (7%)	2 (14,3%)	0,577
Узловой зоб	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0,653
Возраст старше 70 лет	0	2 (14,3%)	0,165
Курение	12 (85,7%)	14 (100%)	0,165
Выделение ВГА	14 (100%)	14 (100%)	1,000
ФВ ЛЖ <50%	2 (14,3%)	2 (14,3%)	1,000
Длительность ИВЛ более 48 ч	1 (7%)	0	0,353

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; МКБ – мочекаменная болезнь; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ВГА – внутренняя грудная артерия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2. Динамика биохимических маркеров до стернотомии, в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Показатель	1-я группа (n=14)			P	2-я группа (n=14)			P	p между группами
	T1	T2	T3		T1	T2	T3		
ОК, нг/мл	8,38 [3,60; 12,91] [#]	4,75 [1,80; 11,83] ^{##}	19,12 [14,24; 25,22] ^{**,***}	$P_{T1-T3}=0,000$ $P_{T2-T3}=0,003$	14,47 [11,99; 20,04]	19,35 [11,04; 23,02]	24,36 [17,15; 28,03] ^{**,***}	$P_{T1-T3}=0,016$ $P_{T2-T3}=0,016$	$P_{T1}=0,008$ $P_{T2}=0,003$
кЩФ, МЕ/л	19,15 [17,41; 20,50]	31,47 [28,69; 41,01] [*]	28,06 [26,42; 39,36] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,003$ $P_{T1-T3}=0,005$	21,28 [19,54; 24,15]	34,48 [27,54; 40,11] [*]	29,24 [26,00; 36,27] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,000$ $P_{T1-T3}=0,000$	н/а
ДПА, нмоль/л	7,43 [6,37; 10,07]	10,76 [8,50; 16,06]	11,99 [9,53; 15,16] ^{**}	$P_{T1-T3}=0,003$	8,13 [6,07; 9,33]	11,98 [9,54; 18,16] [*]	9,51 [7,65; 13,54] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,016$ $P_{T1-T3}=0,016$	н/а
СКТП, нг/мл	0,367 [0,238; 0,415] [#]	0,631 [0,53; 0,931] ^{*,##}	0,683 [0,518; 0,779] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,000$ $P_{T1-T3}=0,000$	0,622 [0,346; 0,886]	1,096 [0,693; 1,239] [*]	0,605 [0,424; 1,093] ^{***}	$P_{T1-T2}=0,000$ $P_{T2-T3}=0,003$	$P_{T1}=0,009$ $P_{T2}=0,007$

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. T1 – исходные данные, T2 – через 2 нед, T3 – через 6 мес после операции. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между этапами наблюдения: * – между этапами T1 и T2; ** – между этапами T1 и T3; *** – между этапами T2 и T3. Межгрупповые статистически значимые ($p < 0,05$) различия: # – $p < 0,05$ на этапе T1; ## – на этапе T2; н/а – различия не достоверны. ОК – остеокальцин; кЩФ – костный изофермент щелочной фосфатазы; ДПА – дезоксиридинолин; СКТП – С-концевой телопептид.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между биомаркерами метаболизма кости

Показатель	СКТПТ			
	СКТПТ1	СКТПТ2	СКТПТ3	
ОКТЗ	1-я группа	R=0,68; p=0,008	R=0,56; p=0,037	R=0,67; p=0,009
	2-я группа	R=0,78; p=0,0009	R=0,79; p=0,0007	R=0,83; p=0,0003

ОК – остеокальцин; СКТП – С-концевой телопептид; T1 – исходные данные, T2 – через 2 нед, T3 – через 6 мес после операции.

чимо выше по сравнению с исходными показателями на этапе T1 ($p=0,0005$ в обеих группах). Результаты исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий по содержанию кЩФ на протяжении всего исследования. Во 2-й группе активность кЩФ на этапе T1 и T2 имела прямые корреляции с содержанием СКТП до стернотомии ($R=0,732$; $p=0,003$ и $R=0,67$; $p=0,009$ соответственно).

При сравнительном анализе маркера резорбции костной ткани ДПА статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено. В 1-й группе оценка динамики ДПА показала отсутствие статистически значимых изменений между этапами T1 и T2 и выявила увеличение уровня ДПА через 6 мес после стернотомии по сравнению с исходными концентрациями ($p=0,003$). Анализ динамики ДПА во 2-й группе показал значимое увеличение содержания биомаркера к этапу T2 ($p=0,016$). В отдаленном послеоперационном периоде содержание ДПА оставалось без существенных изменений. У пациентов 1-й группы были установлены прямые корреляции между содержанием ОК и ДПА на этапах T1 и T2.

Результаты остеосцинтиграфии грудины представлены на рис. 1.

Наблюдали повышенное накопление РФП в области рукоятки и нижней половины тела грудины (мечевидного отростка) у пациентов с метаболическими нарушениями по сравнению с пациентами 2-й группы ($p=0,021$ и $p=0,024$, соответственно). В области верхней половины тела грудины интенсивность накопления РФП у пациентов 1-й группы бы-

ла в среднем на 62% выше ($p=0,139$). В 1-й группе выявлены сильные позитивные ассоциации интенсивности накопления РФП в области рукоятки грудины с содержанием СКТП на этапе T1 (рис. 2А) и T3 (рис. 2Б).

Наблюдались прямые взаимосвязи между уровнем ОК на раннем послеоперационном этапе и интенсивностью накопления РФП в области рукоятки (рис. 2В) и мечевидного отростка грудины (рис. 2Г).

Дооперационный уровень кЩФ у пациентов 1-й группы продемонстрировал обратные взаимосвязи с интенсивно-

Рисунок 1. Результаты сцинтиграфического исследования грудины с технефором, ^{99m}Tc

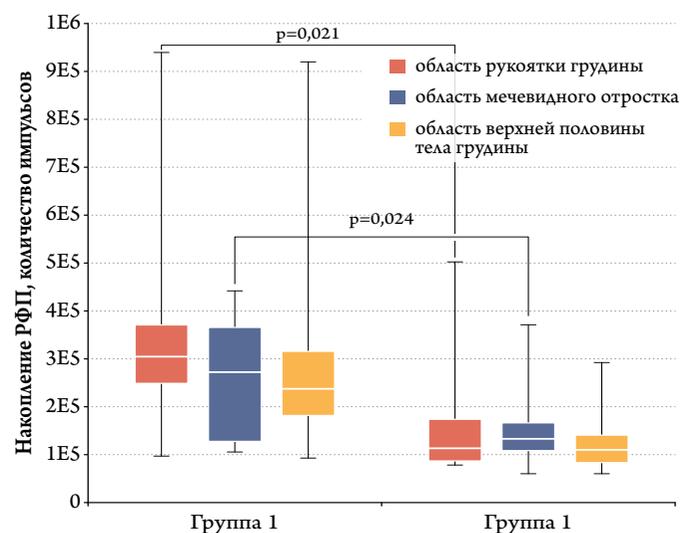
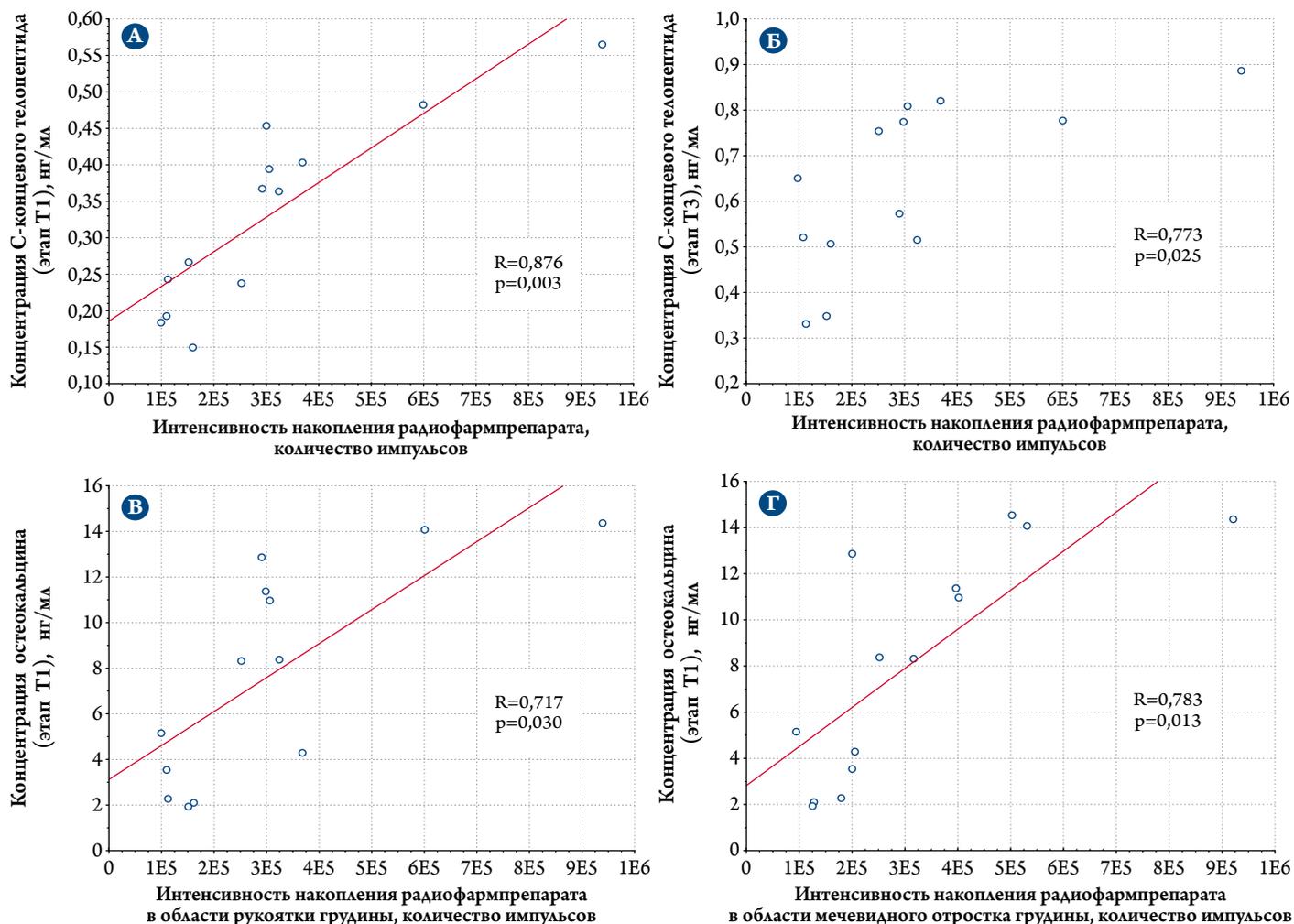


Рисунок 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей



А, Б – интенсивность накопления радиофармпрепарата в области рукоятки грудины с содержанием С-концевого телопептида на этапе Т1 (А) и на этапе Т3 (Б); В, Г – содержание остеокальцина на этапе Т1 с интенсивностью накопления радиофармпрепарата в области рукоятки (В) и мечевидного отростка грудины (Г).

стью накопления РФП в области мечевидного отростка грудины ($R = -0,683$; $p = 0,042$).

Наблюдались выраженные прямые взаимосвязи между уровнем ОК на раннем послеоперационном этапе и интенсивностью накопления РФП в области рукоятки ($R = 0,783$; $p = 0,0125$) и мечевидного отростка грудины ($R = 0,717$; $p = 0,030$). Дооперационный уровень кЩФ у пациентов 1-й группы продемонстрировал обратную взаимосвязь с интенсивностью накопления РФП в области мечевидного отростка грудины ($R = -0,683$; $p = 0,042$). У пациентов без нарушений УО подобных взаимосвязей не обнаружено.

Обсуждение

По результатам нашего исследования, в группе пациентов с СД и НТГ содержание ОК до стернотомии и на раннем госпитальном этапе было снижено по сравнению с таковым в группе без нарушений УО ($p < 0,005$). Полученные результаты согласуются с данными мета-анализа, проведенного К. Нугум и соавт. [7], в котором у пациентов с СД 1-го и 2-го

типов показано снижение уровней маркеров ОК и СКТП. Можно предположить, что установленный в нашем исследовании низкий уровень циркулирующего биомаркера ОК у пациентов основной группы свидетельствует о замедлении процессов формирования костной ткани.

Маркер СКТП, образующийся остеокластами в процессе резорбции кости, высвобождается в кровоток в виде небольших пептидных фрагментов со скоростью, пропорциональной активности резорбции кости [12]. Результаты исследований СКТП и его связи с СД весьма противоречивы. В ряде исследований сообщается о снижении уровня СКТП [7], в то же время С. Р. Sanches и соавт. [6] не выявили статистически значимых различий по содержанию СКТП у больных СД 2-го типа. Наши результаты показали существенные межгрупповые различия: в группе с СД и НТГ содержание СКТП было статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы до стернотомии и через 2 нед после КШ. Оценка динамики уровня СКТП также имела межгрупповые особенности. Сниженное содержание СКТП и замедленное вы-

свобождение его в кровоток у пациентов с СД и НТГ, вероятно, обусловлены отрицательным влиянием на остеобласты повышенных концентраций глюкозы, снижением продукции коллагена при недостаточном количестве инсулина, а также высоким уровнем циркулирующих конечных продуктов гликирования и гипергомоцистеинемией, которые увеличивают апоптоз остеоцитов.

Анализ динамики уровня кЩФ показал значительное увеличение активности формирования костной ткани через 2 нед после стернотомии в обеих группах ($p=0,003$ и $p=0,0005$ соответственно). Рост уровня кЩФ, отражающего метаболическое состояние остеобластов, свидетельствует об интенсивной дифференцировке клеток, отвечающих за формирование костной ткани. В ряде исследований [13] показано нормальное или даже повышенное содержание кЩФ у больных СД. Результаты нашего исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий по содержанию кЩФ на протяжении всего исследования, что согласуется с данными М. В. Greenblatt и соавт. [12]. Вероятно, это связано с разобщением обмена в костной ткани, при котором замедление резорбции и образования кости сопровождается интактной минерализацией [7]. Только в группе пациентов без нарушений УО были установлены прямые корреляции между уровнем кЩФ и содержанием СКТП, что может свидетельствовать о балансе взаимосвязанных между собой процессов формирования и резорбции костной ткани.

Согласно данным литературы, уровень ДПД характеризует функцию и активность остеокластов и наиболее точно отражает степень резорбции костной ткани. В нашем исследовании при сравнительном анализе динамики уровня ДПД в группе пациентов без нарушений УО было показано статистически значимое увеличение уровня ДПД на раннем послеоперационном этапе, в то же время в 1-й группе выявлено увеличение содержания ДПД только через 6 мес после стернотомии ($p=0,003$). Полученные данные свидетельствуют о замедленной активации резорбции кости.

Отсутствие в нашем исследовании статистически значимых межгрупповых различий по содержанию и динамике маркеров ДПД и кЩФ, вероятно, связано с недостаточной специфичностью маркеров в отношении процессов заживления и консолидации костной ткани грудины при таких хирургических вмешательствах, как стернотомия. Известно также, что ДПД подвергается метаболизму в почках и печени, что влияет на точность результата при сопутствующих заболеваниях этих органов и, кроме того, обладает значительной суточной вариабельностью [14].

В настоящее время для оценки степени консолидации костной ткани и диагностики возможных раневых осложнений используется метод радионуклидной визуализации костных тканей – остеосцинтиграфия, отражающая уровень кровоснабжения кости и интенсивность обменных процес-

сов в ней [15, 16]. Степень накопления РФП в костной ткани зависит от местного кровотока, но сильнее зависит от степени активности остеобластов и, следовательно, формирования костей. Остеосцинтиграфия позволяет оценить состояние костной ткани, адекватность репозиции, интенсивность кровообращения и остеорепаративных процессов в зоне повреждения, а также может быть полезна для выявления инфекционных осложнений в зоне повреждения.

Анализ результатов проведенной в отдаленном послеоперационном периоде скintiграфии грудины с РФП выявил статистически значимые межгрупповые различия по интенсивности накопления РФП тканями грудины. У пациентов с нарушениями УО было показано повышенное по сравнению со 2-й группой накопление РФП в области рукоятки, верхней и нижней половины тела грудины с разной степенью значимости. Полученные данные могут свидетельствовать о незавершенности консолидации грудины в отдаленном периоде, обусловленной замедлением процесса регенерации, а также более длительным течением асептического воспаления в зоне вмешательства у пациентов с нарушениями УО.

Таким образом, результаты свидетельствуют о нарушении баланса между процессами формирования, резорбции костной ткани и замедленных процессах ремоделирования кости у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и НТГ. Увеличение интенсивности накопления РФП в различных областях грудины у пациентов с ИБС и нарушениями УО обусловлено незавершенностью консолидации грудины в отдаленном периоде вследствие замедленного процесса ремоделирования. Полученные результаты подтверждают важность комплексного изучения динамики маркеров метаболизма костной ткани и остеосцинтиграфии грудины для диагностики и оценки процессов репаративной регенерации грудины после стернотомии у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и нарушениями УО.

Выводы

1. В группе пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, показано снижение уровня циркулирующих маркеров остеокальцина и С-концевого телопептида, что свидетельствует о нарушении баланса между процессами формирования, резорбции костной ткани и замедлении процессов ремоделирования кости.
2. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе статистически значимое увеличение уровня дезоксиридинолина показано через 6 мес после стернотомии по сравнению с таковым у пациентов без нарушений углеводного обмена, у которых максимальное содержание дезоксиридинолина в сыворотке крови

выявлено на раннем послеоперационном этапе. Полученные данные свидетельствуют о замедленной активации резорбции кости.

- У пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена выявлено статистически значимое увеличение интенсивности накопления радиофармпрепарата в различных областях грудины, обусловленное незавершенностью консолидации грудины в отдаленном периоде вследствие замедленного процесса ремоделирования.
- В группе пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, обнаружены сильные пози-

тивные ассоциации содержания маркеров остеокальцина и С-концевого телопептида в сыворотке крови с интенсивностью накопления радиофармпрепарата, доказывающие связь накопления радиофармпрепарата в костной ткани со степенью активности остеобластов и, следовательно, формирования костей.

Ограничения исследования

Небольшая численность выборки.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226. [Russian: Neumann F-J, Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Кардио-торакальных Хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской Ассоциации по Чрескожным Сердечно-сосудистым Вмешательствам (EAPCI). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
- Bokeria L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics*. 2016;7(3-4):5–71. [Russian: Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016;7(3-4):5–71]
- Bezdenzhnykh N.A., Sumin A.N., Barbarash O.L. Diabetes patient and myocardial revascularization from the evidence guided perspective: cardiologist opinion. Part 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(5):146–52. [Russian: Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 2. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):146–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-146-152
- 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.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. [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. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1–121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
- Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Khamedova M.Sh., Gusakova A.M., Suslova T.E. Abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism in population of female intellectual workers. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014;29(2):79–84. [Russian: Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Хамедова М.Ш., Гусакова А.М., Сулова Т.Е. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(2):79–84]
- Sanches CP, Vianna AGD, Barreto F de C. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(1):85. DOI: 10.1186/s13098-017-0278-1
- Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3):R137–57. DOI: 10.1530/EJE-16-0652
- Olbrecht VA, Barreiro CJ, Bonde PN, Williams JA, Baumgartner WA, Gott VL et al. Clinical Outcomes of Noninfectious Sternal Dehiscence After Median Sternotomy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(3):902–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.058
- Shih C-C, Shih C-M, Su Y-Y, Lin S-J. Potential risk of sternal wires. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(5):812–8. DOI: 10.1016/j.ejcts.2003.11.043
- Gatti G, Dell'Angela L, Maschietto L, Luzzati R, Sinagra G, Pappalardo A. The Impact of Diabetes on Early Outcomes after Routine Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(8):862–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.009
- Ziopoulos P, Currey JD. Changes in the Stiffness, Strength, and Toughness of Human Cortical Bone With Age. *Bone*. 1998;22(1):57–66. DOI: 10.1016/S8756-3282(97)00228-7
- Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(2):464–74. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259085
- Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – A systematic review. *Bone*. 2016;82:69–78. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.019
- Grebennikova T.A., Troshina V.V., Belaia Zh.E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):97–102. [Russian: Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белая Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):97–102]. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
- Mikosch P. Bone scintigraphy for the diagnosis of metabolic bone diseases. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2004;154(5–6):119–26. DOI: 10.1007/s10354-004-0053-4
- Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Gusakova A.M., Saushkin V.V. et al. Paraclinical methods of research of sternal bone consolidation after cold plasma and standard sternotomy. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;3:99. [Russian: Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Гусакова А.М., Саушкин В.В. и др. Параклинические методы исследования репаративной регенерации грудины после холодноплазменной и стандартной стернотомии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3:99]

Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Манукян М. А., Рипп Т. М., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Ситкова Е. С., Гусакова А. М., Баев А. Е.

Научно-исследовательский институт кардиологии,
«Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

РЕФРАКТЕРНАЯ И РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: РАЗЛИЧИЯ ОТВЕТА НА ДЕНЕРВАЦИЮ ПОЧЕК

<i>Цель</i>	Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности денервации почек у больных сахарным диабетом (СД) в сочетании с рефрактерной артериальной гипертензией – рфАГ (при использовании 5 классов антигипертензивных препаратов и более, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов) и неконтролируемой резистентной АГ – нкРАГ (применение от 3 до 4 препаратов).
<i>Материал и методы</i>	В интервенционное исследование с выполнением денервации почек включены 18 больных СД с рфАГ и 40 больных СД с нкРАГ, из которых через 6 мес закончили наблюдение 16 и 36 соответственно. Исходно пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Методы исследования включали измерение офисного артериального давления – АД (систолическое/диастолическое АД – САД/ДАД), амбулаторное мониторирование АД, оценку функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ), объем суточного диуреза, суточная экскреция альбумина, калия, натрия с мочой), определение суточной экскреции метанефринов, норметанефринов, уровней глюкозы и гликированного гемоглобина, альдостерона и активного ренина в плазме крови. Пациенты были проинструктированы о необходимости соблюдения режима антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении исследования.
<i>Результаты</i>	Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по уровню АД и основным клиническим данным, за исключением более высоких показателей вариабельности САД ночью ($p < 0,05$) у больных рфАГ. Через 6 мес после денервации почек в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение офисного и среднесуточного САД, а также «нагрузки» повышенным среднесуточным САД, однако по сравнению с группой нкРАГ в группе рфАГ степень снижения среднесуточного САД была почти в 4 раза выше ($-19,9$ и $-5,1$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,02$). Более того, у 81% больных группы рфАГ получен ответ на вмешательство (со степенью снижения среднесуточного САД ≥ 10 мм рт. ст.), тогда как число ответивших на вмешательство в группе нкРАГ было существенно меньше (42%; $p = 0,02$). Денервация почек у больных рфАГ сопровождалась значительным снижением пульсового АД и вариабельности САД ночью, а также увеличением объема суточного диуреза. Существенных изменений других результатов лабораторных тестов в обеих группах не отмечено.
<i>Заключение</i>	Больные СД с рфАГ могут быть лучшими кандидатами для процедуры денервации почек.
<i>Ключевые слова</i>	Рефрактерная артериальная гипертензия; резистентная артериальная гипертензия; сахарный диабет 2-го типа; ренальная денервация
<i>Для цитирования</i>	Falkovskaya A. Yu., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Manukyan M. A., Ripp T. M., Zyubanova I. V. et al. Refractory and Resistant Hypertension in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Different Response to Renal Denervation. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):54–61. [Russian: Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Манукян М. А., Рипп Т. М., Зюбанова И. В. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):54–61]
<i>Автор для переписки</i>	Фальковская Алла Юрьевна. E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, значительно увеличивающее сердечно-сосудистую смертность [1]. Частота АГ в российской популяции продолжает расти и к настоящему времени превышает 40% [2]. Особо неблагоприятен прогноз при резистентной АГ (РАГ) [3]. В качестве экстремального фенотипа неконтролируемой АГ в 2012 г. было предложено использовать термин «рефрактерная АГ», ранее считавшийся синонимом РАГ [4]. В соответствии с новой терминологией рефрактерная АГ характеризуется утратой антигипертензивной эффективности и невозможностью достижения контроля артериального давления (АД), несмотря на прием антигипертензивных препаратов 5 классов и более,

руемой АГ в 2012 г. было предложено использовать термин «рефрактерная АГ», ранее считавшийся синонимом РАГ [4]. В соответствии с новой терминологией рефрактерная АГ характеризуется утратой антигипертензивной эффективности и невозможностью достижения контроля артериального давления (АД), несмотря на прием антигипертензивных препаратов 5 классов и более,

включая длительно действующие тиазидные диуретики (ТД) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [4–6], что ассоциируется с еще более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [4–10]. Предполагается, что рефрактерная и неконтролируемая РАГ различаются по этиопатогенезу. Так, для неконтролируемой РАГ свойственен механизм, зависящий от объема и связанный с задержкой жидкости, тогда как рефрактерная АГ наиболее вероятно имеет нейрогенную этиологию и обусловлена избыточной симпатической гиперактивацией [5, 6, 8, 9]. Согласно проведенным исследованиям, нарушения углеводного обмена ассоциируются с повышением тонууса симпатической части вегетативной нервной системы, и больные с сочетанием сахарного диабета (СД) и АГ имеют максимальную степень симпатической активности [11], что объясняет частое сочетание СД с РАГ [3]. При этом неуклонный рост заболеваемости СД [12] не внушает оптимизма в отношении улучшения контроля АД в ближайшие десятилетия. Открытие роли почечных нервов в механизмах повышения АД расширило возможности антигипертензивного лечения, благодаря чему денервация почек стала перспективной терапевтической опцией. Вместе с тем следует признать, что почти у 30% больных эта процедура оказывается неэффективной [13–16], и вопрос о том, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от денервации почек, остается открытым.

В основу исследования положена гипотеза о том, что, если рефрактерная АГ в действительности имеет преимущественно нейрогенную этиологию, симпатическая денервация почек у больных данной категории должна сопровождаться большей степенью снижения АД, чем при неконтролируемой РАГ. Более того, в контексте тесной ассоциации рефрактерной АГ и СД с симпатической гиперактивацией пациенты с сочетанием этих заболеваний могут быть лучшими кандидатами для вмешательства.

Цель исследования

Сравнить антигипертензивную эффективность денервации почек у больных СД с рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ.

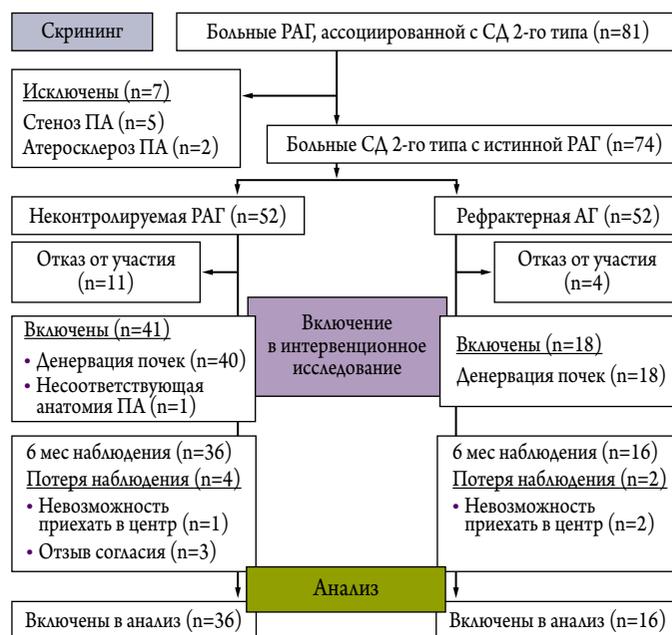
Материал и методы

В проспективное интервенционное исследование с выполнением денервации почек были включены 18 пациентов с рефрактерной АГ и 40 пациентов с неконтролируемой РАГ в сочетании с СД 2-го типа, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2010 г. по 2018 г. Критерием рефрактерной АГ считали документированное в течение 6-месячного периода наблюдения отсутствие контроля АД, несмотря на прием антигипертензивных препаратов 5 классов и бо-

лее, включая длительно действующие ТД и АМКР. К неконтролируемой РАГ относили отсутствие контроля АД на фоне приема 3–4 классов антигипертензивных препаратов, включая длительно действующие ТД. Из исследования исключали больных с псевдорезистентностью и вторичными формами АГ. Дополнительными критериями исключения служили диаметр почечной артерии менее 3 мм, уровень гликированного гемоглобина $HbA_{1c} > 10\%$, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м², беременность, перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), выраженный периферический атеросклероз, СД 1-го типа, тяжелые сопутствующие заболевания, прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, пероральных контрацептивов и др.). Приверженность к лечению оценивали по данным опроса.

Схема исследования представлена на рис. 1. Наблюдение завершили 16 пациентов с рефрактерной АГ и 36 пациентов с неконтролируемой РАГ. Исходно и через 6 мес наблюдения проводили общеклинические исследования, измерение офисного АД, амбулаторное мониторирование АД (АМАД) и лабораторные тесты. Пациенты были инструктированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования.

Рисунок 1. Схема исследования



n – число наблюдений; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПА – почечные артерии; АГ – артериальная гипертензия.

АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) на приеме у врача измеряли по стандартной методике, АМАД выполняли с помощью компьютерных систем АВРМ-04 и VpLab. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Уровень глюкозы в крови определяли ферментным (глюкозооксидазным) методом с применением стандартных наборов BIOCON, HbA_{1c} – ионнообменным способом с помощью наборов BIOCON. Концентрацию активного ренина плазмы измеряли наборами IBL International с помощью иммуоферментного анализа (ИФА); уровень альдостерона – наборами DBC. Для количественного определения суточной экскреции альбумина использовали иммунотурбодиметрический метод и полуавтоматический биохимический анализатор FP-900 со стандартными наборами RANDOX и ORGenTecDiagnostika. Содержание в суточной моче ионов калия и натрия измеряли количественным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab. Метанефрины и норметанефрины в суточной моче определяли методом ИФА, наборы IBL International. Для расчета рСКФ использовали формулу СКД-EPI.

Симпатическую денервацию почек выполняли тремя видами катетеров:

- 1) Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 – 9 пациентов с рефрактерной АГ и 18 пациентов с неконтролируемой РАГ; среднее число абляций составило 13±1,8 на одного пациента;
- 2) стандартной системой для электрофизиологических вмешательств (катетер MarginR SF с генератором АТАКР-II – 6 пациентов с рефрактерной АГ и 19 пациентов с неконтролируемой РАГ; 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевых электродов (50–60 °С);
- 3) катетерами Symplicity Spyrul – по 3 пациента в каждой группе.

Отсутствие принципиальных конструктивных особенностей и однотипность физического воздействия позволили рассчитывать на получение корректных результатов анализа. Выполненное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrial.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

Основным критерием оценки (первичной точкой) эффективности денервации почек считали снижение среднесуточного САД. В зависимости от степени снижения среднесуточного САД больные были ретроспективно разделены на 2 группы: ответившие (лица со снижением АД на 10 мм рт. ст. и более) и не ответившие (лица с меньшей степенью снижения) на вмешательство. Дополнительными критериями оценки (вторичными конечными точками) эффективности были снижения иных параметров АМАД и значений АД, измеренного на приеме у врача, изменение лабораторных показателей.

Контроль безопасности вмешательства проводили по данным лабораторных тестов, почечной доплерографии, магнитно-резонансной томографии почек и почечных артерий.

Исследование получило одобрение комитета по биоэтике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До включения в исследования все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения – $M \pm SD$ или в виде средней и 95% доверительного интервала для оценки величины эффекта вмешательства, а в отсутствие нормального распределения – в виде медианы с указанием межквартильного интервала (Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Анализ выполнен в зависимости от назначенного лечения (intention to treat). Дополнительный анализ для реконструкции данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили. Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (t-критерий, U-критерий Манна–Уитни) и парных выборках (t-критерий, W-критерий Вилкоксона). При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Результаты

Как следует из табл. 1, исходно больные рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ были сопоставимы по основным клинико-лабораторным данным и параметрам АМАД, за исключением более высоких значений вариабельности САД в ночное время в группе рефрактерной АГ. Закономерно, что больные рефрактерной АГ принимали большее число антигипертензивных препаратов, что было обусловлено не только более частым применением спиронолактона (хи-квадрат 22,3), но и бета-адреноблокаторов (хи-квадрат 6,1) (табл. 2). Состав сахароснижающей терапии в обеих группах был сопоставимым, статины принимали все пациенты. Через 6 мес после денервации почек в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение измеренного на приеме у врача и среднесуточного САД, а также «нагрузки» повышенным среднесуточным САД (рис. 2). Изменения офисного САД и «нагрузки» повышенным среднесуточным САД в исследуемых груп-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Рефрактерная АГ (n=18)	Неконтролируемая РАГ (n=40)	p
Клинические данные			
Возраст, годы	59,1±7,9	60,3±8,2	0,61
Женский пол	10 (55)	25 (63)	0,62
ИМТ, кг/м ²	35,6±6,8	34,7±6,4	0,61
Продолжительность АГ, годы	19,3±10	24,3±9,9	0,08
Продолжительность СД, годы	8,1±5,1	8,9±6,4	0,62
ХБП III стадии	4 (22,2)	11 (27,5)	0,67
Альбуминурия (30–300 мг/сут)	7 (39)	18 (45)	0,66
HbA _{1c} , %	7,2±1,1	7,1±1,4	0,92
Базальная гликемия, ммоль/л	8,4±2,2	8,5±2,6	0,96
ГЛЖ	18 (100)	36 (90)	0,32
ИБС	13 (72)	23 (58)	0,32
Параметры АД			
Офисное* САД, мм рт. ст.	170,8±22,1	169,7±16,2	0,84
Офисное* ДАД, мм рт. ст.	90±18,8	89,4±13,3	0,89
САД 24 ч, мм рт. ст.	160±18,1	155,3±14,2	0,29
ДАД 24 ч, мм рт. ст.	80,7±12,4	81,5±12,4	0,84
Офисная* ЧСС, уд/мин	69,3±9,5	70,2±10,6	0,77
ЧСС 24 ч, уд/мин	64,8±12,1	66,4±10,8	0,60
Нагрузка САД 24 ч, %	89,2±13,5	84,4±13,6	0,25
Нагрузка ДАД 24 ч, %	41±32,6	36,1±30,4	0,60
САД день, мм рт. ст.	164,1±19,8	158,4±15,1	0,24
ДАД день, мм рт. ст.	85,6±14,9	84,7±12,8	0,82
Нагрузка САД день, %	83,3±21,3	79,5±18	0,48
Нагрузка ДАД день, %	38,3±34,7	37±32,6	0,9
САД ночь, мм рт. ст.	152,3±17,6	149,6±16,2	0,57
ДАД ночь, мм рт. ст.	73,3±13,1	74,7±12,5	0,70
Нагрузка САД ночь, %	94,3±10,8	94,6±11,1	0,92
Нагрузка ДАД ночь, %	33,4±27,7	40±36,3	0,50
SD _{САД} 24 ч, мм рт. ст.	18,4±5	17,4±4,9	0,45
SD _{ДАД} 24 ч, мм рт. ст.	13,3±3,6	12±3,1	0,20
SD _{САД} день, мм рт. ст.	17,7±4,6	17,4±4,7	0,79
SD _{ДАД} день, мм рт. ст.	12,7±3,6	11,4±3,5	0,20
SD _{САД} ночь, мм рт. ст.	15,7±3,5	13,2±4,4	0,04
SD _{ДАД} ночь, мм рт. ст.	9,8±3,4	9,6±2,8	0,75
SD _{ЧСС} 24 ч, уд/мин	7,2±3,2	7±2,8	0,84
SD _{ЧСС} день, уд/мин	7,3±3,4	6,7±2,7	0,49
SD _{ЧСС} ночь, уд/мин	4,3±1,7	4,7±2,3	0,47
СИ САД, %	7,2±8,4	5,4±7,8	0,43

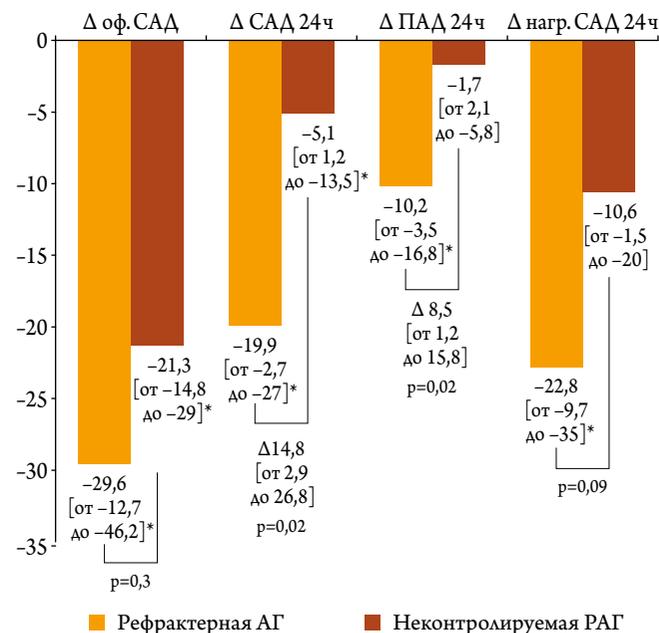
Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) или абсолютных и относительных частот – n (%). * – измеренное на приеме у врача. АГ – артериальная гипертензия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; 24 ч – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); СИ – суточный индекс.

Таблица 2. Характеристика сахароснижающей и антигипертензивной терапии

Показатель	Рефрактерная АГ (n=18)	Неконтролируемая РАГ (n=40)	p
Сахароснижающая терапия			
Инсулиноterapia + ПСС	8 (44)	11 (27,5)	0,39
Диетотерапия	2 (11)	5 (12,5)	0,88
Метформин	5 (28)	12 (30)	0,86
Комбинированная терапия ПСС	3 (17)	12 (30)	0,48
Антигипертензивная терапия			
Число антигипертензивных препаратов	5,5±0,5	3,9±0,8	<0,0001
Бета-адреноблокаторы	18 (100)	29 (73)	0,01
Ингибиторы АПФ/сартаны	17 (94)	38 (95)	0,93
Диуретики	18 (100)	40 (100)	–
Антагонисты кальция	17 (94)	29 (73)	0,08
Спиринолактон	18 (100)	5 (13)	0,0000
Другие	10 (56)	14 (35)	0,14
• Агонисты имидазолиновых рецепторов	6 (33%)	10 (25%)	0,51
• Альфа-адреноблокаторы	5 (27%)	4 (10%)	0,08

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). АГ – артериальная гипертензия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; ПСС – пероральные сахароснижающие средства; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Рисунок 2. Изменения измеренного на приеме у врача и среднесуточного АД через 6 мес после денервации почек



АГ – артериальная гипертензия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия; Δ – изменение; оф.САД – измеренное на приеме у врача систолическое артериальное давление, мм рт.ст.; САД 24ч – среднесуточное систолическое артериальное давление, мм рт.ст.; ПАД 24ч – среднесуточное пульсовое артериальное давление, мм рт.ст.; нагруз.САД 24ч – «нагрузка» повышенным среднесуточным систолическим артериальным давлением. * – p<0,05.

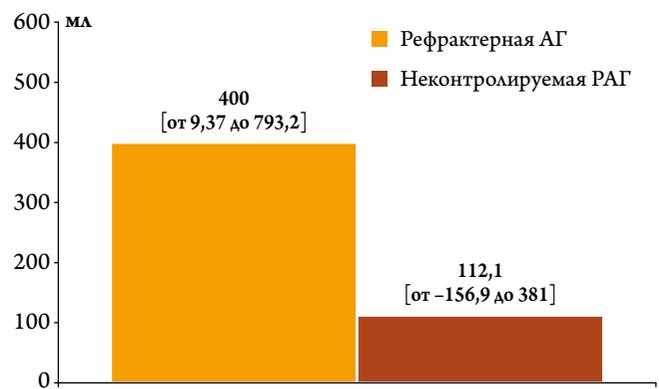
Таблица 3. Изменения параметров АМАД через 6 мес после денервации почек

Показатель	Рефрактерная АГ	Неконтролируемая РАГ	Разность	p
Параметры АМАД				
Δоф.САД, мм рт. ст.	29,6±15,7*	19,9±14,4*	9,7 (от -2,84 до 27,3)	0,30
Δоф.ДАД, мм рт. ст.	12,3±18,1*	5,1±13,8*	7,2 (от -4,11 до 16)	0,24
ΔСАД день, мм рт. ст.	20,8±21,1*	7,1±19,8*	13,5 (от 0,38 до 27,8)	0,03
ΔДАД день, мм рт. ст.	9,1±13,3	5,2±12,8	6,3 (от -4,1 до 16,6)	0,37
ΔПАД день, мм рт. ст.	10,0±10,2*	2,2±12,2	7,9 (от 0,2 до 15,6)	0,04
ΔСАД ночь, мм рт. ст.	19,4±17,3*	3,2±16	16,3 (от 5,17 до 27,4)	0,005
ΔДАД ночь, мм рт. ст.	7,6±12,4	2,5±10,1	5,1 (от -2,2 до 12,4)	0,16
ΔПАД ночь, мм рт. ст.	9,2±13,5*	1,5±10,7	7,8 (от 0,2 до 15,3)	0,04
ΔSD _{ДАД} 24 ч, мм рт. ст.	0,3±4,8	0,2±5,1	0,1 (от -3,3 до 3,5)	0,95
ΔSD _{ДАД} день, мм рт. ст.	-3,4±3,7	0,3±5,3	-0,2 (от -3,6 до 3,2)	0,91
ΔSD _{ДАД} ночь, мм рт. ст.	2,6±4,0	-0,3±5,6	3,7 (от 0,4 до 7,0)	0,03
ΔЧСС 24 ч, уА/мин	2,7±8,3	0,8±9,4	1,9 (от -4,3 до 8,2)	0,54
ΔЧСС день, уА/мин	2,8±8,9	0,4±10,7	2,4 (от -4,6 до 9,5)	0,48
ΔЧСС ночь, уА/мин	2,3±6,7	1,3±9	1 (от -4,8 до 6,7)	0,73
ΔСИ САД	0,78±12,9	1,5±9,1	-0,7 (от -7,2 до 5,9)	0,83

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) или среднего и 95% доверительного интервала. АМАД – амбулаторное мониторирование артериального давления; АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония; Δ – изменение; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое АД; оф. – офисные показатели; ЧСС – частота сердечных сокращений; 24 ч – среднесуточные показатели; SD – стандартное отклонение (вариабельность); СИ – суточный индекс. * – p<0,05.

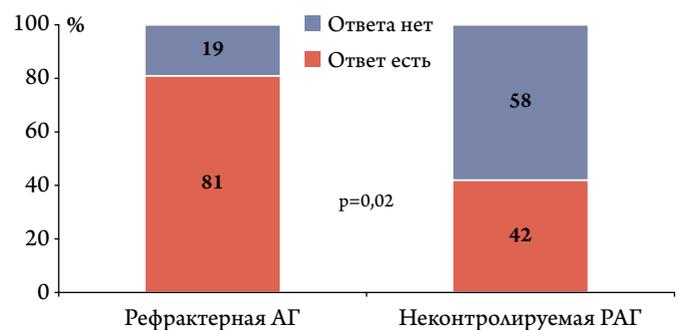
пах были сопоставимыми, однако степень снижения среднесуточного САД при рефрактерной АГ была почти в 4 раза выше, чем у пациентов группы неконтролируемой РАГ. Межгрупповые отличия изменений САД имели место как в дневной, так и в ночной периоды (табл. 3). Кроме того, у пациентов с рефрактерной АГ, в отличие от пациентов с неконтролируемой РАГ, отмечалось значимое снижение пульсового АД и вариабельности САД ночью, а также существенное увеличение объема суточного диуреза (рис. 3). Значимых изменений средних показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточных индексов АД в обеих группах выявлено не было.

Рисунок 3. Изменение суточного диуреза через 6 мес после денервации почек



АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония.

Рисунок 4. Частота ответов (%) через 6 мес после денервации почек



АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония.

На рис. 4 видно, что после процедуры в группе рефрактерной АГ большинство пациентов ответили на вмешательство, тогда как в группе РАГ число ответивших на вмешательство оказалось существенно меньше. Уровни катехоламинов, альбумина и электролитов в суточной моче, а также рСКФ и содержание в крови ренина и альдостерона в обеих группах статистически значимо не изменились (табл. 4). Число классов принимаемых антигипертензивных препаратов осталось прежним (5,0±0,7 у пациентов с рефрактерной АГ и 3,9±0,9 у пациентов с неконтролируемой РАГ).

Постпроцедурных осложнений, связанных с вмешательством, в нашем исследовании не было ни у одного больного. У 2 пациентов отмечено развитие гематом, обусловленных пункцией бедренной артерии, разрешившихся в раннем послеоперационном периоде без осложнений. Ухудшения почечного кровотока, а также визуальных изменений почечных артерий, после вмешательства не отмечено.

Таблица 4. Показатели лабораторных тестов исходно и через 6 мес после денервации почек

Показатель	Рефрактерная АГ		Неконтролируемая РАГ		p	
	до	после	до	после	p ₁	p ₂
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	21,7 [16,9; 110,5]	18,9 [9,7; 45,9]	33,5 [9,8; 63,25]	15,8 [10,5; 39,2]	0,50	0,2
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,1±22,7	78,4±19,6	71,9±20	67,8±17,9	0,97	0,43
Экскреция натрия, ммоль/сут	159±100	150,1±76,4	127,2±53,9	137,9±59,0	0,79	0,53
Экскреция калия, ммоль/сут	35,7±18,4	32,6±12,8	41,2±22,4	34,8±9,6	0,61	0,22
Экскреция метанефринов, мг/сут	125,8±67,8	183,2±103,1	128,9±72,7	131,4±100,4	0,12	0,92
Экскреция норметанефринов, мг/сут	297,8±254,7	363,5±240,9	201,2±119,1	246,5±140,6	0,50	0,21
Альдостерон сыворотки, пг/мл	202,9±51,6	214,2±98,3	220,8±92,4	228,3±99,8	0,75	0,79
Активный ренин плазмы, пг/мл	16,3 [10,2; 69,6]	36,8 [14,1; 68]	44,8 [16,9; 82,8]	54,9 [18,9; 87,3]	1,0	0,17

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) или медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. АГ – артериальная гипертония; РАГ – резистентная артериальная гипертония; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; p₁ – при сравнении с исходным показателем в группе рефрактерной АГ; p₂ – при сравнении с исходным показателем в группе неконтролируемой РАГ.

Обсуждение

Важным результатом нашей работы стало выявление более выраженного снижения среднесуточного САД после денервации почек у больных СД с рефрактерной АГ по сравнению с больными неконтролируемой РАГ, несмотря на сопоставимое изменение САД, измеренного на приеме у врача. Поскольку среднесуточное САД является более чувствительным предиктором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень САД, измеренного на приеме у врача [17, 18], данные различия имеют несомненную клиническую значимость.

Как известно, в соответствии с принципом Уайлдера, чем выше исходный уровень АД, тем очевиднее эффект вмешательства [19]. Однако в нашем исследовании пациенты обеих групп имели сопоставимый уровень АД, поэтому большая степень снижения АД у больных рефрактерной АГ не могла быть следствием различия исходных значений АД. Патологическим обоснованием более выраженного антигипертензивного эффекта денервации почек может быть более высокая симпатическая активность при рефрактерной АГ, чем при неконтролируемой РАГ. Мы не имели возможности измерить и сравнить симпатическую активность, но выявленная нами более высокая вариабельность САД в ночное время у больных рефрактерной АГ может косвенно свидетельствовать о более высоком тоне симпатической части вегетативной нервной системы. Так, ранее было установлено, что симпатическая гиперактивация наряду с факторами окружающей среды ассоциируется с повышением вариабельности АД [20, 21]. Поскольку внешние факторы и психосоциальные стрессы в меньшей степени влияют на вариабельность ночного АД, этот показатель может в большей степени отражать фактический уровень симпатической активности, чем дневные уровни АД. По данным исследования DENERHTN, именно повышенная вариабельность ночного САД была предиктором ответа на денервацию почек [22]. Документированное нами бо-

лее выраженное снижение вариабельности ночного САД и пульсового АД у больных рефрактерной АГ может подтверждать более выраженную реализацию симпатолитического и органопротективного эффектов денервации почек у больных рефрактерной АГ. Возможная причина отсутствия изменений вариабельности САД днем может быть достаточно тривиальной, поскольку снижение АД после денервации почек сопровождается улучшением общего состояния больных [23], что повышает их трудоспособность и физическую активность и может нивелировать эффект снижения симпатического влияния на дневную вариабельность АД.

Кроме того, у обследованных нами пациентов из группы рефрактерной АГ чаще наблюдалась более выраженная симпатико-адреналовая блокада, обусловленная более частым приемом бета-адреноблокаторов. Однако несмотря на это, уровни АД и ЧСС до вмешательства у больных обеих групп были сопоставимыми. Это может косвенно подтверждать исходно более высокую степень симпатической активности при рефрактерной АГ и недостаточность медикаментозной терапии для ее подавления.

Согласно нашим результатам, денервация почек сопровождалась значительным увеличением суточного диуреза у больных рефрактерной АГ на фоне прежней терапии диуретиками. Вполне вероятно, что это могло быть следствием снижения симпатической активности почек и восстановления прессорного диуреза – естественного механизма снижения АД. Межгрупповых различий по исходному уровню катехоламинов, а также их изменению после денервации почек в обеих группах не выявлено. Возможно, оценка катехоламинов в моче не всегда позволяет адекватно оценивать глобальную симпатическую активность. Одной из причин отсутствия изменения уровней ренина и альдостерона в нашем исследовании мог быть непродолжительный период наблюдения, поскольку в других работах снижение активности этих

гормонов наблюдалось не ранее чем через год после вмешательства [24].

Несмотря на обсуждаемую актуальность сравнения ответа на денервацию почек у больных рефрактерной АГ и неконтролируемой РАГ [5–7], нам не удалось найти аналогичных исследований, что не позволило сравнить наши данные с работами других исследователей.

Наше исследование было ограничено небольшим числом больных, оценкой приверженности к лечению по данным опроса, невозможностью измерения скорости поступления из почек в кровь метанефринов и норметанефринов, а также мышечной симпатической активности как показателей почечного и глобального симпатического тонуса. Вместе с тем данные вопросы могут стать предметом будущих исследований.

Заключение

Таким образом, согласно полученным нами данным, больные сахарным диабетом с рефрактерной артериальной гипертензией могут быть лучшими кандидатами

для денервации почек, что может служить ключом к оптимизации отбора больных на эту процедуру с ожидаемо большей пользой от вмешательства.

Благодарность

Авторы статьи выражают признательность научному сотруднику отделения рентгеновских и томографических методов диагностики к.м.н. Н. И. Рюминой, проводившей магнитно-резонансную томографию почек и почечных артерий, и старшему научному сотруднику отделения функциональной и лабораторной диагностики к.м.н. Т. Р. Рябовой, выполнявшей почечную доплерографию.

Источник финансирования

Гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. ЕРОСНА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):34–42. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОСНА-АН 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34–42]. DOI: 10.18087/cardio.2445
- Kasiakogias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Koumelis A, Leontsinis I et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*. 2018;32(7):487–93. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B et al. Refractory Hypertension: Definition, Prevalence, and Patient Characteristics. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(1):7–12. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- Aksenova A.V., Esaulova T.E., Sivakova O.A., Chazova I.E. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):11–3. [Russian: Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертензии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):11–13]. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13
- Kuzmin O.B., Buchneva N.V., Zhezha V.V., Serdyuk S.V. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64–71. [Russian: Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жезжа В.В., Сердюк С.В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64–71]. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n547
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapati P, Dudenbostel T, Aroca G et al. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Huggert RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Symplicity HTN-2 Investigators, Estel MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9756):1903–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9

14. Frolova E.V., Vachev A.N., Morkovskikh N.V., Korytsev V.K. Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation. *Kardiologiya*. 2019;59(4):21–5. [Russian: Фролова Е.В., Вачев А.Н., Морковских Н.В., Корытцев В.К. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации. *Кардиология*. 2019;59(4):21–5]. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10234
15. Agaeva R.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., Sagaydak O.V., Grigin V.A., Matchin Yu.G. et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):34–8. [Russian: Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Сагайдак О.В., Григин В.А., Матчин Ю.Г. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):34–8]. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000043
16. Savelyeva N.Yu., Zherzhova A.Yu., E. V Mikova, Gapon L.I., Kolunin G.V., Krinochkin D.V. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):65–9. [Russian: Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В., Гапон Л.И., Колунин Г.В., Криночкин Д.В. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией: трехлетний опыт наблюдения. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):65–9]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596
17. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13 844 patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. 2014;32(12):2332–40. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000355
18. 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
19. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *European Heart Journal*. 2015;36(9):576–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu467
20. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24 Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62–72. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62–72]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
21. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000;35(7 Suppl 4):S15–9. DOI: 10.1097/00005344-200000004-00003
22. Gosse P, Cremer A, Pereira H, Bobrie G, Chatellier G, Chamontin B et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension*. 2017;69(3):494–500. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08448
23. Kindermann I, Wedegärtner SM, Mahfoud F, Weil J, Brilakis N, Ukena J et al. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients: 12-month outcomes in the Global SYMPLICITY Registry. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(9):833–9. DOI: 10.1111/jch.13007
24. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423–32. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):423–32]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432

Карев Е. А.¹, Малев Э. Г.^{1,2}, Вербило С. Л.¹, Прокудина М. Н.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Международный центр сердца», Санкт-Петербург, Россия

Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии

<i>Цель</i>	Определить диагностические возможности расширенного протокола стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с комплексной оценкой клинических и эхокардиографических показателей в дифференциальной диагностике одышки.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 243 пациента (123 женщины, 120 мужчин), направленных на стресс-ЭхоКГ в амбулаторном порядке в течение одного календарного месяца. У 80 пациентов с жалобами на одышку проводился расширенный протокол стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле с оценкой E/e', скорости трикуспидальной регургитации, указанием клинических особенностей одышки и возможной ее природы.
<i>Результаты</i>	У 17,5% из 80 пациентов одышка имела ишемическую природу, у 13,8% зарегистрированы критерии повышения конечного диастолического давления в левом желудочке, 17,5% пациентов имели клинические признаки бронхолегочной патологии, 5,0% – умеренную и тяжелую митральную регургитацию, 20% – признаки хронотропной недостаточности при нагрузке, в том числе на фоне приема бета-адреноблокаторов, у 15,0% пациентов отмечена гипертензивная реакция на физическую нагрузку, у 50% из них сочетавшаяся с признаками хронотропной недостаточности; у 1,3% отмечены проявления гипервентиляционного синдрома. Помимо диагностики преходящей ишемии дополнительная информация о природе одышки была получена у 72,5% пациентов. У 10,0% пациентов по результатам теста не выявлено объективных причин одышки.
<i>Заключение</i>	У большинства пациентов с одышкой неишемической природы расширенный протокол стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой позволяет получить информацию о природе одышки. Для данной категории пациентов расширение протокола стресс-ЭхоКГ не увеличивает длительность исследования и является экономически выгодным для диагностики хронической сердечной недостаточности и других причин одышки.
<i>Ключевые слова</i>	Стресс-эхокардиография; сердечная недостаточность; одышка
<i>Для цитирования</i>	Karev E. A., Malev E. G., Verbilo S. L., Prokudina M. N. Shortness of Breath on Exertion: Diagnostic Possibilities of Stress Echocardiography. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):62–68. [Russian: Карев Е. А., Малев Э. Г., Вербило С. Л., Прокудина М. Н. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):62–68]
<i>Автор для переписки</i>	Карев Егор Андреевич. E-mail: karevea@mail.ru

Введение

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой широко используется в клинической практике, и ее главная задача, несомненно, состоит в выявлении преходящей ишемии миокарда и стратификации риска у больных с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС). В то же время многообразие кардиологической патологии диктует необходимость применения стресс-ЭхоКГ у пациентов без ИБС и стенокардии напряжения. Так, одним из частых оснований для направления пациента на стресс-ЭхоКГ служит жалоба на одышку, которую предъявляют почти 25% пациентов на амбулаторном приеме кардиолога [1] и почти 9,9% пациентов на приеме врача общей практики [2].

Само понятие одышки является сложным и многогранным. Согласно определению Американского торакального общества, одышка – это субъективное восприятие дыхательного дискомфорта, которое включает разнообразные по характеру и интенсивности ощущения и может сопровождаться или не сопровождаться объективными нарушениями дыхания [3]. О сложностях трактовки жалоб и возможном диссонансе между объективными и субъективными данными говорил известный российский врач первой половины XX века Д. Д. Плетнев: «Дать точное определение понятию «одышка» затруднительно. Затруднительно, потому что здесь одновременно смешаны двоякого рода явления: объективные и субъективные. В одних случаях больной жалуется

на одышку, между тем как врач не находит никаких симптомов ее, за исключением жалоб пациента, и обратно. Могут быть налицо объективные симптомы одышки (учащение или урежение и углубление дыхания, цианоз), в то время как больной не жалуется на одышку». В некоторых случаях подробный расспрос пациента в отношении особенностей одышки дает ключ к пониманию ее происхождения [4]. Использование специального «языка» одышки («затруднение вдоха/выдоха», «задыхалось», «частое дыхание», «удушье», «нехватка дыхания», «тяжелое дыхание», «поверхностное дыхание») позволяет опытному врачу предположить кластер заболевания, ее вызвавшего, и определить алгоритм диагностики и лечения [5]. Тем не менее для определения причины одышки нередко требуется проведение множества дорогостоящих, а порой и небезопасных исследований.

Известно, что у пациентов с одышкой прогноз хуже, чем у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке [6], однако частота выявления признаков преходящей ишемии миокарда составляет лишь около 10% [7]. У пациентов с одышкой неишемической природы стресс-ЭхоКГ дает возможность уточнить гемодинамику различных клапанных пороков сердца и кардиомиопатий, а также оценить диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и показатели систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при нагрузке [8]. Безусловно, диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ основывается на клинических, лабораторных данных (определение уровня натрийуретических пептидов – BNP, NT-proBNP), а также на показателях эхокардиографии в покое [9], к которым относятся гипертрофия ЛЖ, расширение левого предсердия и маркеры повышения конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ – E/e' , то есть соотношение скорости пика E трансмитрального кровотока в режиме импульсно-волнового доплера и миокардиальных скоростей (скоростей движения миокарда) на медиальной и латеральной частях фиброзного кольца митрального клапана, получаемых в режиме тканевой доплерографии. У пациентов с одышкой, не имеющих критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, и E/e' от 8 до 13 целесообразно выполнение так называемого диастолического стресс-теста с оценкой этих показателей при нагрузке. Клинически значимый прирост E/e' или E/e' septal косвенно свидетельствует о гемодинамически значимом повышении КДД ЛЖ при нагрузке и служит критерием положительного диастолического стресс-теста [10]. Дополнительную ценную информацию при таком виде теста имеют прирост скорости трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с и регистрация V-линий в легких при нагрузке.

У пациентов без выявленной ишемии миокарда и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ причинами одышки могут быть

пороки клапанов сердца, динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ, гипертензивная реакция на нагрузку (ГРН) и хронотропная недостаточность (ХН).

Среди экстракардиальных причин на первом месте стоит патология бронхолегочной системы, которую также можно предположить во время стресс-ЭхоКГ при оценке характера одышки (инспираторная, экспираторная, смешанная), неинвазивной пульсоксиметрии и регистрации патологического прироста скорости трикуспидальной регургитации. Эти признаки могут оказаться достаточно полезными при определении методов дальнейшего диагностического поиска.

Наконец, если по результатам комбинированного теста и сумме дополнительных клинических данных не удастся выявить органическую причину для одышки, можно предполагать состояние детренированности пациента или неврологическую причину одышки. Следует понимать, что у одного пациента может быть одновременно несколько причин одышки, однако во время стресс-ЭхоКГ стоит задача попытаться выделить ведущую причину одышки.

Цель исследования

Определить диагностические возможности расширенного протокола стресс-ЭхоКГ с комплексной оценкой клинических и эхокардиографических показателей в дифференциальной диагностике одышки.

Материал и методы

В исследование включены 243 пациента (123 женщины, 120 мужчин) с верифицированной ранее ИБС или с подозрением на нее.

Критериями включения были наличие показаний к выполнению стресс-ЭхоКГ согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Эхокардиографии (ЕАЕ) 2008 г., физическая возможность выполнения пациентом нагрузки на тредмиле. Критериями исключения были наличие медицинских противопоказаний к выполнению нагрузочной пробы (некорректируемая артериальная гипертензия, нелеченные жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, выпот в перикарде.

Группа пациентов с жалобами на одышку при физической нагрузке составила треть (33%) от общей выборки.

Длительность исследования. Набор пациентов и анализ жалоб во время стресс-эхокардиографии проведен в течение 24 рабочих дней (в период с 18.10.18 по 22.11.18). У 80 пациентов с жалобами на одышку стандартная стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле дополнялась указанием ее особенностей и диастолическим стресс-тестом для оценки изменений вну-

трисердечной и системной гемодинамики при нагрузке и определения природы одышки.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Тест проводили на тредмиле T2100 по стандартному ступенчатому протоколу Брюса. Измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) осуществляли методом Короткова на левой руке на каждой ступени нагрузки в интервале от 1 мин 30 с до 2 мин от начала каждой ступени, а также на 2-й минуте восстановительного периода. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали при помощи программы для стресс-тестирования CardioSoft.

До и после нагрузки выполняли запись стандартных эхокардиографических позиций на аппарате GE Vivid7 Dim датчиком 10S (1–3,5 МГц), а также запись трансмитрального кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии, скоростей на септальной и латеральной частях кольца в режиме тканевой доплерографии, скорости трикуспидальной регургитации в режиме постоянно-вол-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты, включенные в исследование (n=243)	Пациенты с одышкой (n=80)
Возраст, годы	59,0 [51,0; 66,0]	65,0 [58,0; 70,5]
ИБС в анамнезе	88 (36,2)	38 (47,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	59 (24,3)	26 (32,5)
ЧКВ в анамнезе	55 (22,6)	20 (25)
АКШ в анамнезе	11 (4,5)	5 (6,25)
Без артериальной гипертензии в анамнезе	65 (26,7)	6 (7,5)
Гипертоническая болезнь без указания на ПОМ и АКС	8 (3,3)	1 (1,25)
Гипертоническая болезнь с указанием на ПОМ	80 (32,9)	28 (35)
Гипертоническая болезнь с указанием на АКС	90 (37,0)	45 (56,3)
Сахарный диабет 2-го типа	26 (10,7)	14 (17,5)
ХСН II ФК	11 (4,5)	8 (10,0)
ХСН III ФК	12 (4,9)	10 (12,5)
Бронхолегочная патология	11 (4,5)	8 (10,0)
Стресс-ЭхоКГ на фоне терапии		
тиазидными диуретиками	34 (14,0)	19 (23,8)
петлевыми диуретиками	13 (5,3)	9 (11,3)
бета-адреноблокаторами	111 (45,7)	52 (65,0)
верапамил	1 (0,4)	1 (1,25)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа больных (%). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АКС – ассоциированные клинические состояния; ПОМ – поражение органов-мишеней; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография.

новой доплерографии. Суммарное время на запись всех изображений, включая доплерографические, после прекращения нагрузки составляло 1–1,5 мин.

Среди клинических паттернов регистрировали следующие данные: характер одышки (инспираторная/экспираторная); продуктивный кашель при нагрузке; гипервентиляционный синдром, определяемый как ощущение неполного вдоха, неудовлетворенность вдохом в отсутствие объективных признаков дыхательной недостаточности и снижения толерантности к нагрузке [11, 12].

Из показателей нагрузочной пробы оценивали:

1. Адекватность прироста частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время теста. В качестве критерия ХН были приняты следующие критерии: неспособность пациента достичь 85% от максимальной ЧСС для данного возраста, максимальная ЧСС = $(220 - \text{возраст})$ уд/мин [13]; неспособность пациента преодолеть барьер в 80% от резерва ЧСС, рассчитанной по формуле:

$$\frac{(\text{достигнутая ЧСС} - \text{ЧСС в покое})}{(\text{максимальная ЧСС} - \text{ЧСС в покое})} [14].$$

2. Тип реакции АД на нагрузку. В качестве критериев ГРН были приняты: систолическое АД ≥ 190 мм рт. ст. у женщин, ≥ 210 мм рт. ст. у мужчин [15] или ≥ 180 мм рт. ст. со второй ступени нагрузки вне зависимости от пола [16].

При эхокардиографическом сканировании в покое до начала нагрузки оценивали наличие и степень митральной и трикуспидальной регургитации согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии по оценке клапанных регургитаций [17], скорость трикуспидальной регургитации и показатели диастолической функции ЛЖ. Показатель E/e' рассчитан у отдельных пациентов при исследовании в покое, у других при попадании значения E/e' в так называемую серую зону (от 8 до 13) проводили дополнительный расчет показателя при нагрузке.

В качестве критериев повышенного КДД ЛЖ в покое приняты следующие значения: повышение E/e' ≥ 13 , E/e' септальн ≥ 15 , E/e' латеральн ≥ 12 [10]. В качестве критериев повышенного КДД ЛЖ при нагрузке приняты следующие значения: E/e' > 14 , E/e' септальн > 15 [8].

Оценку трикуспидальной регургитации и ее градиента проводили в покое и при нагрузке из апикального доступа со смещением датчика в сторону правых камер сердца. Патологической считали скорость регургитации в покое $> 2,8$ м/с и/или СДЛА > 40 мм рт. ст. При нагрузке патологическим считали прирост СДЛА ≥ 60 мм рт. ст. СДЛА рассчитано как сумма градиента трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии, оцененного при визуализации нижней полой вены из субкостального доступа [8].

Суммарная продолжительность исследования при дополнении методики диастолическим стресс-тестом существенно не увеличилась.

Перед исследованием пациенты подписывали информированное согласие на проведение стресс-ЭхоКГ; данные тестов анализировались в ретроспективном формате.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0. Проверку признаков на нормальность распределения осуществляли по Шапиро–Уилку. Непрерывные числовые данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], качественные и категориальные признаки – в виде долей. Различия между группами по количественным признакам оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, категориальные и качественные признаки – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Линеиную взаимосвязь количественных и качественных переменных оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена $p < 0,05$.

Результаты

При анализе структуры жалоб выявлено, что причинами для остановки теста послужили у 80 (32,9%) пациентов одышка, у 7 (2,9%) – болевой синдром и/или дискомфорт в грудной клетке, у 8 (3,3%) – головокружение, у 42 (17,3%) – общая усталость или усталость нижних конечностей. Одышка коррелировала с возрастом пациентов ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$). Полученные данные представлены на рис. 1.

Только по эхокардиографическим критериям положительными были 27 (11,1%) тестов, 11 (4,5%) были положительными по электро- и эхокардиографическим критериям.

Субмаксимальная ЧСС была достигнута у 172 пациентов из 243. Толерантность к физической нагрузке (ТФН) в исследуемой выборке составила 8,5 [6,0; 10,8] METs, длительность нагрузки 436,0 [273,0; 574,0] с. Оба показателя отрицательно коррелировали с возрастом пациентов ($r_s = -0,6$ и $r_s = -0,62$ соответственно; $p < 0,05$). Наличие одышки отрицательно коррелировало с ТФН ($r_s = -0,45$; $p < 0,05$).

Клиническая характеристика 80 пациентов (49 женщин, 31 мужчина) с одышкой при стресс-ЭхоКГ указана в табл. 1. Субмаксимальная ЧСС была достигнута у 55 (68,8%) пациентов из 80. Достоверной корреляции

между приемом бета-адреноблокаторов и достижением субмаксимальной ЧСС не было в группе пациентов с одышкой ($r_s = -0,18$; $p > 0,05$), но была в общей выборке ($r_s = -0,34$; $p < 0,05$). ТФН составила 5,5 [4,6; 8,5] METs, длительность нагрузки 252,0 [180,0; 421,0] с. Причинами для остановки теста помимо достижения субмаксимальной ЧСС и одышки были у 6 (7,5%) пациентов болевой синдром и/или дискомфорт в грудной клетке, у 5 (6,25%) пациентов – головокружение, у 29 (36,3%) – общая усталость или усталость нижних конечностей.

Из 80 пациентов с одышкой у 14 (17,5%) получен положительный результат стресс-ЭхоКГ по эхокардиографическим критериям, 5 из них также имели электрокардиографические критерии положительного теста (рис. 2).

Частота положительного теста у пациентов с одышкой не отличалась от частоты положительного теста в общей выборке (хи-квадрат 0,15; $p = 0,69$) и у пациентов без одышки (хи-квадрат 0,31; $p = 0,58$). По результатам доплерографической оценки трансмитрального кровотока, диастолических скоростей септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевого доплера и скорости трикуспидальной регургитации в покое и при нагрузке у 11 (13,8%) пациентов из 80 были получены критерии повышенного КДД ЛЖ в покое и/или при нагрузке, что дало возможность установить ХСН как причину одышки. Показатели E/e' в покое и при нагрузке и СДЛА в покое увеличивались с возрастом ($r_s = 0,43$, $r_s = 0,82$ и $r_s = 0,42$ соответственно; $p < 0,05$). Более высокие значения E/e' в покое имелись у пациентов с указанием в анамнезе на ИБС ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$) и перенесенный

Рисунок 1. Причины прекращения теста

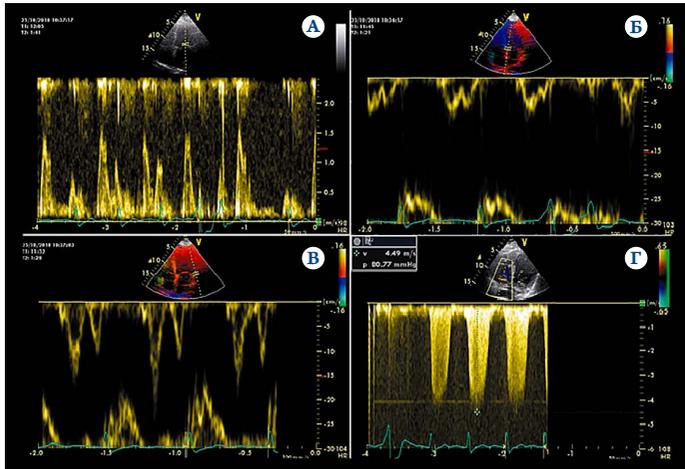


Рисунок 2. Предположительная причина одышки по результатам расширенной стресс-эхокардиографии (n=80)



КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление левого желудочка; ГРН – гипертензивная реакция на нагрузку.

Рисунок 3. Эхокардиограммы пациентки 65 лет с ишемической болезнью сердца, жалобами на одышку



А – пики E и A трансмитрального кровотока при нагрузке в режиме импульсно-волнового доплера; Б, В – диастолические скорости септальной (Б) и латеральной (В) частей митрального фиброзного кольца при нагрузке в режиме тканевого доплера; Г – скорость трикуспидальной регургитации при нагрузке в режиме постоянно-волнового доплера.

инфаркт миокарда ($r_s=0,5$, $p<0,05$). Значения E/e' в покое и при нагрузке отрицательно коррелировали с ТФН ($r_s=0,43$ и $r_s=0,67$ соответственно; $p<0,05$) и E/e' в покое – положительно с уровнем СДЛА в покое ($r_s=0,33$; $p<0,05$).

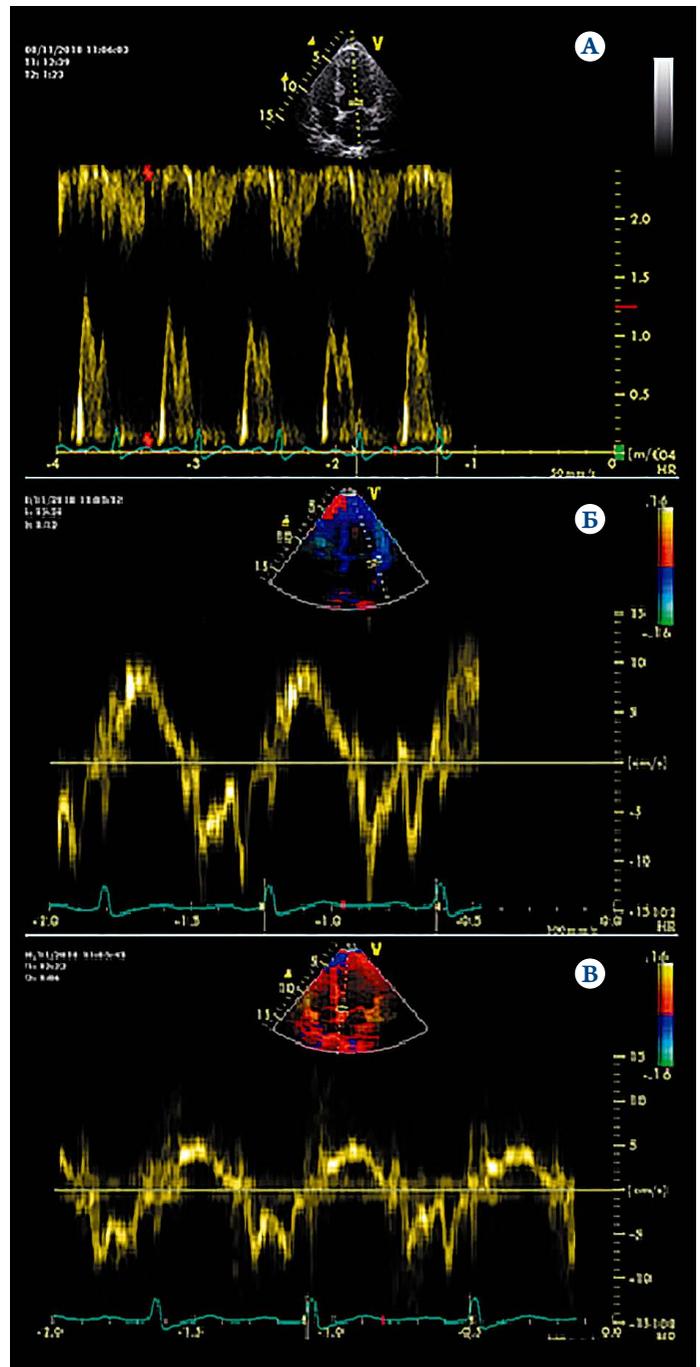
На рис.3 представлены результаты ЭхоКГ пациентки 65 лет с подтвержденной ИБС, жалобами на одышку при сохраненной ФВ ЛЖ, отрицательным ишемическим и положительным диастолическим стресс-тестами. Прирост среднего значения E/e' до 15,5 отражает повышение КДД ЛЖ и давления в малом круге кровообращения с повышением скорости трикуспидальной регургитации при нагрузке в режиме постоянно-волнового доплера до 4,49 м/с.

На рис.4 изображены графики трансмитрального тока в режиме импульсно-волнового доплера и диастолические скорости септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца в режиме тканевого доплера, полученные при стресс-ЭхоКГ у пациентки 59 лет с ИБС, одышкой, процедурами реваскуляризации в анамнезе, снижением рассчитанной по методу Симпсона ФВ ЛЖ до 45% и отрицательными результатами обоих тестов. E/e' 11,8 свидетельствует об отсутствии признаков повышения КДД ЛЖ при нагрузке.

Среди остальных пациентов с одышкой у 14 (17,5%) имелись клинические признаки бронхолегочной патологии в виде экспираторной одышки, продуктивного кашля во время и после нагрузки и/или патологический прирост скорости трикуспидальной регургитации при нагрузке в отсутствие ухудшения диастолической функции ЛЖ.

У 4 (5,0%) пациентов при эхокардиографии в режиме цветного доплеровского картирования выявлена митральная регургитация II или III степени (в покое и/или динамическая).

Рисунок 4. Эхокардиограмма пациентки 59 лет с ишемической болезнью сердца, одышкой, процедурами реваскуляризации в анамнезе.



А – пики E и A трансмитрального кровотока при нагрузке импульсно-волнового доплера; Б, В – диастолические скорости септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца при нагрузке в режиме тканевого доплера.

У 16 (20,0%) пациентов имелись признаки ХН во время нагрузки, у 13 из них – на фоне приема бета-адреноблокаторов. В то же время одышку отмечали не все пациенты, имеющие критерии ХН, но наличие последней достоверно коррелировало с одышкой в общей выборке ($r_s=0,48$; $p<0,05$). Помимо одышки пациенты в общей выборке, имеющие критерии ХН, чаще отмечали чувство

усталости во время теста ($r_s=0,54$; $p<0,05$) и чаще получали бета-адреноблокаторы ($r_s=0,33$; $p<0,05$).

Еще у 12 (15,0%) пациентов отмечалась ГРН, которая была расценена как основная причина одышки, причем у 7,5% из них ГРН сочеталась с признаками ХН, которая у 3 пациентов могла быть ассоциирована с приемом бета-адреноблокаторов. ГРН имела отрицательную корреляцию с ТФН ($r_s=-0,37$; $p<0,05$). У одного пациента в качестве причины ГРН был указан гипервентиляционный синдром, возникший во время теста в сочетании с объективно высокой ТФН (16,5 METs).

Таким образом, лишь у 8 (10,0%) из 80 пациентов по результатам теста не было выявлено перечисленных распространенных причин одышки (см. рис. 2).

Обсуждение

Согласно данным нашего исследования 67,1% выборки пациентов, направленных на стресс-ЭхоКГ по поводу левого синдрома в грудной клетке, нарушений ритма сердца или в рамках профилактического осмотра, стандартного заключения оказывается достаточно для определения показаний к выполнению инвазивной коронарографии и решения вопроса о реваскуляризации миокарда [18]. Однако у 32,9% пациентов, которые обратились к кардиологу с жалобой на одышку, результат стандартной стресс-ЭхоКГ с оценкой нарушений регионарной сократимости миокарда не дает ответа на вопрос о природе одышки. Несмотря на высокую претестовую вероятность выявления ИБС у пациентов с одышкой [19], по нашим данным, сравнительно небольшое число этих пациентов (17,5%) имеют положительный результат ишемического теста, что согласуется с данными E. Argulian и соавт. [7], а частота выявления положительных тестов у пациентов с одышкой и без нее достоверно не различалась.

Очевидно, что при применении стандартного протокола стресс-ЭхоКГ у пациентов, участвовавших в исследовании, можно было сделать вывод, что у 17,5% одышка имеет ишемическую природу и обуславливает необходимость либо реваскуляризации миокарда, либо подбора антиишемической терапии, тогда как у остальных 82,5% пациентов причина одышки неизвестна. В результате применения расширенного протокола стресс-ЭхоКГ дополнительно у 72,5% пациентов мы смогли предположить причины одышки и предоставить лечащему врачу информацию о возможном дальнейшем алгоритме диагностики и лечения. Таким образом, расширенная стресс-ЭхоКГ позволила получить ценную диагностическую информацию у 90,0% пациентов с одышкой.

У отдельных пациентов с отрицательными результатами ишемического и диастолического стресс-тестов и не имевших других объективных причин одышки проведение расширенного протокола стресс-ЭхоКГ позволило сделать вы-

вод о более вероятной экстракардиальной причине одышки и возможной детренированности пациента. Следует отметить, что методика расширенной стресс-ЭхоКГ, включающая доплеровский анализ, уже заняла свое место в рекомендациях Американского общества эхокардиографии от 2020 г. [20]. Данные о применении диастолического стресс-теста и расширенного протокола стресс-ЭхоКГ в российской литературе скудны, оригинальные исследования не проводились. Особый интерес представляет обзор О.Н. Джигоевой и соавт. [21], в котором рассмотрены возможности диастолического стресс-теста в стратификации риска у пациентов перед некардиохирургическими вмешательствами.

Ограничением нашего исследования является то, что не были использованы альтернативные методы объективизации при различных паттернах одышки и результатах диастолической стресс-ЭхоКГ. Так, при планировании более крупного исследования по данной теме представляется целесообразным выполнять анализ крови на маркеры ХСН (NT-proBNP), сопоставлять данные стресс-ЭхоКГ с результатами кардиореспираторного тестирования и оценкой функции внешнего дыхания. Кроме того, не только научный интерес, но и практическое значение может иметь изучение роли расширенного протокола стресс-ЭхоКГ в оценке динамики симптомов и объективных показателей на фоне терапии заболеваний сердца и бронхолегочной системы.

Помимо заявленной клинической пользы следует отметить, что данный протокол стресс-ЭхоКГ может быть экономически выгодным. Методика не требует дополнительных финансовых вложений; режимы, которые необходимы для диастолического стресс-теста, есть в любом современном ультразвуковом аппарате. В то же время методика позволяет делать выводы не только на основании данных ЭхоКГ в покое и на фоне нагрузки, но и на основании клинической трактовки жалоб пациента во время теста. Среди альтернативных методов диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в рекомендациях по диагностике и лечению ХСН значится лабораторное исследование уровней BNP и NT-proBNP. Кроме того, подобная диагностическая возможность есть при проведении кардиореспираторного стресс-теста, однако эта методика является более дорогостоящей и требует дополнительного оборудования для газового анализа.

Таким образом, в нашей работе показана возможность использования протокола стресс-ЭхоКГ, расширенного клинической оценкой паттернов одышки и эхокардиографической оценкой показателей диастолической функции ЛЖ, в дифференциальной диагностике одышки.

Выводы

1. При направлении пациента на стресс-эхокардиографию одышка является более частым поводом для выполне-

ния исследования, чем типичная стенокардия напряжения. При этом лишь у 17,5% пациентов одышка имеет ишемическую природу.

2. Часто встречающимися причинами неишемической одышки служат хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, гипертензивная реакция на нагрузку, хронотропная недостаточность и бронхолегочная патология.
3. Среди пациентов с одышкой неишемической природы расширенный протокол стресс-эхокардиографии

с оценкой E/e' , dPTR, указанием клинических особенностей одышки и возможного ее происхождения у большинства позволяет предоставить лечащему врачу ценную клиническую информацию в отношении дальнейшего диагностического и лечебного алгоритма у данного пациента.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The Differential Diagnosis of Dyspnea. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2016;113(9):834–45. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0834
2. Charles J, Britt H, Ng A. Management of cardiovascular conditions in Australian general practice. *Australian Family Physician*. 2005;34(6):410–1. PMID: 15931397
3. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(4):435–52. DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST
4. Vertkin A.L., Topolyanskiy A.V., Knorring G.Yu., Abdullaeva A.U. Shortness of breath on outpatient visit. *Russian Medical Journal*. 2017;25(4):290–5. [Russian: Верткин А.Л., Тополянский А.В., Кнорринг Г.Ю., Абдуллаева А.У. Одышка у пациента на амбулаторном приеме. *Русский Медицинский Журнал*. 2017;25(4):290–5]
5. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, Macrae KD, Murphy K, Guz A. The Language of Breathlessness: Use of Verbal Descriptors by Patients with Cardiopulmonary Disease. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;144(4):826–32. DOI: 10.1164/ajrccm/144.4.826
6. Bergeron S, Ommen SR, Bailey KR, Oh JK, McCully RB, Pellikka PA. Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):2242–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.033
7. Argulian E, Halpern DG, Agarwal V, Agarwal SK, Chaudhry FA. Predictors of Ischemia in Patients Referred for Evaluation of Exertional Dyspnea: A Stress Echocardiography Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(1):72–6. DOI: 10.1016/j.echo.2012.09.012
8. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1191–229. DOI: 10.1093/ehjci/jew190
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
11. Lewis RA, Howell JB. Definition of the hyperventilation syndrome. *Bulletin European De Physiopathologie Respiratoire*. 1986;22(2):201–5. PMID: 3708188
12. Pfortmueller CA, Pauchard-Neuwerth SE, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK, Lindner G. Primary Hyperventilation in the Emergency Department: A First Overview. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129562. DOI: 10.1371/journal.pone.0129562
13. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired Chronotropic Response to Exercise Stress Testing as a Predictor of Mortality. *JAMA*. 1999;281(6):524–9. DOI: 10.1001/jama.281.6.524
14. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):423–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.060
15. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is There a Relationship between Exercise Systolic Blood Pressure Response and Left Ventricular Mass? The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(3):203–10. DOI: 10.7326/0003-4819-116-3-203
16. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S. Exercise Blood Pressure and Future Cardiovascular Death in Asymptomatic Individuals. *Circulation*. 2010;121(19):2109–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895292
17. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303–71. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.007
18. Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2017;15(1):7. DOI: 10.1186/s12947-017-0099-2
19. 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
20. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(1):1–41.e8. DOI: 10.1016/j.echo.2019.07.001
21. Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Diastolic stress test in the preoperative non-cardiac surgery examination. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):35–9. [Russian: Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Возможности диастолического стресс-теста при обследовании пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):35–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3986

Арутюнов Г. П.¹, Колесникова Е. А.¹, Ильина К. В.^{1,2},
Рылова А. К.¹, Арутюнов А. Г.¹, Щербакова Н. В.¹, Кулагина Н. П.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №4», Москва, Россия

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА ТРЕНИРОВОК ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

<i>Цель</i>	Изучение влияния различных видов тренировок дыхательной мускулатуры (ТДМ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функциональных классов (ФК) и сохраненной мышечной массой диафрагмы более 70%.
<i>Материал и методы</i>	В исследовании 53 больных (28 мужчин и 25 женщин) ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью с ХСН II-III ФК по NYHA в возрасте от 50 до 75 лет с сохраненной мышечной массой диафрагмы более 70% были рандомизированы для занятий одним из 4-х вариантов ТДМ: статические нагрузки, динамические нагрузки, их сочетание, дыхание без создаваемого сопротивления – контрольная группа. Пиковое потребление кислорода ($VO_{2\text{ peak}}$), максимальное инспираторное давление (MIP) оценивали исходно и через 6 месяцев.
<i>Результаты</i>	Во всех исследуемых группах отмечалось улучшение показателей физической выносливости, статистически значимое по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). При попарном сравнении группы достоверно отличались между собой ($p < 0,01$). Наибольшее улучшение продемонстрировали пациенты из группы динамических и сочетанных тренировок. При этом результаты в группе сочетанных тренировок были значимо выше, чем в группе только динамических нагрузок. Наибольшая статистически значимая ($p < 0,01$) положительная динамика силы мышц вдоха отмечалась в группах с динамическими и смешанными тренировками, причем лучшие результаты получены у пациентов группы сочетанных тренировок.
<i>Заключение</i>	При сохранении более чем 70% мышечной ткани диафрагмы (по данным MIP более 60 см вод. ст.) наиболее эффективно сочетание статических и динамических ТДМ у больных ХСН II-III ФК.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; ФК ХСН; диафрагма; максимальное инспираторное давление; тренировки дыхательной мускулатуры
<i>Для цитирования</i>	Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Ilyina K. V., Rylova A. K., Arutyunov A. G., Scherbakova N. V. et al. Selection of the optimal respiratory muscle training mode in patients with class II-III chronic heart failure. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(2):69–75. [Russian: Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А, Ильина К.В., Рылова А.К., Арутюнов А.Г., Щербакова Н.В. и др. Выбор оптимального режима тренировок дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):69–75]
<i>Автор для переписки</i>	Ильина Ксения Владимировна. E-mail doc.ksenia@gmail.com

Введение

Тренировки дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) доказали свою эффективность и вошли в национальные и европейские рекомендации по физической реабилитации больных ХСН [1–5].

В проспективном исследовании Souza H с соавт. [6] показано, что тренировки дыхательных мышц приводят к увеличению максимальной толщины диафрагмальной мышцы при ее сокращении и улучшению функции внешнего дыхания.

В недавно выполненном нами исследовании [7] анализ данных аутопсии диафрагмы и прижизненных параметров функциональных проб показал, что величина максимального инспираторного давления (MIP) – показатель, косвенно отражающий функциональное состояние дыхательных мышц,

в том числе и диафрагмальной мышцы [8–10], имеет прямую тесную корреляционную связь с величиной мышечной ткани и обратную с величиной жировой и соединительной ткани в диафрагме. В процессе работы было установлено, что наличие 70% сохраненной мышечной массы диафрагмы соответствовало MIP, равному 60 см вод. ст. Наиболее значимо MIP снижается у пациентов с ХСН III функционального класса (ФК), оставаясь низким у пациентов с ХСН IV ФК [7].

Таким образом, чем больше сохранено мышечной ткани в диафрагме, тем больше вклад этой мышцы в полноценное внешнее дыхание и возможность увеличить объем вдоха пропорционально приросту объема физической нагрузки.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных видов тренировок дыхательной мускула-

туры у пациентов с ХСН II–III ФК и сохранной мышечной массой диафрагмы более 70% (по данным МIP более 60 см вод. ст.).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГКБ №4 г. Москвы, одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова.

Критерии включения в исследование: пациенты с ХСН II–III ФК по NYHA в стабильном состоянии, имеющие сохранную мышечную массу диафрагмы более 70% (по данным МIP более 60 см вод. ст.), возраст старше 50 лет, но не более 75 лет, подписанное пациентом информированное согласие. Диагноз ХСН установлен на основании результатов исследования уровня NT-proBNP в крови (не менее 125 пг/мл) [11].

Критерии не включения: наличие клинически значимой сопутствующей патологии, тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности, острого инфекционного заболевания, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, онкологического заболевания, анемии, клапанных пороков сердца, патологии диафрагмальной мышцы, часто рецидивирующего клинически значимого гидроторакса, пневмоторакса, обтурационного ателектаза, туберкулеза легких, интерстициальных заболеваний легких, напряженного асцита, алкоголизма, наркомании, курения, психиатрических

заболеваний. Не включались в исследование пациенты с нестабильной стенокардией, пациенты в раннем постинфарктном периоде, лица, длительно находившиеся на искусственной вентиляции легких, а также больные с индексом массы тела (ИМТ) менее 20 или более 32 кг/м².

Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 53 пациента (28 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 50 до 75 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью с ХСН II–III ФК. ХСН II ФК диагностирована у 31 пациента, III ФК – у 22 пациентов. Медианная продолжительность ХСН составила 2 года (межквартильный размах – 2). Медиана ИМТ была равна 25 кг/м² (межквартильный размах – 2). Постоянная форма фибрилляции предсердий была у 15 пациентов, 7 пациентам установлен электрокардиостимулятор. Инфаркт миокарда перенесли 26 пациентов, коронарное шунтирование 8 пациентов.

Пациенты получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 52 пациента в дозе, превышающей 50% от максимальной, β-адреноблокаторы в дозе, превышающей 50% от максимальной дозы – 53, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 31, мочегонные препараты – 23, дигоксин – 5, варфарин – 5, новые пероральные антикоагулянты – 10 па-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Контрольная группа	Статические тренировки	Динамические тренировки	Смешанные тренировки	Значимость различий между группами*	
Количество наблюдений	11	14	14	14	–	
Доля женщин, %	36,4	42,9	50,0	57,1	0,747	
Возраст, лет	Среднее	64,1	66,3	66,4	68,0	0,819
	Медиана	67,0	67,5	67,0	68,0	
	Минимум	50,0	54,0	58,0	55,0	
	Максимум	75,0	75,0	75,0	75,0	
	Стандартное отклонение	10,7	7,3	4,9	5,6	
Доля пациентов с III ФК, %	36	29	43	57	0,474	
MIP, см. вод. столба	Среднее	66,1	68,4	67,2	66,9	0,683
	Медиана	65,0	70,0	66,0	67,5	
	Минимум	60,0	60,0	60,0	60,0	
	Максимум	73,0	74,0	74,0	72,0	
	Стандартное отклонение	4,9	4,6	4,6	4,7	
VO _{2peak} мл/кг/мин	Среднее	12,0	12,8	12,2	12,5	0,454
	Медиана	11,6	13,1	11,7	12,7	
	Минимум	10,2	10,5	10,5	10,4	
	Максимум	14,7	14,6	14,3	14,2	
	Стандартное отклонение	1,5	1,4	1,5	1,4	

* – сравнение количественных показателей (сила вдоха, уровень потребления кислорода, возраст) проводилось с использованием критерия Краскела–Уоллиса, сравнение номинальных показателей (пол, ФК NYHA) – с использованием критерия χ². MIP – максимальное инспираторное давление, VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода.

циентов, ацетилсалициловую кислоту – 22, гиполипидемическую терапию – 53, гипотензивную терапию в адекватных дозах.

Пациенты были рандомизированы методом случайных чисел для занятий одним из 4-х вариантов тренировок дыхательной мускулатуры: статические нагрузки, динамические нагрузки, сочетание статических и динамических нагрузок, дыхание без создаваемого сопротивления – контрольная группа.

Исходно группы достоверно не отличались по уровню пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) и МПР (табл. 1).

Сравнительные показатели групп пациентов, принимавших участие в исследовании, на момент его начала представлены в таблице 1.

Длительность наблюдения составила 6 мес. Контроль за выполнением тренировок осуществлялся ежемесячно во время телефонных контактов с пациентами.

Всем пациентам исходно и спустя 6 мес. проводились следующие исследования: эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson, холтеровское мониторирование для исключения злокачественных аритмий, спирометрия.

Силу дыхательных мышц измеряли по величине МПР с помощью электронного датчика давления прибора micro RPM (Cardinal Health).

Для оценки VO_{2peak} и других параметров физической выносливости проводили кардиопульмональный тест на эргоспирометрической системе CARDIOVIT CS-200 Ergo Spiro в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества по модифицированному протоколу Bruse со ступенчатым возрастанием нагрузки [12] исходно и спустя 6 мес. тренировок. Критерием окончания теста служило появление таких симптомов как усталость и/или одышка выраженностью ≥ 17 баллов по шкале Борга («очень тяжело») [13].

Для тренировок дыхательных мышц использовался дыхательный тренажер, позволяющий создавать дополнительное сопротивление на вдохе Threshold IMT® [14–16]. Тренировки проводились по разработанным нами методикам [5].

Протокол проведения динамической нагрузки

Установив зажим на нос, поместив тренажер в рот и плотно обхватив его губами, пациент совершает непрерывный вдох в течение 2–4 сек, затем спокойный выдох в течение 4–6 сек. Маневр повторяется через 1–2 мин спокойного дыхания, что необходимо для профилактики гипервентиляции.

Исходное сопротивление воздушной струе тренажера устанавливается на уровне 9 см вод. ст. Интенсивность нагрузки увеличивается пациентом на 2 см вод. ст. каждую третью-пятую тренировку с учетом субъективного состояния. Продолжительность тренировки – 15–20 мин. Частота тренировок – 3–5 в неделю.

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3²
Снижает количество госпитализаций³
Улучшает функцию миокарда⁴

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Эспиро

²Pitt Bet. Eur. J Heart Fail/2006;8:295-301.

³Zannadetal., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

⁴Udelson.JP., Circ. Heart Fail. 2010;3:347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Таблица 2. Сравнительные показатели групп пациентов по результатам различных вариантов тренировок дыхательной мускулатуры через 6 мес.

	Показатель	Контрольная группа	Статические тренировки	Динамические тренировки	Смешанные тренировки	Значимость различий между группами
ΔMP см. вод. столба	Среднее	1,5	5,3	12,9	23,6	0,000
	Медиана	2,0	5,0	13,0	23,5	
	Минимум	0,0	2,0	9,0	13,0	
	Максимум	2,0	12,0	19,0	36,0	
	Стандартное отклонение	0,7	2,7	2,4	6,2	
ΔVO _{2 peak} мл/кг/мин	Среднее	0,2	0,9	1,8	3,5	0,000
	Медиана	0,2	0,8	1,8	3,4	
	Минимум	0,0	0,5	1,4	2,1	
	Максимум	0,4	1,4	2,4	4,9	
	Стандартное отклонение	0,1	0,3	0,3	0,8	

Протокол проведения статической нагрузки

Стартовое сопротивление воздушной струе тренажера устанавливается на уровне 9 см вод. ст., после чего пациент, плотно обхватив тренажер губами, делает вдох, удерживая сопротивление на тренажере в течение 3–5 сек. Далее пациент спокойно дышит в течение 1–3 мин. Продолжительность тренировки – 15–20 мин. Частота тренировок – 3–5 в неделю.

Протокол сочетанных нагрузок

Пациент попеременно выполняет статическую и динамическую нагрузки: 1 цикл динамической нагрузки, 1–2 мин отдыха для профилактики гипервентиляции, 1 цикл статической нагрузки, 1–2 мин отдыха с последующим повторением последовательности нагрузок. Продолжительность тренировки – 15–20 мин. Частота тренировок – 3–5 в неделю. Эффективность тренировок оценивалась через 6 мес.

Статистические методы

Обработка полученных в ходе исследования данных осуществлялась с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 25. При анализе числовых переменных использовались исключительно непараметрические тесты: показатели дыхательной активности (сила вдоха, уровень потребления кислорода) и отдельные прочие переменные (возраст) не имели нормального распределения (на основании графического анализа и критерия согласия Шапиро–Уилка).

Анализ данных был проведен в 2 этапа: а) проверка сопоставимости выделенных групп пациентов; б) оценка взаимосвязи между видами тренировок и динамикой показателей дыхательной активности. Для обеих целей использовались тесты на наличие межгрупповых различий: Краскела–Уоллиса для числовых переменных (возраст, показатели дыхательной активности) и χ^2 – для категориальных (пол, классы NYHA). Все сравнения проводились на уровне значимости $p=0,05$. Апостериорные попарные сравнения групп прово-

дились с использованием критерия Манна–Уитни и поправки Бонферрони.

Результаты

Из 53 пациентов, включенных в исследование, полностью завершили его 49 человек. 4 пациента (2 из группы статических тренировок и по 1 из групп динамических и сочетанных тренировок) были досрочно исключены в связи с низкой приверженностью к тренировкам (менее 40%). Летальных исходов в исследуемых группах за период наблюдения не было. В течение исследования изменений в терапии ХСН во всех группах не было, за исключением группы контроля, трем пациентам которой потребовалось усиление мочегонной терапии в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности.

В группе смешанных тренировок 3 пациента были госпитализированы в связи с пароксизмом фибрилляции предсердий, в группе статических тренировок было 5 госпитализаций по поводу пароксизмов фибрилляции предсердий, в группе динамических тренировок 5 пациентов госпитализированы по поводу нарушения ритма сердца, 3 больных из контрольной группы госпитализированы в связи с декомпенсацией кровообращения. Пневмонию перенесли 2 человека из группы контроля.

Спустя 6 мес. от начала исследования во всех группах больных отмечалось увеличение функциональной выносливости, оцениваемой по величине прироста $VO_{2 peak}$ (рис. 1, табл. 2).

Во всех исследуемых группах отмечалось улучшение показателей физической выносливости, статистически значимое по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). При попарном сравнении (рис. 1) группы также значимо отличались между собой ($p<0,01$). Наибольшее улучшение продемонстрировали пациенты из группы динамических и сочетанных тренировок. При этом результаты в группе сочетанных тренировок были достоверно выше, чем в группе только динамических нагрузок.

Сила дыхательной мускулатуры увеличилась во всех группах тренируемых (рис. 1, табл. 2).

Межгрупповые различия как прироста силы вдоха, так и прироста уровня потребления кислорода оказались значимы. Более того, при уровне $p=0,0085$ (минимальный уровень необходимый для подтверждения различий при 6 межгрупповых сравнениях) значимыми оказались и все попарные различия. Можно достоверно утверждать, что улучшение показателей в группе со статико-динамическими тренировками были самым высоким; в группе с динамическими тренировками – выше, чем в группах со статическими тренировками и контрольной; в группе со статическими тренировками – выше, чем в контрольной.

Таким образом, наибольшая достоверная положительная динамика силы мышц вдоха отмечалась в группах с динамическими и смешанными тренировками, причем лучшие результаты получены у пациентов группы сочетанных тренировок.

Следовательно, сочетанные тренировки были наиболее эффективными, в улучшении состояния дыхательной мускулатуры по данным МIP. Именно у пациентов этой группы отмечалось максимальное улучшение функционального состояния согласно приросту $VO_{2\text{ peak}}$. Исходя из этого, для больных ХСН, имеющих наиболее сохраненную мышечную массу диафрагмы, самыми эффективными являются тренировки, сочетающие статические и динамические дыхательные упражнения.

Обсуждение

В ряде предыдущих работ было продемонстрировано, что тренировки дыхательной мускулатуры повышают эффективность реабилитации пациентов с ХСН [17–23]. Тренировки дыхательной мускулатуры, увеличивая силу и выносливость дыхательных мышц [1,2,24–27], повышая эффективность газообмена, приводят к улучшению спирометрических

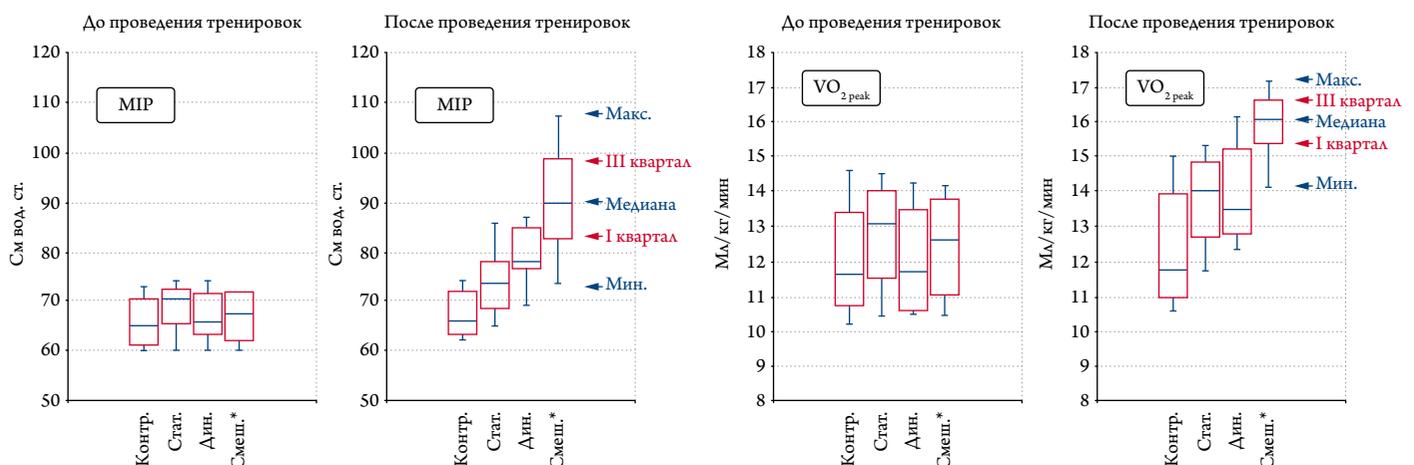
показателей и сатурации артериальной крови кислородом, способствуют частичному регрессу метаболических нарушений в дыхательной мускулатуре [1, 28–31], что в свою очередь ведет к уменьшению одышки и увеличению толерантности к физической нагрузке [1, 2, 25–27, 32–37].

Фактором, ограничивающим потенциальную эффективность тренировок дыхательной мускулатуры при ХСН, является исходное состояние диафрагмальной мышцы, степень ее морфологической перестройки. В недавно проведенной работе морфологические исследования показали, что по мере прогрессирования ХСН в диафрагме происходит замещение мышечной ткани жировой и соединительной, причем в диафрагме данный процесс начинается раньше, чем в периферической мускулатуре [7]. Поскольку замещение мышечной ткани на соединительную носит индивидуальный характер, данные об этих изменениях могут служить основой для индивидуализированных программ тренировок. Для нас представляло интерес выяснить насколько эффективными являются различные режимы тренировок дыхательной мускулатуры у больных с сохраненной мышечной массой диафрагмы.

Механизм влияния тренировок по преодолению сопротивления на морфологические изменения в диафрагмальной мышце неизвестен до конца, однако в проспективном исследовании показано [6], что такие тренировки приводят к увеличению максимальной толщины диафрагмальной мышцы. Можно предположить, что наиболее вероятным механизмом таких изменений является развивающаяся гипертрофия оставшихся функционирующих мышечных волокон, что способствует увеличению силы вдоха.

В настоящее исследование были включены пациенты с ХСН, у которых мышечная масса диафрагмы превышала 70% общей массы диафрагмы, что позволяло в ходе тренировок добиться у этих пациентов рабочей гипертрофии мышечных волокон диафрагмы и усилить силу вдоха. Анализ изме-

Рисунок 1. Квартильное распределение показателей максимального инспираторного давления и пикового потребления кислорода до и после проведения тренировок



$VO_{2\text{ peak}}$ – пиковое потребление кислорода. МIP – максимальное инспираторное давление.

Контр. – контрольная группа, стат. – статические тренировки, дин. – динамические тренировки, смеш. – смешанные тренировки.

нений силы вдоха при разных режимах тренировок показал, что сочетанные тренировки способствуют наибольшему приросту силы вдоха. Прирост МПР в данной группе пациентов составил в среднем 23,6 см вод. ст.

Особый интерес представляют результаты исследования эффективности статических нагрузок. Нам не удалось найти крупных исследований влияния статических нагрузок на долгосрочный прогноз у больных ХСН. В нашем исследовании при сравнении этих пациентов с пациентами, выполнявшими динамические нагрузки, у которых прирост МПР составил в среднем 12,9 см вод. ст., была показана меньшая эффективность статических нагрузок, прирост МПР у больных этой группы был минимальным – в среднем 5,3 см вод. ст. Это позволяет считать, что статические нагрузки у больных ХСН с сохраненной мышечной массой диафрагмы менее эффективны, чем динамические нагрузки. Тем не менее при сочетании статических и динамических нагрузок МПР, которое оценивается нами как интегральный показатель оценки сохраненной мышечной массы диафрагмы, увеличился достоверно и в наибольшей степени по сравнению с другими видами нагрузок. Не совсем ясно, почему сочетание нагрузочных режимов было столь значимо и почему только статические нагрузки не привели к значимым изменениям МПР.

Вопрос о механизме благоприятного влияния сочетанных динамических и статических нагрузок на сохраненную мышечную ткань диафрагмы не ясен и требует дальнейшего уточнения. Тем не менее уже в настоящее время можно говорить о большей эффективности применения сочетания динамических и статических тренировок дыхательной мускулатуры у больных ХСН с сохраненной мышечной массой диафрагмы.

Ограничения исследования

Анализ результатов исследования проводился без учета пациентов, исключенных из исследования в связи с низкой приверженностью к рекомендованным нагрузкам.

Показатель, свидетельствующий о сохранности более 70% мышечной массы диафрагмы у больных ХСН- МПР 60 см вод. ст., использован нами на основании установленной ранее высокой корреляции между уровнем МПР и процентным содержанием мышечной массы в структуре диафрагмы.

В настоящее время не представляется возможным провести исследование по определению чувствительности и специфичности данного критерия в достаточных для получения достоверных результатов объемах из-за узкого временного окна между проведением прижизненных функциональных исследований и последующей посмертной аутопсией. Такая работа продолжается, однако за последний год, нам удалось включить в исследование 7 пациентов.

Заключение

Сравнение трех режимов тренировок дыхательной мускулатуры (динамические, статические и их сочетание) позволяет сказать, что наиболее перспективным методом длительных тренировок дыхательных мышц у больных ХСН II–III ФК, с сохранением более чем 70% мышечной ткани диафрагмы (по данным МПР более 60 см вод. ст.) является сочетание динамических и статических нагрузочных режимов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–9. PMID: 7805234
- Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N, Pelled B. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Clinical Cardiology*. 1999;22(11):727–32. DOI: 10.1002/clc.4960221110
- Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(4):347–57. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr017
- Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(4):1502–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.029
- Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Begrambekova Yu.L., Orlova Ya.A., Rylova A.K., Aronov D.M. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41–66. [Russian: Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А., Рылова А.К., Аронов Д.М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):41–66.]. DOI: 10.18087/rh-fj.2017.1.2339
- Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandao D, Fregonezi G et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Elderly Women on Respiratory Muscle Strength, Diaphragm Thickness and Mobility. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(12):1545–53. DOI: 10.1093/geron/glu182
- Arutyunov A.G., Ilyina K.V., Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Pchelina V.V., Kulagina N.P. et al. Morphofunctional Features of The Diaphragm in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2019;59(1):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Ильина К.В., Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Пчелина В.В., Кулагина Н.П. и др. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1):12–21.]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.2625
- Tucker WJ, Lijauco CC, Hearon CM, Angadi SS, Nelson MD, Sarma S et al. Mechanisms of the Improvement in Peak VO₂ With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(1):9–21. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.07.002
- Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, Stehling E, Forman DE. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Current Heart Failure Reports*. 2018;15(6):323–31. DOI: 10.1007/s11897-018-0408-6
- Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W et al. Respiratory Muscle Dysfunction in Congestive Heart Fail-

- ure: Clinical Correlation and Prognostic Significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153–8. DOI: 10.1161/01.CIR.103.17.2153
11. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379-472.]
 12. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191–225. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
 13. Froelicher VF, Myers J. *Manual of exercise testing*. – US: Mosby;2007. – 349 p. ISBN 0-323-03302-4
 14. Kolesnikova E.A., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Rylova N.V. P490. Long-term effects of respiratory muscle trainings started in acute period of complicated myocardial infarction. Poster session 3. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19(1 Suppl 1):S93. DOI: 10.1177/2047487312448008
 15. Kolesnikova EA, Arutyunov GP, Rylova AK, Lobzeva V. P385. Physical rehabilitation in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2015;131(Suppl 1):AP385. [Av. at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.131.suppl_1.p385]
 16. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Rylova A.K. Current approaches to rehabilitation of patients with chronic heart failure. *CardioSomatika*. 2010;1:20–4. [Russian: Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Рылова А.К. Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью. *КардиоСоматика*. 2010;1:20–4]
 17. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013;11(2):161–77. DOI: 10.1586/erc.12.191
 18. Cahalin LP, Arena RA. Breathing Exercises and Inspiratory Muscle Training in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2015;11(1):149–72. DOI: 10.1016/j.hfc.2014.09.002
 19. Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, Awada C, Ahmaid S, Ramadan W. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(16):1691–701. DOI: 10.1177/2047487318792315
 20. Wu J, Kuang L, Fu L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Congenital Heart Disease*. 2018;13(2):194–202. DOI: 10.1111/chd.12586
 21. Gomes Neto M, Ferrari F, Helal L, Lopes AA, Carvalho VO, Stein R. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*. 2018;32(11):1482–92. DOI: 10.1177/0269215518784345
 22. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: Importance of regional left ventricular function and topography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(2):362–72. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90407-X
 23. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. Killian K. Dyspnea: implications for rehabilitation. P. 103-114. Casaburi R, Pet-ty TL, editors -Philadelphia: Saunders;1993. - 508 p. ISBN 978-0-7216-3304-6
 24. Johnson P. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1998;19(8):1249–53. DOI: 10.1053/euhj.1998.1024
 25. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):757–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.052
 26. Bosnak-Guclu M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Tulumen E, Aytemir K et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respiratory Medicine*. 2011;105(11):1671–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.001
 27. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2004;11(6):489–96. DOI: 10.1097/01.hjr.0000152242.51327.63
 28. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJC, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(17):1663–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.045
 29. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima COC, Viecili PRN, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *American Heart Journal*. 2009;158(5):768.e1-768.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.09.005
 30. Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2003;177(3):391–8. DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01087.x
 31. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, Aquilani R, Pasini E, Bergitto D et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *European Heart Journal*. 1999;20(16):1191–200. DOI: 10.1053/euhj.1999.1523
 32. Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory Muscle Training in Patients With Chronic Heart Failure Awaiting Cardiac Transplantation: Results of a Pilot Clinical Trial. *Physical Therapy*. 1997;77(8):830–8. DOI: 10.1093/ptj/77.8.830
 33. Martínez A, Lisboa C, Jalil J, Muñoz V, Díaz O, Casanegra P et al. Selective training of respiratory muscles in patients with chronic heart failure. *Revista Medica De Chile*. 2001;129(2):133–9. PMID: 11351463
 34. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Degiannis D et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(5):679–86. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3281338394
 35. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A et al. Effects of Inspiratory Muscle Training on Autonomic Activity, Endothelial Vasodilator Function, and N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Levels in Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2008;28(2):99–106. DOI: 10.1097/01.HCR.0000314203.09676.b9
 36. Padula CA, Yeaw E, Mistry S. A home-based nurse-coached inspiratory muscle training intervention in heart failure. *Applied Nursing Research*. 2009;22(1):18–25. DOI: 10.1016/j.apnr.2007.02.002
 37. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Kallistratos MS, Doulaptis C et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1967–72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.019

Alper Karakuş¹, Berat Uğuz²

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

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

APPROACH TO DECONGESTION THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE: THE ECHOCARDIOGRAPHY GUIDED STRATEGY

<i>Goal</i>	The E/(Ea×Sa) index is an echocardiographic parameter to determine a patient's left ventricular filling pressure. This study aims to determine the safety and efficacy of the echocardiographic E/(Ea×Sa) index guided diuretic therapy compared to urine output (conventional) guided diuretic treatment.
<i>Material and Methods</i>	In this cross-sectional study, patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) who were hospitalized due to acute decompensation episode were consecutively allocated in a 1:1 ratio to monitoring arms. The diuretic dose, which provided 20% reduction in the E/(Ea×Sa) index value compared to initial value, was determined as adequate dose in echocardiography guided monitoring group. The estimated glomerular filtration rate (eGFR), change in weight, NT pro-BNP level and dyspnea assessment on visual analogue scale (VAS) were analyzed at the end of the monitoring.
<i>Results</i>	Although the similar doses of diuretics were used in both groups, the patients with E/(Ea×Sa) index guided strategy had the substantial lower NT pro-BNP level within 72 hours after diuretic administration (2172 vs.2514 pg/mL, p= 0.036). VAS score on dyspnea assessment was significantly better in the patients with E/(Ea×Sa) index guided strategy (52 vs. 65; p= 0.04). And, in term of body weight loss (4.93 vs.5.21 kg, p= 0.87) and e-GFR (54.58±8.6 vs. 52.65±9.1 mL/min/1.73 m ² p=0.74) in both groups are associated with similar outcomes. In both groups, there was no worsening renal function and electrolyte imbalance that required stopping or decreasing loop diuretic dosing.
<i>Conclusions</i>	The E/(Ea×Sa) index guidance might be a safe strategy for more effective diuretic response that deserves consideration for selected a subgroup of acute decomposed HFrEF patients.
<i>Keywords</i>	Heart failure; decongestive therapy; diuretic therapy; the combined systolic-diastolic index; left ventricular filling pressure
<i>For citation</i>	Alper Karakuş, Berat Uğuz. Approach to decongestion therapy in patients with acute decompensated heart failure: the echocardiography guided strategy. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(2):76–82. [Russian: Айлпей Каракуш, Берат Угузе. Тактика лечения отеков у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью: возможности эхокардиографического контроля. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):76–82]
<i>Corresponding author</i>	Alper Karakus. E-mail: alpkarakus06@gmail.com

Introduction

Acute decompensation episodes are the most common reason of hospital admission in patients with heart failure (HF) and a potentially life-threatening condition which predominantly requiring managing fluid overload and hemodynamic compromise [1, 2]. Herewith, volume regulation and assessment are central to management of HF and diuretic agents are the mainstays of therapy [3]. In fact, current guidelines with regard to both the mode of administration and the dosing of diuretic agents are primarily based on expert opinion [4, 5]. As a result, there is uncertainty about dosing and the optimal mode of administration. Determining the individual diuretic dose in a patient is influenced by numerous factors, including previous HF treatment, degree of volume overload and renal function. Nevertheless, more effective use of diuretics is fundamental to improve the clinical outcomes of patients with HF.

There is an increasing number of studies underway to develop more effective strategies for managing volume

overload in HF [6–8]. Increased left ventricular (LV) filling pressure as an integrated result of the cardiac systolic and diastolic function causes congestive symptoms and signs regardless of the etiology of HF [9]. Remarkably, changes in congestion state with therapy usually conclude parallel changes in left-sided filling pressure. Moreover, several hemodynamic studies have determined that intravenously furosemide lowered cardiac filling pressures usually with a reduction in cardiac output over 24 hours [10, 11].

The gold standard for diagnosing congestion in HF is cardiac catheterization with direct measurement of right atrial pressure and pulmonary capillary wedge pressure. But these techniques have limitations for routine usage in clinical practice due to the invasive nature. Echocardiographic parameters can be easily used to estimate right- and left-sided filling pressures [12, 13].

In the last years, a number of research have demonstrated the prognostic value of the echocardiographic E/(Ea×Sa)

index in order to assess the LV filling pressure with a good sensitivity and specificity [14, 15]. The ability to determine the LV filling pressure makes the $E/(Ea \times Sa)$ index a candidate parameter to guide to decongestive therapy. Furthermore, physiologically this seems like an attractive approach to decongestion therapy.

Therefore, the objective of the present study establishes to the safety and efficacy of the echocardiographic $E/(Ea \times Sa)$ index guided diuretic therapy compared to urine output (conventional) guided diuretic treatment in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) who were hospitalized due to acute decompensation episode.

Material and Methods

Study Population

Patients with HFrEF who were acutely decompensated within the previous 24 hours (at least they had one sign or symptom of congestion including dyspnea, orthopnea, rales, ascites, pedal edema, lung congestion on chest radiography) and need for hospitalization and iv diuretic therapy were eligible for enrollment [2, 16]. HFrEF was diagnosed using European Society of Cardiology (ESC) and American College of Cardiology (ACC) guidelines [4, 5]. Alleviating signs and symptoms of fluid overload was the main reason of the IV diuretic usage. Baseline characteristics of the study population were presented in Table 1.

Exclusion criteria were:

- (1) Patients with newly arisen («de novo») acute HF;
- (2) Patients with acute coronary syndrome within the last 1 month;
- (3) Patients with hemodynamic instability (defined as need for inotropic support);
- (4) Patients with electrolyte imbalances (hyponatremia was defined as sodium level <135 mEq/L, hypokalemia – as serum potassium <3.5 mEq/L, hypernatremia – as sodium level >145 mEq/L, hyperkalemia – as serum potassium >5.1 mEq/L.);
- (5) Patients with chronic renal failure (defined as creatinine level >1.3 g/d and persisting for 3 months or more, irrespective of the cause);
- (6) Patients with hypoalbuminemia (defined as albumin level <2 g/dL);
- (7) Patients with previous history of diuretic resistance (defined as failure to achieve the therapeutically desired reduction in edema even when a maximal dose of diuretic is employed [17]);
- (8) Patients with implantable cardioverter defibrillator or pacemaker;
- (9) Patients with valvulopathy which is more than mild;
- (10) Patients with atrial fibrillation.

Study Design

This cross-sectional study conducted at Bursa City Hospital (Bursa, Turkey) and collaborated with Besni State Hospital (Adiyaman, Turkey) for study design and data analysis. The study protocol was approved by the Hospital Ethics Committee.

Participants were consecutively allocated in a 1:1 ratio to echocardiography ($E/(Ea \times Sa)$ index) guided monitoring arm or urine output (conventional) guided monitoring arm to allow balance between the two monitoring arms. The monitoring strategy, was continued for up to 72 hours in not order to ignore safety and tolerability concerns and also, at 72 hours, the treating physician had the option of changing the diuretic strategy on the basis of the clinical response [16, 18]. All concomitant medications and clinical adverse events were also recorded during the monitoring, hospitalization and follow up period. Echocardiography measurements were performed by cardiologists specialized in cardiovascular imaging, who were not the investigators of the study and were blind to group allocation to avoid bias.

Urine Output Guided Strategy (Group 1): Monitoring was done on the basis of routine urine output volume. Urine output was measured 24 hours intervals [11, 19]. If there was not seen an adequate response to initial dose which means <150 ml/h, diuretic dose increased to double the previous dose. In cases where adequate response was obtained, the same dose was continued. Maximum repeat up dose was determined as 300 mg furosemide. The $E/(Ea \times Sa)$ index was also measured at 24-hours intervals.

Echocardiography Guided Strategy (Group 2): Monitoring was done on the basis of the combined systole diastolic ($E/(Ea \times Sa)$) index. The index will be measured with 24-hour intervals [11]. The diuretic dose, which provided 20% reduction in the $E/(Ea \times Sa)$ index value compared to initial value, was determined as adequate dose [14, 20, 21]. At 24-hour intervals, if the rate of decrease in the index was less than 20% according to the initial value, the diuretic dose was increased to double the previous dose. When the adequate dose was obtained, the same dose was continued throughout the monitoring. Maximum repeat up dose was determined as 300 mg furosemide. The urine output was also measured at 24-hours intervals.

The Echocardiographic Evaluation

The mitral flow velocities were recorded from the apical four-chamber view by Pulsed Wave Doppler with the 5-mm sample volume placed at the level of the mitral valve tips. Peak early (E) and late (A) mitral entry velocities were recorded. Tissue Doppler imaging recordings, Sa, Ea, and Aa values were recorded from the lateral and medial annulus in an apical four-chamber view and taken average of at least

3 cardiac cycles. $E/(Ea \times Sa)$ index value was calculated as the arithmetic mean of the medial and lateral Ea and Sa velocities.

LV Ejection fraction was calculated according to the modified biplane Simpson method. All transthoracic echocardiography examinations were performed by using GE Vivid S60 system with 2.5 MHz transducer (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

Treatment Considerations

Loop diuretic (furosemide for all patients) dosing was determined on the basis the current guidelines [4, 5].

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Laboratory values	Patients with Urine Output Guided Strategy (n=34, 49.2%)	Patients with Echocardiography Guided Strategy (n=35, 50.8%)	p, value
Demographics			
Age (years)	51.5±7.9	53.2±9.1	0.54
Females (n, %)	10 (29.4%)	11 (31.4%)	0.53
Clinical Parameters			
NYHA (3/4)	47/53%	48/52%	0.33
Trace pedal edema	63%	66%	0.71
In-office body weight (kg)	81±19	80±18	0.65
(BMI) (kg/m ²)	28.3±7.1	27.9±7.9	0.31
Heart rate, beats/min	68 (13)	69 (11)	0.51
Systolic BP, mmHg	116 (14)	119 (16)	0.66
Comorbidities, %			
HT	11 (32.3%)	10 (28.5%)	0.88
DM	3 (8.8%)	3 (8.5%)	0.96
PAD	2 (5.8%)	3 (8.5%)	0.09
Medication for heart failure			
ACEi/ARBs/ARNI	34 (100%)	35 (100%)	
Beta Blockers	34 (100%)	35 (100%)	
MRA	24 (70.5%)	23 (65.7%)	0.71
Ivabradine	12 (35.2%)	13 (37.1%)	0.56
Ischemic heart disease	14 (41.1%)	15 (42.8%)	0.63
Time since heart failure diagnosis (years)	4.2 (1-8)	4.3 (1-8)	0.11
Electrocardiographic Data			
LBBB	4 (11.7%)	4 (11.4%)	0.76
QRS Duration	109±4	108±27	0.51

Data are presented as mean±standard deviation, number and percentage (in brackets), or median and interquartile deviation. NYHA; New York Heart Association, BMI; Body Mass Index, BP; Blood Pressure, HT; Hypertension, DM; Diabetes mellitus, PAD; Peripheral artery disease, ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARBs: Angiotensin receptor blockers, ARNI: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor, MRA: Mineralocorticoid receptor antagonists, LBBB: Left bundle branch block.

For patients on long-term loop diuretic agents, initial IV dosing was determined as 2 x of outpatient dose. For patients not receiving long-term loop diuretics agents, initial IV dosing was determined 40 mg BID of furosemide as empiric starting dose. The dose had maintained for 24 hours.

Patients were provided with a limited NaCl diet (2 gr.) daily by the hospital nutrition and dietetics department during the study. The other drugs indicated for use in HF were not removed from the treatment.

Worsening renal function was defined as increase in plasma creatinine >0.3 mg/dl at 72 hours.

Study Endpoints

The patient's global assessment of dyspnea symptoms on visual analogue scale (VAS Score of 0=the patient's subjective feeling of "best breathing" and score of 100=subjective feeling of "worst breathing") and change in N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were determined as the primary endpoints of the study for efficacy [18]. Change in the estimated glomerular filtration rate (eGFR, Modification in Diet in Renal Disease-MDRD-4 formula) was determined as primary safety index. Change in weight, worsening renal function and electrolyte imbalance were secondary endpoints [18].

Statistical Analysis

According to the Shapiro–Wilk normality test, continuous variables were presented as mean±standard deviation, or median and interquartile deviation. Student's T test was used when the assumption of normal distribution was met, and Mann–Whitney U test was used when the normal distribution was not obtained. Categorical variables were compared by using the Chi-square test and the results were presented as percentages. For the primary outcomes, the differences in eGFR, NT-pro-BNP values, VAS Score and weight were evaluated with the chi-squared test, Fisher's exact test, T-test, or Wilcoxon rank sum test, as appropriate. Repeated measures ANOVA was used in terms of furosemide dose, urine volume and $E/(Ea \times Sa)$ index for each group. P-value of <0.05 was considered significant. SPSS 26.0 statistical package software was used to perform all data analyses.

Results

Of the 69 patients, 34 were assigned to the urine output-guided monitoring group and 35 to the echocardiography guided monitoring group. Four (11.7%) patients in urine output-guided group and 5 (14.2%) patients in echocardiography guided group had not used diuretics before. No patient was excluded from the study due to clinical adverse events and safety concern. Treatment-related laboratory outcomes of patients are presented in

Table 2. Laboratory values of the study population

Laboratory values	Patients with Urine Output Guided Strategy (n=34, 49.2%)	Patients with Echocardiography Guided Strategy (n=35, 50.8%)	p, value*
Creatinine (mg/dl)			
Baseline	1.06±0.3	1.11±0.3	0.23
72 th hour	1.05±0.3	1.06±0.4	0.27
P**	0.17	0.36	
Na (mmol/L)			
Baseline	136±6.5	138±8.4	0.32
72 th hour	138±9.3	137±9.6	0.13
P**	0.11	0.16	
K (mmol/L)			
Baseline	4.7±0.6	4.6±0.5	0.42
72 th hour	4.3±1.2	4.5±0.5	0.33
P**	0.56	0.71	
AST (U/L)			
Baseline	37 (14)	39 (16)	0.78
72 th hour	31 (12)	28 (9)	0.64
P**	0.03	0.01	
ALT (U/L)			
Baseline	34±9	36±8	0.43
72 th hour	27±11	30±13	0.39
P**	0.03	0.03	
Albumin (mg/dl)			
Baseline	3.1±0.9	3.2±0.8	0.69
72 th hour	3.0±1.1	3.1±1	0.71
P**	0.91	0.87	
Hemoglobin (g/dl)			
Baseline	13.2 (2.4)	13.9 (3.6)	0.61
72 th hour	13.7 (3.6)	14.1 (4.2)	0.55
P**	0.64	0.32	
Hematocrit (%)			
Baseline	39.7 (3.7)	40.6 (3.9)	0.75
72 th hour	41.4 (4.1)	42.5 (4.4)	0.24
P**	0.54	0.27	

Data are presented as mean±standard deviation, number and percentage (in brackets), or median and interquartile deviation. Na: Sodium, K: Potassium, AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase, Hs-CRP: Highly sensitive C reactive protein, TSH: Thyroid-stimulating hormone. * p-value of the comparative analysis between groups, ** p-value of the comparative analysis between pretreatment and posttreatment.

Table 2. The detailed echocardiographic examination of the population is listed in table 3.

The comparison of endpoints is shown in table 4. In brief, patients who monitored with echocardiography-guided strategy had significantly lower NT pro-BNP levels and lower VAS score (better breathing feeling) compared to patients who monitored with urine output-guided strategy. The absolute change in weight did not significantly differ between two groups. There was no statistically significant difference in term of eGFR in both groups as a safety index.

On the day 1, adequate diuretic response (determined as mean urine volume <150 ml/h according to the study design) could not be obtained in 14 of 34 (42%) patients in the urine output-guided group and the diuretic dose was

Table 3. Comparison of baseline echocardiographic parameters of the study patients

Variables	Patients with Urine Output Guided Strategy (Group 1, n=34, 49.2%)	Patients with Echocardiography Guided Strategy (Group 2, n=35, 50.8%)	p, value
LVEDD (mm)	59.14±8.5	58.76±7.41	0.65
LVESD (mm)	42.35±4.3	41.94±4.12	0.71
IVSD (mm)	9 (1.3)	9 (1.6)	0.88
LVPWT (mm)	10±1.5	10±1.7	0.76
LVEF (%)	33.11±5.4	32.48±6.5	0.52
LA dimension (mm)	39.3 (6.1)	38.11 (7.1)	0.93
LA volume index (ml/m ²)	49.4±17	48.7±21	0.11
Mitral E vel. (cm/s)	86.12±21.39	89.54±21.67	0.23
Mitral A vel. (cm/s)	78.32±15.57	83.12±17.11	0.09
Mitral E/A	1.15±0.6	1.12±0.6	0.12
Mitral Ea vel. (cm/s)	7.14±2.5	7.08±2.9	0.32
Mitral Aa vel. (cm/s)	8.23±2.7	8.21±2.6	0.42
Mitral Sa vel. (cm/s)	6.09±2.1	6.13±2.5	0.31
LV E/Ea	11.9±4.3	12.7±4.7	0.27
Decelerating time (ms)	244.07 (83)	229.07 (75)	0.55
Isovolumic relaxation time (ms)	119.61±54	117.43±61	0.64

Data are presented as mean±standard deviation, number and percentage (in brackets), or median and interquartile deviation. LVEDD: Left ventricle end diastolic diameter, LVESD: Left ventricle end systolic diameter, IVSD: Interventricular septum dimension, LVPWT: Left ventricle posterior wall thickness, LVEF: Left ventricle ejection fraction, Vel.: Velocity.

increased to double. At the same period, adequate diuretic response (determined as 20% reduction in the E/[Ea×Sa] index value compared to initial value according to the study design) could not be obtained in 19 of 35 (54%) patients of the echocardiography guided group and the diuretic dose was increased to double.

On the day 2, adequate diuretic response could not be obtained in 10 of 34 (29%) patients in the urine output-guided group and the diuretic dose was increased to double. At the same period, adequate diuretic response could not be obtained in 5 of 35 (14%) patient echocardiography guided group and the diuretic dose was increased to double.

At the end of the 72 hours, adequate diuretic response could be obtained in 25 of 34 (73%) patients in the urine

output-guided group and 29 of 35 (83%) patients in the echocardiography guided group. Detailed comparison of study patients regarding furosemide dose, urine volume and E/(Ea×Sa) index during monitoring is presented in Table 5.

Discussion

Insufficient data are available to determine euvoemia or the optimal dosing and stopping point for decongestive therapy in HF. This study conducted to more definitively inform these questions.

The principal finding of this study is that echocardiographic data (The E/(Ea×Sa) index) can be monitored and used to determine the response to changes in diuretics in patients with HFrEF. And, this approach mainly focuses on early and enhancer dosing in diuretic therapy based on alterations in LV hemodynamic.

Although the similar doses of diuretics were used in both groups, the patients with echocardiography guided strategy had the substantial lower NT pro-BNP level and significantly better VAS score on dyspnea assessment within 72 hours. Additionally, there was no worsening renal function and electrolyte imbalance that required stopping or decreasing loop diuretic dosing in both groups.

The patients in both groups received similar cumulative furosemide dose during their hospitalization. However, there was significant heterogeneity in the peak dose of loop diuretic in days (Table 5). 54% of patients in echocardiography guided strategy group needed increased diuretic dose after the first 24 hours while this ratio was 42% in patients with urine output guided strategy at the end of the first 24 hours. In contrast, the ratio of patient who need increased dose of diuretic was higher in urine output guided strategy group than to echocardiography guided strategy group at the end of 48 hours (29% vs. 14%). Remarkably, this strategy potentially might have advantage to determine loop diuretic response in a systematic and timely fashion, potentially allowing for more timely adjustments in therapy. These can be also supported by pharmacodynamic view. The loop diuretics have the log-linear increase in the dose effect, meaning that there is little natriuretic response until a threshold is achieved [22, 23]. In this approach, early evaluation of the diuretic response with LV hemodynamic will allow for the early dose enhancing in patients with a poor diuretic response. And, once diuretic response has been achieved, loop diuretic therapy would be continued at the same dose that it can maintain euvoemia.

In fact, similar urine output was seen in both groups. But, weight loss and excessive urine output during hospitalization are not necessarily associated with optimal result for decongestive therapy [24, 25]. Additionally, it is well

Table 4. Comparison of the end points between study groups

Variables	Patients with Urine Output Guided Strategy (Group 1, n=34, 49.2%)	Patients with Echocardiography Guided Strategy (Group 2, n=35, 50.8%)	p value*
VAS Score			
Baseline	78±18	81±14	0.65
72 th hour	65±23	52±12	0.04
p**	0.04	0.03	
NT-proBNP			
Baseline	4675±1207	4855±1364	0.88
72 th hour	2514±756	2172±914	0.036
p**	0.01	0.01	
E-GFR			
Baseline	51.84±9.3	49.17±7.3	0.91
72 th hour	54.58±8.6	52.65±9.1	0.74
p**	0.08	0.14	
Change in weight (kg)	4.93 (1.4)	5.21 (1.9)	0.87

Data are presented as mean±standard deviation, or median and interquartile deviation. VAS: Visual analogue scale (0–100). NT-proBNP : N Terminal prohormone brain natriuretic peptide (pg/mL), E-GFR : Estimated glomerular filtration rate (MDRD-4 Formula, ml/min/1.73 m²), * p-value of the comparative analysis between groups, ** p-value of the comparative analysis between pretreatment and posttreatment.

Table 5. Detailed comparison of furosemide dose, urine volume and E/ (Ea x Sa) index of study patients during monitoring

Variables	Patients with Urine output guided monitoring group (Group 1, n=34, 49.2%)	Patients with Echocardiography guided monitoring group (Group 2, n=35, 50.8%)	p* value
Furosemide dose#			
Day 1	72.4	70.8	0.69
Day 2	102.2	107.8	0.08
Day 3	130.5	121.1	0.02
p** value	0.01^{a,b,c}	0.01^{a,b,c}	
Cumulative dose	305.1	299.7	0.61
Urine volume (mL/h)			
Day 1	2648	2532	0.17
Day 2	3444	4008	0.03
Day 3	3653	3816	0.04
p** value	0.01^{a,b}	0.01^{a,b}	
Cumulative volume	9745	10356	0.03
E/ (Ea x Sa) index			
Baseline	2.14±0.42	2.26±0.71	0.14
Day 1	1.94±0.51	1.95±0.64	0.71
Day 2	1.85±0.43	1.71±0.39	0.02
Day 3	1.77±0.33	1.67±0.52	0.03
p** value	0.01^{a,b}	0.01^{a,b,c}	

#; (intravenously, mg), *, p values; Independent Samples-T Test or Mann-Whitney U test, **, p values; repeated measures ANOVA test.

^a: p<0.05: Day 1 vs. Day 2; ^b: p<0.05: Day 1 vs. Day 3;

^c: p<0.05: Day 2 vs. Day 3.

recognized that volume overload is not the only mechanism to explain congestion of HF. Redistribution of volume is also the other reason, which contributing to the development of congestion. Therefore, ESC guidelines for HF management recommend to distinguish acute fluid redistribution from true volume overload in patients with congestion [4, 26]. LV filling pressure will increase as an integrated result of the effective circulating volume regardless of volume overload or redistribution.

Previous studies demonstrated that hemodynamic data can be monitored over time and used to determine the response to changes in diuretics [27, 28]. A decrease in central venous pressure was observed (from 15.5 ± 5.3 mmHg at baseline to 12.8 ± 4.8 mmHg) at the end of the Relieve therapy (implantable monitor) [29]. In another study, reductions in pulmonary wedge pressure (– 30%) with furosemide were described [11]. So, it seems physiologically reasonable to assess LV filling pressure to adjust diuretic intensity.

The E/Ea ratio is widely used to assess LV filling pressure in clinical practice. Recently, Ohman et al. investigated the changes in cardiac filling pressures, with the resolution of pulmonary congestion among treatment. They divided the study population into two groups according to whether resolution of pulmonary congestion during their hospitalization period (responders and non-responders). They found that a rapid decline in E/Ea (>15%) occurred among responders by as early as the first 12 hours of treatment, predicting resolution of pulmonary congestion. And very little decline in cardiac filling pressures and in E/Ea occurred in non-responders. They reported that E/Ea seemed to be the fastest and useful objective marker for monitoring early treatment response, predicting prognostically relevant resolution of congestion [20].

The E/(Ea×Sa) is considered as E/Ea adjusted for contractility (Sa) based on its formula. Mornos C. et al. reported a strong linear correlation between the E/(Ea×Sa) index (an index combined systolic and diastolic Doppler parameters) and LV filling pressure [14, 30]. And several prominent validation studies have confirmed the correlation of this ratio with LV filling pressure [14, 21]. Additionally, previous studies showed that the E/(Ea×Sa) index had superior predictive ability to E/Ea alone [31]. In collaboration these data, a 20% reduction in the E/(Ea×Sa) index was accepted as a cut-off value to predict a favorable treatment throughout the hospitalization.

As a result, serving as an index for congestion and responding to changes in congestion status rapidly makes the E/(Ea×Sa) index a reliable candidate to guide to decongestive therapy. The echocardiography guided strategy has advantage of being easy to measure. Another potential advantage of echocardiographic hemodynamic monitoring is that changes in pressure is recognized before they clinical decompensation and provide a positive control to detect subclinical congestion. However, this hypothesis should be tested in a larger trial.

There are limitations that must be considered when interpreting these results. First, this analysis is exploratory and should be interpreted as hypothesis generating. Secondly, treatment was not blinded to the physician in charge of the patient because of the study nature. Third, there is need for larger and multi-center studies which involve the E/(Ea×Sa) index-guided decongestive therapy powered for improvement in clinical outcome. Fourth, this analysis was restricted to furosemide and this pilot study does not permit any general conclusions to all diuretics. Furthermore, it is a pioneer call for further investigation into which patients may benefit from echocardiography guided (serial LV filling pressure monitoring) diuretic therapy.

Conclusion

The findings of this study emphasize that the E/(Ea×Sa) index guidance might be a safe strategy for more effective diuretic response that deserves consideration for selected a subgroup of acute decomposed HFrEF patients.

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. Hasan ARI (Health Sciences University, Cardiology Department, Bursa, Turkey) for supervision.

Funding

This study was not financially supported.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 23/11/2020

REFERENCES

1. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Failure Reviews*. 2007;12(2):87–90. DOI: 10.1007/s10741-007-9008-3
2. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(5):385–92. DOI: 10.1007/s11897-017-0351-y

3. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):137–55. DOI: 10.1002/ejhf.1369
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
6. Núñez J, Merlos P, Fácila L, Llàcer P, Bosch MJ, Bertomeu-Martínez V et al. Prognostic Effect of Carbohydrate Antigen 125-guided Therapy in Patients Recently Discharged for Acute Heart Failure (CHANCE-HF). Study Design. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(2):121–8. DOI: 10.1016/j.rec.2014.03.018
7. Kremer D, ter Maaten JM, Voors AA. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(9):1363–5. DOI: 10.1002/ejhf.1245
8. Gayat E, Caillard A, Laribi S, Mueller C, Sadoune M, Seronde M-F et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015; 199:241–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.039
9. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW et al. The Pathophysiological Role of Interstitial Sodium in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(4):378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.025
10. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *The American Journal of Medicine*. 1991;90(3):353–9. DOI: 10.1016/0002-9343(91)80016-f
11. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology*. 1994;84(Suppl 2):115–23. DOI: 10.1159/000176464
12. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure: Non-invasive estimation of LV filling pressure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):38–48. DOI: 10.1002/ejhf.971
13. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Intracardiac Filling Pressure in Decompensated Patients with Advanced Systolic Heart Failure. *Circulation*. 2009;119(1):62–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.779223
14. 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
15. Obokata M, Takeuchi M, Negishi K, Ohte N, Izumo M, Yamashita E et al. Relation Between Echocardiogram-Based Cardiac Parameters and Outcome in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(9):1356–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.060
16. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2533–43. DOI: 10.1001/jama.2013.282190
17. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(1):136–42. DOI: 10.1053/ajkd.2016.08.027
18. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):797–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1005419
19. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(24):2296–304. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357
20. Öhman J, Harjola V-P, Karjalainen P, Lassus J. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(4):311–20. DOI: 10.1177/2048872617708974
21. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(15):1937–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.058
22. Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Heart*. 1994;72(2 Suppl):S40–3. DOI: 10.1136/hrt.72.2_Suppl.S40
23. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(10):1178–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.059
24. Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD et al. Body Weight Change During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Patient Characteristics, Markers of Congestion, and Outcomes. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(1):1–13. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.012
25. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(14):1549–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690768
26. Gheorghiane M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045
27. Braunschweig F. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal*. 2002;23(1):59–69. DOI: 10.1053/euhj.2001.2690
28. Zile MR, Bennett TD, El Hajj S, Kueffer FJ, Baicu CF, Abraham WT et al. Intracardiac Pressures Measured Using an Implantable Hemodynamic Monitor: Relationship to Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(1):e003594. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003594
29. Biegus J, Zymlinski R, Siwolowski P, Testani J, Szachniewicz J, Tycińska A et al. Controlled decongestion by Reprive therapy in acute heart failure: results of the TARGET-1 and TARGET-2 studies. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(9):1079–87. DOI: 10.1002/ejhf.1533
30. 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
31. Arques S. Clinical Relevance of the Spectral Tissue Doppler E/e' Ratio in the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2018;11(2):2038. DOI: 10.4022/jafb.2038

Saadet Demirtas Inci¹, Mustafa Agah Tekindal²

¹ Health Sciences University Yildirim Beyazit Diskapi Education and Research Hospital, Cardiology Department, Ankara, Turkey

² Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine Biostatistics, Izmir, Turkey

THE NEW CLASSIFICATION METHOD IN ACEF SCORE IS MORE USEFUL IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION

<i>Goal</i>	In this study, it was investigated whether the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score [age (years)/ejection fraction (%) +1 (if creatinine >2 mg/dL)] could predict in-hospital mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) and its relationship with the Global Record of Acute Coronary Events (GRACE) risk score were investigated.
<i>Material and methods</i>	The study enrolled 658 NSTEMI-ACS patients from January 2016 to August 2020. The patients were divided into two groups according to the ACEF score with an optimum cut-off value of 1.283 who were divided into two groups according to the ACEF score: low ACEF (≤ 1.283 , n:382) and high ACEF (> 1.283 , n: 276). The primary outcome of the study was in-hospital all-cause mortality. The primary outcome of the study was in-hospital all-cause mortality. Statistically accuracy was defined with area under the curve by receiver-operating characteristic curve analysis.
<i>Results</i>	In total, 13 (4.71%) patients had in-hospital mortality. The ACEF score was significantly higher in the group with higher mortality than in the group with low mortality (2.1 ± 0.53 vs. 1.34 ± 0.56 $p=0.001$). The ACEF score was positively correlated with GRACE risk score ($r=0.188$ $p<0.0001$). In ROC curve analysis, the AUC of the ACEF score for predicting in-hospital mortality was 0.849 (95% CI, 0.820 to 0.876; $p<0.0001$); sensitivity, 92.3%; specificity, 59.2%, and the optimum cut-off value was > 1.283 .
<i>Conclusion</i>	The ACEF score presented excellent discrimination in predicting in-hospital mortality. We obtained an easier and more useful result by dividing the ACEF score into two groups instead of three in NSTEMI-ACS patients. As a simple, useful, and easily applicable risk stratification in the evaluation of an emergency event such as the ACEF score, it can significantly contribute to the identification of patients at high risk.
<i>Keywords</i>	Age; ejection fraction; creatinine
<i>For citation</i>	Saadet Demirtas Inci, Mustafa Agah Tekindal. The new classification method in ACEF score is more useful in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(2):83–90. [Russian: Саадет Демирташ Инджи, Мустафа Ага Текиндаль. Новый метод классификации пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST – шкала ACEF является хорошим прогностическим инструментом для предсказания госпитальной летальности. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):83–90]
<i>Corresponding author</i>	Saadet Demirtas Inci. E-mail: saadet_demirtas@yahoo.com

Introduction

Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) remains an important cause of mortality among ischemic heart diseases [1]. Patients with NSTEMI-ACS represent a heterogeneous subgroup consisting of non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina pectoris (USAP) in acute coronary syndrome (ACS) [2, 3]. NSTEMI-ACS is the most common and increasingly common cause of coronary events in patients with previous heart disease [3]. In NSTEMI-ACS patients, it is important to undertake a risk assessment in patients when deciding on different therapeutic strategies that can significantly affect short-term and long-term outcomes such as conservative or invasive therapy. Determining the appropriate treatment according to the risk classification in these patients has the potential to improve clinical results [4, 5]. In order to evaluate these patients over

time, various risk classification systems with simpler, less time-consuming and easily evaluable risk scores have been developed. One of these scores is the age, creatinine, and left ventricular ejection fraction (LVEF) (ACEF) score, which is a simple and extremely easy to calculate a cardiovascular risk score, consists of three independent factors such as age, creatinine, and LVEF. The ACEF score was first used by Ranucci et al, in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery (CABG), it has been reported to show similar or better predictive value for mortality compared to more complex risk scores [6]. The ACEF score was stated to be the predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) [7]. Similarly, different studies have been reported to provide a good prognostic contribution to the identification of high-risk patients undergoing PCI due to serious coronary lesions such as bifurcation lesions and chronic total occlusion [8, 9].

Data on the predictive value of the ACEF score in patients presenting with NSTEMI-ACS are scarce.

We aimed to investigate the association between ACEF score and the Global Record of Acute Coronary Events (GRACE) risk score and in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS.

Material and Methods

Data of 658 NSTEMI-ACS patients over 18 years of age who were identified as 74 USAP and 584 NSTEMI-myocardial infarction (MI) hospitalized in a coronary care unit (CCU) between January 2016 and August 2020 were retrospectively recorded by the physician in the CCU. In total, the age range of patients was 28–91 years, an average of 61.7 ± 12.8 years, and 69.1% of men ($n=455$). A total of 361 patients (55.4%) were hypertensive, 240 patients (36.8%) were diabetic, 269 patients (41.2%) were smoking, 240 patients (36.4%) were LVEF <50% and 302 patients (46.4%) had CAD before.

The diagnosis of NSTEMI was defined as patients with typical angina and increased cardiac biomarker level (troponin-I >0.06 ng/mL) without ST-segment elevation criteria on electrocardiography (ECG). The USAP diagnosis was defined as patients with normal cardiac biomarker level (troponin-I <0.06 ng/mL), without ST-segment elevation criteria on ECG, and with typical angina [10]. When the patients were admitted to the CCU, they were immediately monitored, ECG was taken and blood samples were taken for biochemical analysis. The treatments of the patients were organized according to the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and antiaggregant was started. Angiotensin converting enzyme inhibitors, beta blockers and statins were started within the first 24 hours after hospital admission without contraindications. All patients underwent coronary angiography and were referred to PCI or CABG as indicated. Later, transthoracic echocardiographic examination was performed before coronary angiography in all patients using Philips Epic 5 (Philips Healthcare, Andover, Massachusetts) device with a 1–5 MHz converter. Standard 2-dimensional and Doppler echocardiographic measurements were made to the patients included in the study according to the American Echocardiography Association/European Echocardiography Association guidelines [11]. LVEF was calculated using the modified Simpson's method and LVEF was considered <50% decreased and LVEF $\geq 50\%$ was considered normal.

Exclusion criteria from the study; 1) acute ST-segment elevation myocardial infarction, 2) patients without serum creatinine value or LVEF records. 42 patients whose ACEF score could not be calculated due to lack knowledge of LVEF and creatinine were excluded from the study.

The medical records of the patients were examined retrospectively. Data of demographic and clinical features,

such as age, gender, history of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), smoking, family coronary artery disease (CAD) history, hyperlipidemia, previous CAD, vital signs, laboratory results (glucose, creatinine, troponin I, etc.) and echocardiographic results were collected by the CCU doctor and recorded on standard patient data collection pages.

Besides, DM was defined as a previous history of DM, or a fasting blood glucose level ≥ 126 mg/dl, or above 200 mg/dl at any measurement, or use of oral hypoglycemic agents and/or insulin, or $HbA_{1c} > 6.5\%$ [12]. Existing or former smokers were recorded as 'smokers'. HT was defined as having blood pressure $\geq 140/90$ mmHg and/or antihypertensive drug use.

For the GRACE risk score, patients' age, heart rate, systolic blood pressure (SBP), creatinine value, Killip degree, pre-hospital cardiac arrest, ST-segment deviation on ECG, and increase in troponin I were recorded and GRACE risk scores were calculated [13].

The ACEF score calculated without treatment (PCI or drug treatment) of patients yet. The ACEF score was calculated as follows: formula age (years)/LVEF (%) +1 score for serum creatinine >2 mg/dL [6]. The patients were divided into two groups according to the ACEF score with an optimum cut-off value of 1.283; low ACEF (≤ 1.283 , $n=382$), and high ACEF (> 1.283 , $n=276$). During their hospital stay, all clinical data of the patients were examined and analyzed, and death due to all causes before discharge was accepted as in-hospital mortality. The primary outcome of the study was in-hospital all-cause mortality.

The study protocol was prepared after the local ethical committee approval. The study was designed and conducted under the principles of the Helsinki Declaration.

Statistical analysis

The required sample size power analysis results, including at least 647 individuals were determined. In this case, 82.96% of the power test is expected to be obtained. SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) statistical package program was used to evaluate the data. Variables were determined as mean \pm standard deviation and percentage and frequency values. Variables were evaluated after controlling the preconditions for normality and homogeneity of variances (Shapiro Wilk and Levene Test). While analyzing the data, Independent 2 group t test (Student's t test) was used for the comparison of two groups, and Mann Whitney-U test was used if the prerequisites were not met. The relationship between two continuous variables was evaluated with the Pearson correlation coefficient and the Spearman correlation coefficient if the parametric test did not meet the prerequisites. Multivariate logistic regression analysis was used to see the effect of other variables when the ACEF score value is categorically

Table 1. Demographic and Biochemical Characteristics of Patients according to ACEF Score

Variables	ACEF score		P
	≤1.283	>1.283	
	n=382	n=276	
Age (years)	55.66±10.74	70.15±10.59	0.001^ε
LVEF (%)	56.98±6.33	43.11±9.84	0.001^ε
Creatinine (mg/dL)	1±0.2	1.67±1.53	0.001^Δ
Glucose (mg/dL)	135.8±65.91	162.94±89.31	0.001^ε
Body mass index(kg/m ²)	28.25±4.65	28.05±4.89	0.670 ^ε
Heart rate (pulse/min)	77.41±16.5	81.23±18.03	0.010^ε
SBP (mmHg)	136.41±27.65	135.58±30	0.720 ^ε
DBP (mmHg)	78.85±16.08	77.37±17.11	0.260 ^ε
ALT (mg/dL)	28.07±24.63	31.75±34.78	0.140 ^Δ
Hb (g/dL)	14.35±1.88	13.07±2.28	0.001^ε
Platelet (10 ⁹ /L)	251.58±73.27	239.95±70.37	0.040^ε
Total cholesterol (mg/dL)	185.48±46.88	175.13±45.95	0.060 ^ε
Leukocyte (10 ⁹ /L)	9.66±3.03	10.36±3.68	0.010^ε
Hs-CRP (mg/L)	31.17±50.76	33.16±54.66	0.770 ^Δ
Log-NT-pro-BNP (pg/mL)	3.01±0.65	3.08±0.62	0.550 ^Δ
Troponin I (ng/mL)	337.37±1842.75	1065.06±3618.78	0,001^Δ
GRACE risk score	116.35±31.37	124,52±29,17	0,003^ε

LVEF: left ventricular ejection fraction, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, ALT: Alanine aminotransferase, Hb: hemoglobin, BNP: B-type natriuretic peptide, ^ε(Student's-t test), ^Δ(Mann-Whitney – U Test), The significance of the differences between the p-value groups and statistically significant values are highlighted in bold.

Table 2. Basic clinical features and ACEF score

		ACEF score		Total	p	
		≤1.283	>1.283			
Gender	Male	n	275 ^a	180 ^a	455	0.063
		%	60.40%	39.60%	100.00%	
	Female	n	107 ^a	96 ^a	203	
		%	52.70%	47.30%	100.00%	
HT, n (%)	Yes	n	184 ^a	177 ^b	361	0.001
		%	51.00%	49.00%	100.00%	
	No	n	194 ^a	96 ^b	290	
		%	66.90%	33.10%	100.00%	
DM, n (%)	No	n	259 ^a	152 ^b	411	0.001
		%	63.00%	37.00%	100.00%	
	Yes	n	119 ^a	121 ^b	240	
		%	49.60%	50.40%	100.00%	
Current smoker, n (%)	Yes	n	193 ^a	76 ^b	269	0.001
		%	71.70%	28.30%	100.00%	
	No	n	185 ^a	198 ^b	383	
		%	48.30%	51.70%	100.00%	
Previous CAD, n (%)	No	n	229 ^a	119 ^b	348	0.001
		%	65.80%	34.20%	100.00%	
	Yes	n	149 ^a	153 ^b	302	
		%	49.30%	50.70%	100.00%	

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, ^a and ^b indicate groups that are different, the significance of the differences between the p-value groups and statistically significant values are highlighted in bold.

Figure 1. Correlation between continuous variables

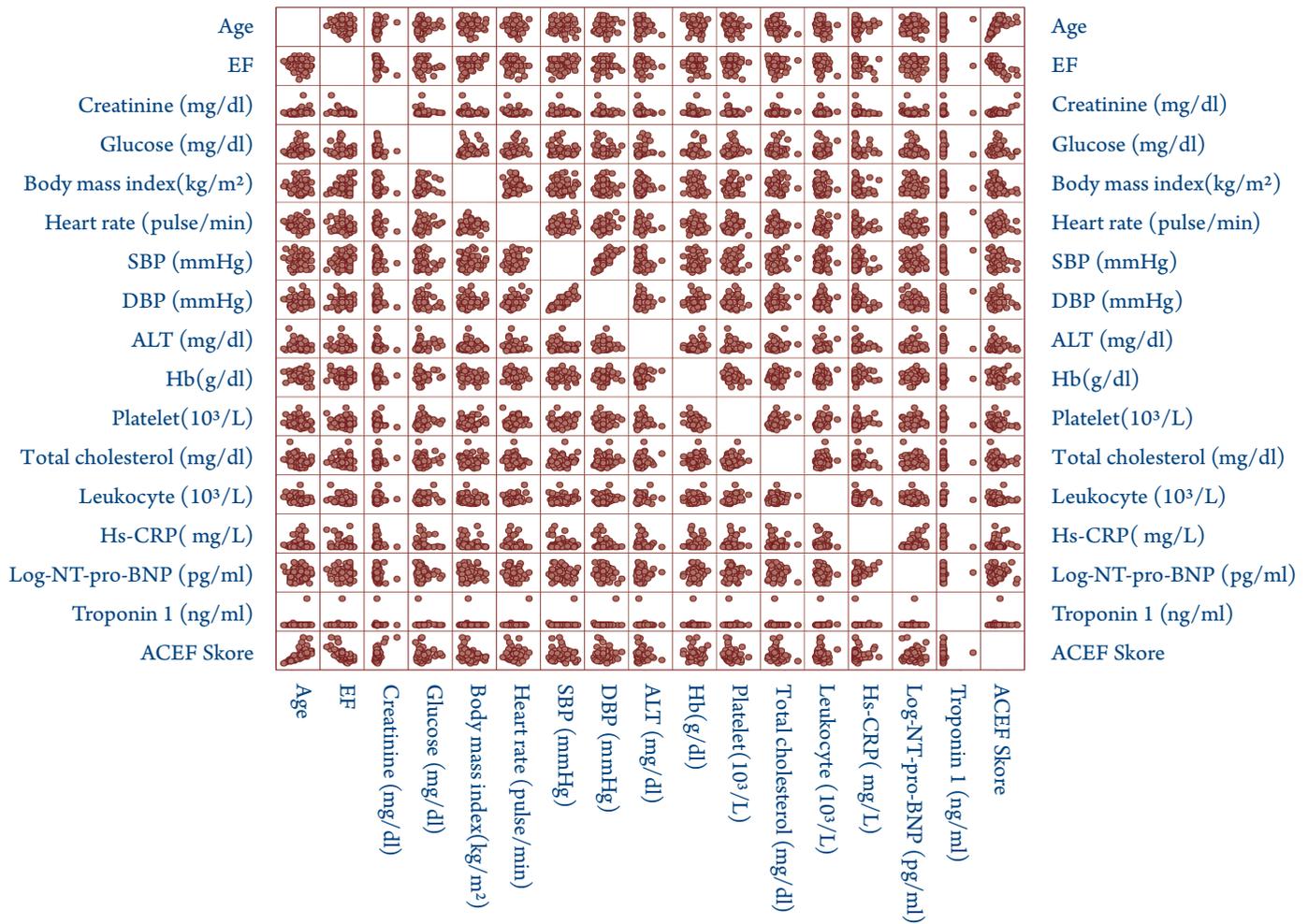
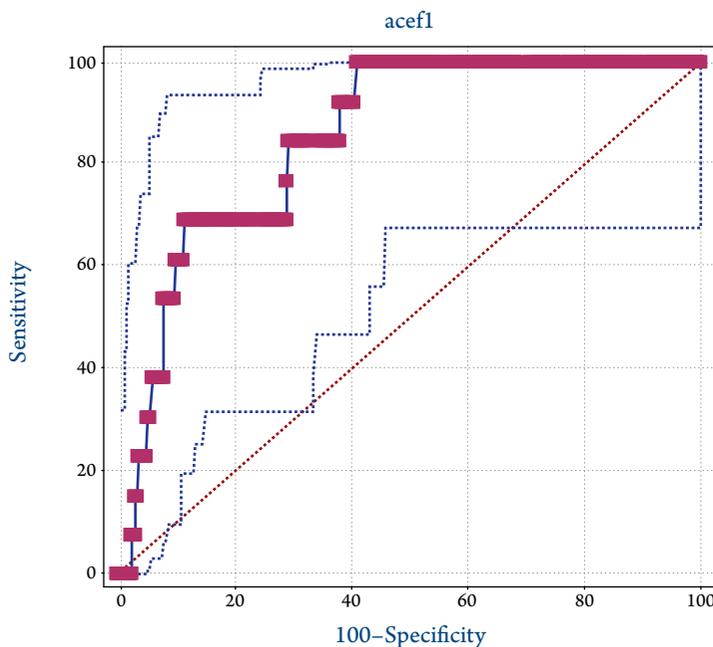


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve of ACEF score in predicting in-hospital in the overall population



Area under the ROC curve (AUC)	0,849
Standard Error ^a	0,0400
95% Confidence interval ^b	0,820 to 0,876
z statistic	8,728
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>1,283	92,31	64,0–99,8	59,22	55,3–63,0	2,26	1,9–2,7	0,13	0,02–0,9	4,4	2,3–7,5	99,7	98,6–100,0

dependent variable. The adjusted odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) are presented. Cut-off values in the responses of the variables were evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC) analysis Youden index method. Area under curve (AUC) value, Sensitivity, Selectivity LR +, LR- values were calculated. For the significance level of the tests, $p < 0.05$ and $p < 0.01$ values were accepted.

Results

The distribution of demographic findings and biochemicals according to ACEF risk groups is shown in Table 1. In addition to age, kidney function, and LVEF, which are components of the ACEF score, in the higher ACEF score group were found higher glucose, lower hemoglobin value, lower platelet value, higher leukocyte value, higher troponin I value and higher GRACE risk score (Table 1). Patients in the higher ACEF score group had a higher prevalence of cardiovascular comorbidity, as did previous CAD and DM (Table 2).

When the patients were compared in two groups as those with and without mortality; the ACEF score was significantly higher in the group with mortality than the group without mortality (2.1 ± 0.53 vs. 1.34 ± 0.56 , $p = 0.001$) (Table 3). The group with mortality had higher age, higher GRACE risk score, low LVEF value, low hemoglobin value, high glucose value, and high leukocyte count compared to the group without mortality (Table 3–4).

In the correlation analysis, the ACEF score was positively correlated with age ($r = 0.64$, $p < 0.0001$), creatinine ($r = 0.47$, $p < 0.0001$), GRACE risk score ($r = 0.188$, $p < 0.0001$), glucose ($r = 0.17$, $p < 0.0001$), heart rate ($r = 0.19$, $p = 0.006$), leukocyte ($r = 0.1$, $p = 0.01$), troponin I value ($r = 0.176$, $p < 0.0001$) while the ACEF score was negatively correlated with LVEF ($r = -0.7$, $p < 0.0001$), hemoglobin ($r = -0.355$, $p < 0.0001$), platelet ($r = -0.11$, $p = 0.004$) and total cholesterol ($r = -0.11$, $p = 0.04$) respectively (Figure 1).

NSTE-ACS patients with high ACEF score are highly selective group with in-hospital mortality of 4.71% (Table 4). In ROC curve analysis, ACEF score presented excellent discrimination in predicting in-hospital mortality: The AUC of ACEF score for predicting in-hospital mortality was 0.849 (95% CI, 0.820 to 0.876; $p < 0.0001$); sensitivity 92.3%; specificity 59.2%, and the optimum cut-off value was > 1.283 (Figure 2).

Predictive predictors for values below and above 1.283 (cut off value) of the ACEF risk score were determined in logistic regression analysis. In the regression analysis, age, creatinine and LVEF which are components of the ACEF score are not included. Decreased hemoglobin (OR=0.7, $p = 0.003$), decreased platelet count (OR=0.99, $p = 0.02$), increased leukocyte count (OR=1.1, $p = 0.01$), increased troponin I (OR=1.0001, $p = 0.03$), GRACE risk score (OR=1.09, $p = 0.003$) and smoking (OR=0.4, $p = 0.01$) are independent determinants of the high ACEF score in the multivariate regression (Table 5).

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

	Mortality (-)	Mortality (+)	p, value
	n=645	n=13	
Age (years)	61.49±12.81	74.31±7.47	0.001
LVEF (%)	51.37±10.37	40.92±12.84	0.001
Creatinine (mg/dL)	1.27±1.05	1.6±1.06	0.260
Glucose (mg/dL)	145.09±75.34	247.85±119.09	0.010
Body mass index (kg/m ²)	28.16±4.76	28.82±4.35	0.660
Heart rate (pulse/min)	78.78±16.89	90.38±28.64	0.170
SBP (mmHg)	136.03±28.63	137.62±29.47	0.840
DBP (mmHg)	78.18±16.42	80.62±21.78	0.600
ALT (mg/dL)	29.4±29.19	41.36±35.64	0.180
Hb (g/dL)	13.84±2.14	12.63±2.26	0.040
Platelet (10 ⁹ /L)	247.39±72.62	213.54±39.73	0.090
Total cholesterol (mg/dL)	181.63±46.98	166.75±12.58	0.530
Leukocyte (10 ⁹ /L)	9.84±3.16	15.17±6.54	0.010
Hs-CRP (mg/L)	32.44±52.79	12.4±16.44	0.400
Log-NT-pro-BNP (pg/mL)	3.06±0.63	2.61±0.57	0.120
Troponin I (ng/mL)	629.4±2761.4	1273,2±2249,1	0.400
GRACE risk score	118.37 ±29.63	137,61±36,93	0.003
ACEF score	1.34±0.56	2.1±0.53	0.001

LVEF: left ventricular ejection fraction, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, ALT: Alanine aminotransferase, Hb: hemoglobin, the significance of the differences between the p-value groups and statistically significant values are highlighted in bold.

Table 4. Basic clinical features and in-hospital mortality

			Mortality		Total	p
			No	Yes		
Gender, n (%)	Male	n	446 ^a	9 ^a	455	0.99
		%	98.00%	2.00%	100.00%	
	Female	n	199 ^a	4 ^a	203	
		%	98.00%	2.00%	100.00%	
HT	Yes	n	355 ^a	6 ^a	361	0.49
		%	98.30%	1.70%	100.00%	
	No	n	283 ^a	7 ^a	290	
		%	97.60%	2.40%	100.00%	
DM	No	n	403 ^a	8 ^a	411	0.904
		%	98.10%	1.90%	100.00%	
	Yes	n	235 ^a	5 ^a	240	
		%	97.90%	2.10%	100.00%	
Current smoker, n (%)	Yes	n	264 ^a	5 ^a	269	0.83
		%	98.10%	1.90%	100.00%	
	No	n	375 ^a	8 ^a	383	
		%	97.90%	2.10%	100.00%	
Previous CAD	No	n	341 ^a	7 ^a	348	0.98
		%	98.00%	2.00%	100.00%	
	Yes	n	296 ^a	6 ^a	302	
		%	98.00%	2.00%	100.00%	
ACEF score	≤1.283	n	381 ^a	1 ^b	382	0.001
		%	100.00%	0.00%	100.00%	
	>1.283	n	264 ^a	12 ^b	276	
		%	95.28%	4.71%	100.00%	

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, ^a and ^b indicate groups that are different, the significance of the differences between the p-value groups and statistically significant values are highlighted in bold.

Table 5. Independent determinants of high ACEF (> 1.283) score in multivariate regression analysis

	B	S. E.	Wald	df	p	OR	Lower	Upper
							95% C. I. for OR	
Heart rate	0.009	0.007	1.438	1	0.231	1.009	0.995	1.023
Hemoglobin	-0.284	0.076	13.976	1	0.001	0.752	0.648	0.873
Platelet	-0.005	0.002	4.553	1	0.033	0.995	0.991	1.000
Total cholesterol	0.001	0.003	0.190	1	0.663	1.001	0.995	1.008
Leukocyte	0.104	0.045	5.317	1	0.021	1.109	1.016	1.212
Troponin	0.000	0.000	4.849	1	0.028	1.000	1.000	1.001
GRACE	0.009	0.003	8.863	1	0.003	1.090	1.003	1.915
Gender (male)	-0.644	0.345	3.485	1	0.062	0.525	0.267	1.033
Hypertension	-0.642	0.307	4.383	1	0.036	0.526	0.289	0.960
Diabetes mellitus	0.176	0.289	0.373	1	0.542	1.193	0.677	2.102
Smoker	0.984	0.306	10.348	1	0.001	2.676	1.469	4.874
Previous CAD	0.247	0.286	0.748	1	0.387	1.280	0.731	2.242
Constant	2.189	1.423	2.367	1	0.124	8.924		

OR: Odds ratio, CI: confidence interval, CAD: coronary artery disease, the significance of the differences between the p-value groups and statistically significant values are highlighted in bold.

Discussion

In this study, we analyzed the association between ACEF score and GRACE risk score and in-hospital mortality in patients with NSTEMI-ACS. We found that the ACEF score has a good predictive ability for in-hospital mortality. The ACEF score was positively correlated with GRACE risk score.

According to the ACEF score, two different risk groups can be defined. The ACEF score can provide a very simple and easy-to-calculate tool to classify the daily clinical practice risk of NSTEMI-ACS patients.

There are pathophysiological differences between NSTEMI-ACS and ST-segment elevation myocardial infarction. In

NSTE-ACS, it usually involves situations in which coronary blood flow is reduced, such as incomplete (partial) or temporary total coronary occlusion, rather than complete coronary artery occlusion. This difference is important when determining the treatment of patients with NSTE-ACS [14, 15]. In NSTE-ACS, treatment plan is made according to the patient's risk. Although mortality rates have decreased significantly compared to the pre-PCI period, a significant number of patients with NSTE-ACS still suffer from death. Therefore, there is an urgent need to identify patients at high risk of mortality. Moreover, we can say that a risk assessment is the most important step to organize the treatment of each patient with NSTE-ACS (early invasive or conservative) after hospitalization and to determine the short and long term prognosis. Because the success of the treatment of patients who apply with NSTE-ACS is often directly related to the risk of the patients [16]. Since risk stratification in NSTE-ACS patients is a very important step in directing treatment, different risk assessment strategies have been developed over time. The 2018 ESC myocardial revascularization guidelines highlight the role of the NSTE-ACS risk classification in the decision-making process (especially invasive strategy) for the treatment of patients [17]. It is recommended to calculate the GRACE risk score in nowadays international guidelines for risk stratification in patients with NSTE-ACS [15]. In addition, it has been reported that the GRACE risk score has a superior discriminating performance compared to other ACS risk scores [18]. Our study is the study to examine the relationship between GRACE risk score and ACEF score in patients with NSTE-ACS. A positive correlation was found between the GRACE risk score and ACEF score ($p < 0.001$). Included the ACEF score in the ESC myocardial revascularization guidelines (Class IIB) in 2010 [19] and the 2018 update was similarly done [17]. In previous studies, in-hospital mortality rate of NSTE-ACS was found to be approximately 4.9–5.2% [20]. In our study, in-hospital mortality was 4.71%, and this is very similar to in-hospital mortality data of the GRACE risk score and data from previous studies [2, 21]. Data on the predictive value of the ACEF score in patients presenting with NSTE-ACS are scarce. In an Acute Catheterization and Emergency Response Triage Strategy (ACUTY) study conducted in patients with NSTE-ACS, we retrospectively compared the existing 6 risk scores and analyzed the ACEF score as a subgroup, but as a result of the study, a very good distinction was not determined for the ACEF score [21]. In previous studies evaluating ACEF scores in various patient groups, ACEF was generally divided into three groups as low, medium and high. Unlike previous studies, it is a simpler classification to divide patients into two groups based on the cut-off value of 1.23 instead of three groups based on ACEF value and it may be more advantageous for this [21–23]. We also found that NSTE-ACS patients had

very good predictive accuracy in ACEF score for in-hospital mortality (AUC 0.849). Therefore, our classification method could be a practical and simple solution for grouping these patients. In our study, it was determined that ACEF scores of patients before taking coronary angiography or PCI had strong accuracy in predicting in-hospital mortality (AUC 0.849). Determination of the ACEF score before coronary angiography or PCI may have eliminated possible effects on creatinine value and LVEF.

Similar to the data in previous studies, the proportion of patients with DM and previously CAD was higher in the high ACEF score group [7]. Also, in our study, a high ACEF score group was found to be associated with worse clinical markers, such as higher troponin value, lower hemoglobin value, higher leukocyte, lower platelet, etc. Therefore, the ACEF score accurately reflects the comorbidities that can be encountered in patients with NSTE-ACS by correctly including three variables.

Our study has some limitations. This study is a single-center retrospective study and may be small in number and needs further validation with multicenter and larger cohort studies. Multivariate analysis was done to adjust possible risk factors, but confounding factors may affect clinical outcomes. The ACEF score was calculated only when patients were hospitalized. Because we do not have long-term follow-up results, so we do not know the prognostic value of this score in the long-term follow-up.

Conclusions

The ACEF score could be considered as a simple, easy to calculate, highly useful risk classification tool for the initial assessment of patients with NSTE-ACS. Also, this score includes 3 independent variables such as age, creatine, and LVEF, and they are constantly variable. Besides, the ACEF score may provide a more objective assessment compared to other more complex risk scores, since it does not contain any categorical variable such as Killip classification or any variables that may include inter-observer variability in comments such as coronary angiography [13, 24, 25]. We found that the ACEF score correlates with the GRACE risk score and the ACEF score has a very strong ability to assess in-hospital mortality. We think that the ACEF score may be more useful in identifying high-risk patients very quickly and in referring patients to urgent or early invasive treatment, or in the detection and follow-up of patients who need close monitoring, especially in clinical practice, compared to other complex risk scores.

Funding

No funding was received for our study. Authors declared no financial support.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 11/10/2020

REFERENCES

- Giugliano RP, Braunwald E. The Year in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2127–39. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.972
- 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
- Chiara AD, Fresco C, Savonitto S, Greco C, Lucci D, Gonzini L et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *European Heart Journal*. 2006;27(4):393–405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi557
- 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
- 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
- Ranucci M, Castelvichio S, Conte M, Megliola G, Speziale G, Fiore F et al. The easier, the better: Age, creatinine, ejection fraction score for operative mortality risk stratification in a series of 29,659 patients undergoing elective cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;142(3):581–6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.064
- Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel M-A et al. Value of Age, Creatinine, and Ejection Fraction (ACEF Score) in Assessing Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions in the 'All-Comers' LEADERS Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(1):47–56. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958389
- Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Castagno D, Sheiban I, De Servi S, Tamburino C et al. Simplifying clinical risk prediction for percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions: the case for the ACEF (age, creatinine, ejection fraction) score. *EuroIntervention*. 2012;8(3):359–67. DOI: 10.4244/EIJV8I3A55
- Di Serafino L, Borgia F, Maeremans J, Pyxaras SA, De Bruyne B, Wijns W et al. The Age, Creatinine, and Ejection Fraction Score to Risk Stratify Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusion. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(8):1158–64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.034
- 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.ghheart.2012.08.001
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi108
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
- 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
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426–579. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318212bb8b
- Morrow D. Cardiac-Specific Troponins Beyond Ischemic Heart Disease. P. 149-170 [DOI: 10.1007/978-1-59259-385-9_9]. In: *Cardiac Markers* [ISBN: 978-1-59259-385-9] Wu AHB, editor -Totowa, NJ: Humana Press;2003.
- 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
- 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
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T et al. 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). *European Heart Journal*. 2010;31(20):2501–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq277
- 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
- Palmerini T, Caixeta A, Genereux P, Cristea E, Lansky A, Mehran R et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *American Heart Journal*. 2012;163(3):383-391.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.11.010
- Gao S, Liu Q, Ding X, Chen H, Zhao X, Li H. Predictive value of the combination of age, creatinine, and ejection fraction score and diabetes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: Coronary Artery Disease. 2020;31(2):109–17. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000791
- Stähli BE, Wischnewsky MB, Jakob P, Klingenberg R, Obeid S, Heg D et al. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*. 2018; 270:7–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.134
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031–7. PMID: 11044416
- Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel M-A, Garcia-Garcia HM et al. The SYNTAX score revisited: A reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;75(6):946–52. DOI: 10.1002/ccd.22372

Ардашев А. В.¹, Беленков Ю. Н.¹, Матюкевич М. Ч.², Снежицкий В. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СМЕРТНОСТЬ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

В обзоре рассмотрены основные причины и факторы риска смерти пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Проанализированы современные терапевтические стратегии ведения пациентов с ФП с точки зрения их влияния на прогноз и показатели смертности. Уделено особое внимание стратегии контроля ритма, клинической важности метода катетерной абляции в лечении пациентов с ФП и сердечной недостаточностью.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; смертность; сердечная недостаточность; контроль ритма; катетерная абляция; стратегии терапии

Для цитирования Ardashev A.V., Belenkov Yu.N., Matsiukevich M.Ch., Snezhitskiy V.A. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologia*. 2021;61(2):91–98. [Russian: Ардашев А. В., Беленков Ю. Н., Матюкевич М. Ч., Снежицкий В. А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021;61(2):91–98]

Автор для переписки Матюкевич Марина Чеславовна. E-mail: mary0305@mail.ru

Эпидемиология фибрилляции предсердий

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, частота развития которой у населения экономически развитых стран составляет 1–2%. В 2010 г. ФП страдали более 33 млн людей по всему миру, из них примерно 20,9 млн мужчины и 12,6 млн женщины. В настоящее время эти показатели увеличились согласно росту возрастной распространенности, соответственно увеличились и показатели общей заболеваемости [1–3]. Возраст относится к основным факторам риска возникновения ФП. Так, среди населения моложе 55 лет распространенность ФП составляет около 0,5%, а среди населения старше 85 лет – около 15% [1]. Распространенность ФП также растет в связи с увеличением продолжительности жизни населения и с распространением образа жизни, насыщенного факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, к 2050 г. прогнозируется рост распространенности ФП в 2–3 раза [1, 4].

Смертность при фибрилляции предсердий

ФП является лидирующей причиной смерти от ССЗ и главной причиной госпитализации, связанной с аритмией, достигая 35% всех случаев [5]. Без надлежащей терапии ФП ассоциирована с 1,5–2-кратным увеличением смертности и в 5 раз большим риском развития инсульта и явлений тромбоэмболии [1, 2, 4, 5]. Согласно данным Medicare, ФП ассоциирована с увеличением госпитальной смертности (25,3% у пациентов с ФП против 16% у пациентов без ФП), летальности в первые 30 дней после поступления в стационар (29,3% у пациентов с ФП против 19% у пациентов без ФП) и смертности в течение

года (48,3% у пациентов с ФП против 32,7% у пациентов без ФП) [6]. В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 при анализе смертности у пациентов с ФП за 2,8 года умерли 2 349 пациентов, из которых 1668 (71%) – от ССЗ. Внезапная сердечная смерть (ВСС) составила 44,9% случаев смерти от ССЗ и 31,7% от всех случаев смерти. После ФП по частоте возникновения причинами смерти от ССЗ являются сердечная недостаточность (СН) или кардиогенный шок (23,4%), ишемический инсульт (8,8%) и фатальное кровотечение (7,4%) [4]. Таким образом, ВСС является наиболее распространенным видом смерти от ССЗ у пациентов с ФП, достигая 22,3–31,7% от всех случаев смерти, что также подтверждено в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF [2, 4, 7].

В мета-анализе 7 исследований с участием 48 694 пациентов с ФП при оценке частоты ВСС совокупный относительный риск ВСС составил 1,88 (95% доверительный интервал – ДИ от 1,36 до 2,60) за средний период наблюдения 3 года. Так как ФП имеет общие факторы риска и патофизиологические механизмы развития с другими заболеваниями сердца, такими как коронарная болезнь сердца и СН, которые служат наиболее распространенными субстратами для ВСС, сложно говорить о непосредственной связи ФП и ВСС [7]. В крупном мета-анализе 27 опубликованных исследований из базы данных MEDLINE и EMBASE проведен сравнительный анализ частоты ВСС у пациентов с ФП в следующих группах пациентов: с коронарным заболеванием сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гипертрофической кардиомиопатией, с синдромом Бругада и у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС). Мета-анализ продемонстрировал,

что ФП значительно увеличивает риск ВСС или возникновения фибрилляции желудочков (ФЖ) в общей популяции и в указанных группах пациентов, даже при наличии ЭКС [2]. Сама ФП является независимым предиктором риска ВСС [1]. Ввиду того что 92,8% случаев ВСС развивается вне стационара, непредсказуемо (47,7%) и без предшествующих симптомов (66,0%), определение и модификация факторов риска ВСС у пациентов с ФП помогут значительно улучшить прогноз и выживаемость данных пациентов [1, 4].

Согласно данным исследования ENGAGE AF-TIMI 48, пациенты, у которых была зафиксирована ВСС, чаще имели персистирующую или постоянную форму ФП (82,9%), тяжелую СН (72,9%), риск ≥ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (75,4%) и сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50% [4]. По сравнению с пациентами, умершими от других ССЗ или не от ССЗ, для пациентов, умерших от ВСС, характерны более низкие оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc, более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), более частое назначение сердечных гликозидов и редкое назначение бета-адреноблокаторов, отказ от приема антагонистов витамина К, более низкая ФВ ЛЖ и электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [2, 4]. Взаимосвязь между ГЛЖ, артериальной гипертензией (АГ) и ВСС очень сложная. Р. М. Okin и соавт. [8] в исследовании LIFE сообщают о более чем в 3 раза повышении риска возникновения ВСС у пациентов с АГ и ГЛЖ при возникновении ФП. В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 93,6% пациентов получали гипотензивную терапию и почти у 25% пациентов, умерших от ВСС, имелись электрокардиографические признаки ГЛЖ. Следовательно, ГЛЖ является независимым предиктором ВСС, но остается неясным, выступает ГЛЖ субстратом для возникновения ВСС или лишь маркером длительно существующей АГ [4, 7].

На основании общих данных исследования ENGAGE AF-TIMI 48 основными предикторами ВСС были определены ФВ ЛЖ <50%, СН III–IV функционального класса по NYHA и перенесенный инфаркт миокарда – ИМ ($p < 0,001$ для каждого). Дополнительными прогностически значимыми факторами ВСС, но не ассоциированными со смертностью от других причин, были мужской пол, электрокардиографические признаки ГЛЖ, ЧСС >80 уд/мин, прием сердечных гликозидов, прекращение приема антагонистов витамина К и отказ от приема бета-адреноблокаторов [4].

Сочетанные заболевания при фибрилляции предсердий и их влияние на смертность

Изучение влияния изолированной ФП на риск ВСС представляет меньший практический интерес, так как только в 10–15% случаев ФП развивается в отсут-

ствии сочетанных заболеваний. Чаще ФП либо связана с развитием нового сопутствующего заболевания, либо развивается на фоне существующей патологии. Крупное шведское исследование, включившее 272 186 пациентов с пароксизмальной формой ФП, сообщило о наличии, по крайней мере, одного сопутствующего заболевания у пациентов с ФП (69,5%), в отличие от пациентов без ФП (29,2%) [1]. Кроме того, можно принять во внимание данные Биобанка Великобритании с крупнейшей когортой участников (5 026 337 пациентов, возраст 37–73 лет), среди которых 3651 (0,7%) участник заявил о наличии ФП. Примерно 80% участников с ФП имели минимум одно сочетанное длительно существующее заболевание, и 55,2% – минимум одно сочетанное кардиометаболическое заболевание. Наличие хотя бы одного кардиометаболического сочетанного заболевания увеличивает риск смерти на 83%, а одного некардиометаболического заболевания – на 45%. У пациентов с ФП наличие ≥ 4 сочетанных заболеваний в 6 раз увеличивает риск смерти. Однако перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) не оказали статистически значимого влияния на уровень общей смертности (относительный риск – ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,52 до 1,39) [3].

Хотя исследование Биобанка Великобритании имеет ряд серьезных ограничений, некоторые данные в нем сопоставимы с данными других более ранних исследований. Так, наличие СН и ФП было ассоциировано с наиболее высоким риском смерти, что также подтверждено в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF. СН, ИМ в анамнезе и сахарный диабет (СД) являются сильнейшими предикторами ВСС у пациентов с ФП [1, 3, 9, 10].

Таким образом, наличие сочетанного или многих заболеваний должно учитываться при стратификации риска смерти у пациентов с ФП. Наиболее распространенная шкала стратификации риска у пациента с ФП – CHA₂DS₂-VASc, разработана для оценки риска возникновения инсульта и определения необходимости назначения антикоагулянтной терапии [1]. Однако уже достаточно данных о том, что у пациентов с впервые выявленной ФП риск смерти гораздо выше, чем риск возникновения инсульта [3]. Из всех случаев смерти, ассоциированных с ФП, только 1 из 10 смертей возникла по причине инсульта и более 7 из 10 являлись кардиоваскулярными. Значит, такие пациенты чаще умирают от ССЗ, обычно от СН. Более сложные шкалы оценки риска смерти, например, шкала GARFIELD-AF, статистически точнее прогнозирует смертность от всех причин и является в этом вопросе приоритетнее шкалы CHA₂DS₂-VASc. В дальнейшем она может быть внедрена в электронную базу данных для расчета риска развития инсульта, смерти от всех причин и клинически значимого кровотечения [11]. Одна из шкал оценки рисков

смерти – ABC-death – имеет уровень прогностического индекса (с-индекс) 0,74 (95% ДИ от 0,72 до 0,76), тогда как с-индекс для CHA₂DS₂-VASc равен 0,58 (95% ДИ от 0,56 до 0,61). Тем не менее клиническая значимость какой-либо шкалы для оценки риска смерти требует дальнейших исследований. Риск развития ССЗ – непостоянная величина, которая меняется с возрастом и другими показателями и нуждается в регулярной переоценке; в данном случае динамика является наиболее приоритетной в прогнозировании отдаленных последствий [1].

Сочетание сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Патофизиологическая связь

В настоящее время большой интерес представляет сочетание ФП и СН как двух наиболее распространенных ССЗ, ассоциированных с увеличением смертности [1]. СН развивается примерно у 40% пациентов с ФП и обуславливает 15–30% всех случаев смерти пациентов с ФП [12, 13]. Распространенность ФП увеличивается с прогрессированием функционального класса (ФК), среди пациентов с СН I ФК распространенность ФП составляет <5%, тогда как среди пациентов с СН IV ФК – около 50%. Определить первостепенность процессов: СН и ее прогрессирование способствует возникновению и закреплению ФП или развившаяся ФП способствует прогрессированию СН – пока нельзя [5, 7, 14, 15]. СН, согласно данным исследования RE-LY, является главным предиктором ВСС у пациентов с ФП (ОР 2,24 при 95% ДИ от 0,8 до 2,9), поэтому важно более тщательное рассмотрение перекрестных патофизиологических механизмов между ФП и СН для оказания влияния на ВСС через причинно-следственную связь [7].

Согласно современным данным, асинхронные сокращения миокарда вследствие частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) продолжительностью более 15% суточного ритма могут вызывать негативное ремоделирование миокарда с дилатацией и снижением систолической функции ЛЖ [16, 17]. Поэтому тахисистолическая форма ФП с плохо контролируемым желудочковым ответом является наиболее распространенной причиной тахи-индуцированной кардиомиопатии (ТикМП) [13, 16]. У пациентов с СН увеличение конечного диастолического объема ЛЖ и дилатация предсердий также дают начало электрическому и структурному ремоделированию миокарда, что служит субстратом для возникновения ФП. В дальнейшем ФП посредством развития ТикМП вызывает прогрессивное снижение сердечного выброса, усугубляя течение СН и замыкая порочный круг [5, 16, 18, 19]. Однако если ФП развилась не на фоне СН, то ТикМП, возникшая вследствие аритмии, в большинстве случаев быстро и успешно обратима после восстановления синусо-

вого ритма или адекватного контроля ЧСС [15]. Таким образом, воздействие на ФП снижает риск развития СН или ее прогрессирование [13].

Несмотря на обратимость дисфункции сердца, после восстановления синусового ритма, субстрат для развития аритмии и неблагоприятных исходов СН сохраняется [16]. Дисфункция эндотелия, структурное ремоделирование предсердий, фиброз и воспаление, ассоциированные с СН, способствуют активации протромбиновой системы, поэтому восстановление синусового ритма или обратимость дисфункции ЛЖ не дают гарантии снижения риска развития цереброваскулярных заболеваний [18]. В шкале CHA₂DS₂-VASc компонент «С» характеризует декомпенсацию СН независимо от ФВ или умеренной систолической дисфункции ЛЖ. Этим можно объяснить то, что шкала CHA₂DS₂-VASc предиктивна в отношении риска возникновения инсульта при СН независимо от наличия ФП [13].

Наличие СН и ФП не только взаимно ухудшает прогноз и качество жизни пациента, но и усложняет определение терапевтических подходов, что ставит вопрос о поиске эффективной и безопасной терапии для данной группы пациентов [1, 20].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и ее влияние на риск смертности

Известно, что антикоагулянтная терапия эффективно снижает риск развития тромбозов и ишемических осложнений у пациентов с ФП. Однако смертность среди пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, достигает 9% [6, 9]. На основании данных 4 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), в которых пациенты с ФП получали варфарин или новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), установлено, что удельный вес смертей от ССЗ у пациентов на фоне антикоагулянтной терапии составляет 64%, от не ССЗ – 30% (у 6% пациентов причина смерти не установлена). Смерть от ССЗ в 46% случаев наступает в результате острой сердечной патологии (28% – ВСС, 15% случаев – декомпенсация СН и 3% – ИМ), далее по распространенности идет смертность вследствие онкологических заболеваний (11%), инфекций (9%), ишемического инсульта/системной тромбоэмболии (6%) и кровотечения (6%) [4, 9].

Средняя годовая смертность с учетом типа антикоагулянтной терапии составляет 4,46% в год для пациентов, принимавших НПОАК, и 4,87% в год для группы, принимавшей варфарин [9]. Анализ причин смертности в группе НПОАК выявил статистически значимое снижение смертности от общих причин (ОР 0,90 при 95% ДИ

от 0,86 до 0,95), от ССЗ (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,84 до 0,95) и от неустановленных причин (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,98) в сравнении с группой варфарина. Наблюдаемые различия в большей степени были достигнуты за счет снижения частоты развития осложнений в виде фатального кровотечения (геморрагический инсульт и другие внутри- и внечерепные кровотечения), продемонстрировав сопоставимую эффективность в профилактике ишемических/тромбоэмболических осложнений. Средняя годовая смертность по причине фатальных кровотечений составляет 0,19% в год для группы НПОАК и 0,38% в год для группы варфарина. Согласно полученным данным, НПОАК не приоритетнее, но безопаснее, чем варфарин. Наконец, различий по влиянию на риск смерти от не ССЗ между двумя методами антикоагулянтной терапии нет [9].

Для формирования полноценного представления о влиянии НПОАК необходимо обозначить, что препараты этой группы обладают внутривидовой специфичностью относительно эффективности и безопасности. Прием апиксабана по сравнению с варфарином ассоциирован со значительным снижением риска клинически значимого кровотечения, внутричерепного кровоизлияния и желудочно-кишечного кровотечения. Дабигатран эффективнее снижает риск клинически значимого кровотечения и внутричерепного кровоизлияния, без значимых различий по влиянию на риск желудочно-кишечного кровотечения в сравнении с варфарином. Ривароксабан имеет сопоставимые риски серьезного кровотечения в сравнении с варфарином, эффективнее снижает риск внутричерепного кровоизлияния, но повышает риск желудочно-кишечного кровотечения [21].

Таким образом, наиболее распространенной причиной смерти у пациентов на фоне антикоагулянтной терапии является смерть от ССЗ, включая ВСС, СН и ИМ. Тип антикоагулянтной терапии оказывает минимальное положительное влияние на уровень общей смертности, а значит, необходим поиск других методов клинически значимого снижения риска смерти от ССЗ у пациентов с ФП [9, 21].

Контроль ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и влияние синусового ритма на выживаемость

Основными задачами лечения пациентов с ФП являются положительное влияние на конечные точки (снижение смертности), повышение качества жизни и снижение числа случаев неплановой госпитализации. Определение приоритетной стратегии для пациентов с ФП между стратегиями контроля ритма и контроля ЧСС долгое время вызывало споры [5, 20]. Несмотря на то что исследования AFFIRM и AF-CHF не продемонстрировали раз-

личий во влиянии на смертность между этими двумя консервативными методами, стоит взглянуть на этот вопрос под другим углом.

Согласно данным исследования DIAMOND-CHF, в котором пациенты были рандомизированы в группы приема дофетилида и плацебо, доля пациентов, сохранивших синусовый ритм, в группе дофетилида составила 65%, в группе плацебо – 30%. Если в группе дофетилида частота госпитализаций была ниже, то по смертности группы не различались (41% в группе дофетилида против 42% в группе плацебо) [5]. В исследовании AF-CHF в группе контроля ритма применялись антиаритмические препараты – ААП (амиодарон, соталол и дофетилид), а также метод электрической кардиоверсии. В группе контроля ЧСС применялись бета-адреноблокаторы и сердечные гликозиды. Хотя число пациентов с синусовым ритмом в группе контроля ритма было большим (70–80%), по общей смертности группы не различались (32% в группе контроля ритма против 33% в группе контроля ЧСС; $p=0,68$). Эти результаты подвергли сомнению приоритетность стратегии контроля ритма. Однако если в исследовании DIAMOND-CHF учитывать синусовый ритм как временную переменную, то среди пациентов с синусовым ритмом смертность была значительно ниже. Эти результаты также воспроизводимы во вторичном анализе данных исследования AFFIRM. Новые результаты указывают на положительную связь синусового ритма и выживаемости пациентов с ФП. Тем не менее затруднительно продемонстрировать приоритетность стратегии контроля ритма ААП перед методом адекватного контроля ЧСС [15]. Ряд исследований свидетельствует о том, что улучшения, достигнутые восстановлением синусового ритма, нивелированы побочными эффектами ААП [5]. Фармакологический контроль ритма не приоритетнее адекватного контроля ЧСС в снижении смертности. ААП не способны в одиночку поддерживать синусовый ритм достаточно долго, чтобы продемонстрировать преимущества метода [15, 20, 22]. Таким образом, улучшения выживаемости пациентов с ФП можно ожидать при достижении синусового ритма другим способом, избегая длительного приема ААП [5, 15, 20]. В этом свете процедура катетерной абляции (КА) становится более привлекательной.

КА является эффективным методом восстановления синусового ритма у пациентов с ФП, резистентной к ААП [17, 23]. Наибольший интерес представляет влияние процедуры КА на конечные точки (смертность, частота неплановой госпитализации, связанная с прогрессированием СН) [23]. В исследовании SABANA [24] при анализе согласно рандомизации (ИТТ-анализ) различий во влиянии на смертность между методами КА и медикаментозного контроля ритма не выявлено, смерт-

ность от всех причин соответственно составила 5,2% против 6,1% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,6 до 1,21; $p=0,38$) и 51,7% против 58,1% – показатели смертности от ССЗ или госпитализации, связанной с ССЗ (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,74 до 0,93; $p=0,001$) без статистически значимых различий между группами. Однако после анализа данных согласно протоколу оказанной помощи (рег protocol), общая смертность среди пациентов, прошедших процедуру КА, составила 4,4%, а среди получавших консервативную терапию – 7,5% (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,42 до 0,86; $p=0,005$), смертность от всех причин и случаи госпитализации, связанные с ССЗ, – 41,2% у пациентов, прошедших КА, и 74,9% в группе пациентов, получавших медикаментозную терапию (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,74 до 0,93). Таким образом, КА снижала смертность и частоту госпитализаций от ССЗ на 17% в сравнении с консервативной терапией [20]. В рандомизированных исследованиях принято придерживаться ИТГ-анализа, так как группы более однородны по факторам риска, а также в данном случае исследователи, предполагая, что 25–30% пациентов из группы медикаментозной терапии может быть выполнена КА, увеличили мощность исследования, что свидетельствует в пользу ИТГ-анализа. Однако многие утверждают, что нельзя говорить о полученной пользе от КА у пациентов, которым она не была проведена. Таким образом, мнения ведущих специалистов расходятся [13].

В настоящее время медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) является терапией первой линии для пациентов с ФП, хотя рецидив ФП в течение первых 12 мес может достигать 63%. Мета-анализ 9 исследований, проведенный J. Jarman и соавт. [25], продемонстрировал у пациентов с ФП снижение риска развития СН на 38% (ОР 0,62; $p=0,0318$), снижение риска смерти на 50% (ОР 0,50; $p=0,0082$) и риска возникновения данных исходов в комплексе на 43% (ОР 0,57; $p=0,0009$) после процедуры КА по сравнению с ААТ.

Еще нельзя утверждать о приоритетности метода КА, но уже стоит подробнее изучить целесообразность расширения показаний к ее проведению для большей группы пациентов [26].

Катетерная абляция у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

Имеется достаточно данных о благоприятном влиянии КА на конечные точки у пациентов с ФП и СН со сниженной ФВ ЛЖ [20]. Исследования ААТАС [27] и CAMERA-MRI [28] показали, что процедура КА увеличивает период, в течение которого отсутствует ФП, увеличивает ФВ ЛЖ, тем самым снижая степень прогрессирования СН, число случаев госпитализации и смертность в сравнении с терапией амиодароном [5, 17]. В исследова-

нии CASTLE AF [29] уровень общей смертности в группе КА составил 13,4%, а в группе консервативной терапии 25% ($p=0,01$), уровень смертности от ССЗ в группе КА составил 11,2% против 22,3% в группе медикаментозной терапии ($p=0,009$), частота неплановой госпитализации, связанной с прогрессированием СН, в группе КА составила 20,7% и в группе медикаментозной терапии 35,9% ($p=0,004$). В группе КА увеличение ФВ ЛЖ через 60 мес составило 8%, тогда как в группе медикаментозной терапии – всего 0,2% ($p=0,005$) [5, 12, 17, 20]. Статистически значимые улучшения наблюдались не ранее 36 мес после процедуры [12].

Согласно результатам крупного мета анализа 7 РКИ из баз данных PubMed, Embase и Кокрейновской библиотеки, среди пациентов с ФП и ФВ ЛЖ <50%, прошедших процедуру КА, у 64,2% ФП отсутствовала после первой процедуры, и у 74,9% – после повторной процедуры КА по показаниям [5, 17]. В группе КА существенно снизился риск смерти от общих причин (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,35 до 0,76). Процедура КА была ассоциирована с увеличением ФВ ЛЖ на 7,57% (95% ДИ от 3,72 до 11,41). У пациентов были улучшены показатели теста с 6-минутной ходьбой и скорости пикового потребления кислорода – VO_2 ($p=0,004$). Выявлена статистически значимая корреляция между ФВ ЛЖ и VO_2 . Улучшение VO_2 связано с более высокой выживаемостью пациентов с ФП и СН [10, 14, 17]. Основываясь на полученных результатах, следует рассмотреть рекомендации о необходимости повторной КА для пациентов с СН и рецидивом ФП для более вероятного установления синусового ритма у таких пациентов [17, 23].

Однако не было обнаружено различий во влиянии на цереброваскулярные осложнения между группами (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,23 до 1,36). Поэтому пациентам с высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc следует принимать антикоагулянтную терапию даже после восстановления синусового ритма [30].

В настоящее время КА рекомендована Европейской ассоциацией кардиологов, Американской кардиологической ассоциацией/Американской коллегией кардиологов, а также Обществом аритмологов для пациентов с клинически проявляющимися пароксизмальной и персистирующей формами ФП, для плохо переносящих ААТ, для пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНснФВ ЛЖ) с целью потенциального снижения смертности и числа случаев неплановой госпитализации из-за прогрессирования СН [1, 13]. Насколько эффективна и целесообразна процедура КА у пациентов других групп? Примерно 50% пациентов, страдающих ФП и СН, имеют сохраненную ФВ ЛЖ и примерно такие же риски смерти, как и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, но без общепринятого терапевтического подхода, снижающего риск смер-

ти у таких пациентов [31–33]. Ретроспективный анализ исследования SOLVD продемонстрировал повышение смертности от общих причин, от ССЗ, риска повторной госпитализации, связанной с прогрессированием СН, у пациентов с ФП независимо от выраженности или отсутствия дисфункции ЛЖ [5].

В исследовании E. Black-Maier и соавт. [23] сравнительный анализ результатов КА между группами пациентов с СНсФВ ЛЖ и с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ ЛЖ) показал, что через 12 мес после процедуры КА у пациентов в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение ФК (–0,32 у пациентов с СНсФВ ЛЖ и –0,19 у пациентов с СНсФВ ЛЖ; $p=0,135$) без статистически значимых различий между группами. У пациентов с СНсФВ ЛЖ наблюдалась большая тенденция к уменьшению тяжести симптомов ФП. Не выявлено статистически значимых различий по частоте госпитализации между двумя группами (26,3% у пациентов с СНсФВ ЛЖ и 32,0% у пациентов с СНсФВ ЛЖ; $p=0,350$). В исследовании S. Long и соавт. [12] через 12 мес после процедуры КА среди пациентов с ФП и с дисфункцией ЛЖ синусовый ритм сохранили у 65% против 71% с ФП и нормальной функцией ЛЖ без статистически значимого различия между группами. К концу периода наблюдения (30 ± 6 мес) эти показатели составили 47% против 61% с преимуществом среди пациентов группы КА с сохраненной ФВ ЛЖ. За весь период наблюдения не было зафиксировано случаев госпитализации, связанной с СН, инсультом у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Разные этиологические факторы СН оказывают разное влияние на развитие дисфункции миокарда, что может отражаться на результатах процедуры КА. В сравнительном исследовании E. Black-Maier и соавт. [34] результатов КА у пациентов с ФП и СН ишемической и неишемической этиологии наблюдались статистически значимые улучшения функциональной активности, уменьшение функционального класса по NYHA и увеличение периода, в течение которого отсутствовала ФП в обеих группах, без статистически значимых различий между ними [26]. Однако в исследовании S. Long и соавт. [12] среди пациентов с ФП и СН различной неишемической этиологии наиболее выраженные улучшения в показателях ФВ ЛЖ и функционального класса ХСН по NYHA наблюдались в группе ТикМП и наименьшие – у пациентов со структурным заболеванием сердца. Число пациентов, сохранивших синусовый ритм, существенно различалось между тремя группами: 10,3% в группе пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), 40% в группе пациентов со структурным заболеванием сердца и 58,2% в группе ТикМП ($p<0,01$). Среди пациентов с ТикМП смертность была наименьшей ($p<0,05$). Ввиду

немногочисленных данных на эту тему этот вопрос требует более подробного изучения [12, 19, 23, 26].

Рассмотренные исследования свидетельствуют в пользу внедрения КА как безопасного и эффективного метода контроля ритма для большой группы пациентов с ФП и СН [10, 34]. Имея данные о проаритмогенном эффекте ААП и их вероятном закреплении субстрата ФП, можно предположить, что у пациентов с ФП раннее назначение процедуры КА или ее применение как терапии первой линии может быть более эффективно в восстановлении синусового ритма и предотвращении возникновения или прогрессирования СН, соответственно снижая все риски, связанные с ФП и СН. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для изучения перспектив вероятного расширения показаний к процедуре КА и определения критериев оптимального соотношения эффективности и безопасности процедуры КА у пациентов с ФП [13, 26].

Заключение

Таким образом, в настоящее время наиболее актуальным вопросом в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий является снижение риска возникновения неблагоприятных исходов. Большой интерес представляет изучение механизмов возникновения и предикторов внезапной сердечной смерти как наиболее распространенного неблагоприятного исхода, а также влияние современных методов лечения на риски смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий, с целью повышения выживаемости данных пациентов. Точкой приложения антикоагулянтной терапии является снижение риска развития инсульта. Однако ввиду того что ишемический инсульт занимает меньшую долю в структуре общей смертности, положительное влияние антикоагулянтной терапии в общей картине невелико. Сочетанная патология значительно повышает риск смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий. Наличие ≥ 4 сочетанных заболеваний примерно в 6 раз увеличивает риск смерти. Наиболее распространенным состоянием, ассоциированным с фибрилляцией предсердий, является сердечная недостаточность. Это обусловлено тесной патофизиологической связью между этими двумя заболеваниями. Совместно эти два заболевания значительно увеличивают риск возникновения инсульта, неплановой госпитализации, связанной с прогрессированием сердечной недостаточности. Связь фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти частично обусловлена повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий на фоне сердечной недостаточности. Стратегия лечения фибрилляции предсердий влияет на прогрессирование сердечной недостаточности и исходы. Данный обзор комплексно суммирует результаты современных исследований о стратегиях контроля

ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, фокусируясь на приоритетности процедуры катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью в отношении благоприятного влияния на конечные точки. Катетерная абляция уменьшает смертность путем замедления прогрессирования сердечной недостаточности. В настоящее время все больше растет приверженность и все больше показаний выделяется в пользу процедуры катетерной абляции у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, особенно с учетом противопоказаний к основным антиаритмическим препаратам.

Однако новые исследования поднимают вопрос о рассмотрении катетерной абляции как терапии первой линии у пациентов других групп. Будущие исследования должны изучить, снижает ли агрессивная терапия фибрилляции предсердий, проведенная как можно раньше с целью предотвращения развития и прогрессирования сердечной недостаточности, риск смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepelhi Shamloo A, Alfie A, S B et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *EP Europace*. 2020;22(8):1147–8. DOI: 10.1093/europace/euaa065
- Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Vutthikraivit W et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;51(2):91–104. DOI: 10.1007/s10840-017-0308-9
- Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *EP Europace*. 2018;20(FI_3):f329–36. DOI: 10.1093/europace/eux322
- Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, Nordio F, Corbalán R, Dalby A et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003735. DOI: 10.1161/JAHA.116.003735
- Tose Costa Paiva B, Fischer TH, Brachmann J, Busch S. Catheter ablation of atrial fibrillation—A key role in heart failure therapy? *Clinical Cardiology*. 2019;42(3):400–5. DOI: 10.1002/clc.23150
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, Piot O, Chugh SS, Albert CM et al. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights. *Circulation Research*. 2020;127(2):301–9. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.120.316756
- Okin PM, Bang CN, Wachtell K, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B et al. Relationship of Sudden Cardiac Death to New-Onset Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(2):243–51. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.977777
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
- Matta M, Saglietto A, De Salvo P, Bissolino A, Ballatore A, Anselmino M. Catheter ablation in atrial fibrillation: is there a mortality benefit in patients with diabetes and heart failure? *Herz*. 2019;44(3):218–22. DOI: 10.1007/s00059-019-4794-7
- Jagdish PS, Kabra R. Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA₂DS₂-VASc Score. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(9):95. DOI: 10.1007/s11886-019-1189-6
- Long S, Xi Y, Gao L, Chen Q, Cheng J, Yang Y et al. Safety and efficacy of catheter ablation in atrial fibrillation patients with left ventricular dysfunction. *Clinical Cardiology*. 2020;43(3):305–14. DOI: 10.1002/clc.23314
- Modin D, Claggett B, Gislason G, Hansen ML, Worck R, Johannessen A et al. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of heart failure and death. *EP Europace*. 2020;22(1):74–83. DOI: 10.1093/europace/euz264
- Smer A, Salih M, Darrat YH, Saadi A, Guddeti R, Mahfood Hadad T et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on atrial fibrillation ablation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Cardiology*. 2018;41(11):1430–8. DOI: 10.1002/clc.23068
- Burkman G, Naccarelli GV. Rhythm Control of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(9):83. DOI: 10.1007/s11886-020-01336-8
- Bubeshka D.A., Snezhitskiy V.A. On the mechanism of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation. *Grodno State Medical University Journal*. 2015;2(50):24–9. [Russian: Бубешко Д.А., Снежицкий В.А. К вопросу о механизмах развития тахикардической кардиомиопатии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015;2(50):24–9]
- Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C et al. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):165. DOI: 10.1186/s12872-018-0904-3
- Snezhitskiy V.A., Bubeshka D.A. The role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Cardiology in Belarus*. 2015;4(41):129–38. [Russian: Снежицкий В.А., Бубешко Д.А. Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. *Кардиология в Беларуси*. 2015;4(41):129–38]
- Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):943–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
- Baher A, Marrouche NF. Management of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: Time to Implement Ablation Control. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(2):10. DOI: 10.1007/s11886-019-1093-0
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolo MF, McBane RD, Shah ND et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6):e003725. DOI: 10.1161/JAHA.116.003725
- Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, Packer DL, Friedman PA, Shah ND et al. Generalizability of the CASTLE-AF trial: Catheter

- ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm*. 2020;17(7):1057–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.030
23. Black-Maier E, Ren X, Steinberg BA, Green CL, Barnett AS, Rosa NS et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):651–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.12.001
 24. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261–74. DOI: 10.1001/jama.2019.0693
 25. Jarman JWE, Hussain W, Wong T, Markides V, March J, Goldstein L et al. Resource use and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with ablation versus antiarrhythmic drug treatment. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):211. DOI: 10.1186/s12872-018-0946-6
 26. Kheirkhahan M, Marrouche NF. It is time for catheter ablation to be considered a first-line treatment option in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):658–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.02.009
 27. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
 28. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):1949–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.041
 29. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1707855
 30. Terricabras M, Verma A. Stopping oral anticoagulation after successful ablation for atrial fibrillation: reality or fiction? *EP Europace*. 2019;22(1):euz284. DOI: 10.1093/europace/euz284
 31. Saksena S, Snee A. Atrial fibrillation and its pernicious role in heart failure with preserved ejection fraction: a new frontier in interventional electrophysiology. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;51(2):89–90. DOI: 10.1007/s10840-018-0341-3
 32. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clinical Cardiology*. 2020;43(2):145–55. DOI: 10.1002/clc.23321
 33. Adabag S, Langsetmo L. Sudden cardiac death risk prediction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2020;17(3):358–64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.12.009
 34. Black-Maier E, Steinberg BA, Trulock KM, Wang F, Lokhnygina Y, O’Neal W et al. Effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation according to heart failure etiology. *Journal of Arrhythmia*. 2020;36(1):84–92. DOI: 10.1002/joa3.12291

Журавлев А. С., Азаров А. В., Семитко С. П., Иоселиани Д. Г.

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

ФЕНОМЕН NO-REFLOW ВО ВРЕМЯ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ОБУСЛОВЛЕННЫМ МАССИВНЫМ КОРОНАРНЫМ ТРОМБОЗОМ. ПАТОГЕНЕЗ И ПРЕДИКТОРЫ NO-REFLOW

Несмотря на успешную и своевременную реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии, у отдельных пациентов ткань миокарда остается в состоянии гипоперфузии. Такое состояние известно как феномен no-reflow и связано с худшим прогнозом. Первая часть систематического обзора феномена no-reflow посвящена описанию его патогенеза и предикторов. Это явление имеет сложный многофакторный патогенез, включающий дистальную эмболизацию, ишемическое повреждение, реперфузионное повреждение, а также компонент индивидуальной предрасположенности. Между тем у ряда пациентов феномен подвергается самопроизвольной регрессии. В ряде исследований продемонстрирована роль определенных биомаркеров и клинических параметров как предикторов риска развития no-reflow. Предполагается, что значимость каждого патогенетического компонента no-reflow у разных пациентов различна, что может служить основой для персонализированного подхода к лечению.

Ключевые слова Острый коронарный синдром; инфаркт-связанная артерия; чрескожные коронарные вмешательства; феномен невозстановленного кровотока; реперфузия миокарда; острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; патогенез no-reflow; предикторы no-reflow

Для цитирования Zhuravlev A. S., Azarov A. V., Semitko S. P., Ioseliani D. G. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. Pathogenesis and Predictors of no-Reflow. *Kardiologia*. 2021;61(2):99–105. [Russian: Журавлев А. С., Азаров А. В., Семитко С. П., Иоселиани Д. Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99–105]

Автор для переписки Журавлев Андрей Сергеевич. E-mail: zhuravlev_and@inbox.ru

Введение

Известно, что «золотым стандартом» лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента в экстренном порядке [1]. Однако даже в случае минимальной задержки до проведения ЧКВ у 10–30% пациентов выявляются признаки нарушения кровотока в коронарном микроциркуляторном русле после процедуры [2]. Это явление известно как феномен no-reflow, или феномен невозстановленного кровотока [3]. По своей сути no-reflow отражает ряд функциональных и морфологических изменений в микроциркуляторном русле миокарда и характеризуется увеличением риска смертельного исхода. Более того, у ряда пациентов через определенный промежуток времени феномен подвергается спонтанной регрессии, что отражает сложность и многофакторность no-reflow [4, 5]. Нарушение перфузии миокарда после ЧКВ или тромболитической терапии определяется многофакторным патогенезом, сочетающим в себе компоненты дистальной эмболии микроциркуляторного русла, ишемического по-

вреждения, реперфузионного повреждения, а также компонент индивидуальной предрасположенности к повреждению микроциркуляторного русла. Теоретическую выгоду при дальнейшем выборе терапии или профилактики no-reflow демонстрируют определенные биомаркеры и легкодоступные клинические параметры. На основании выявленных предикторов развития no-reflow при поступлении больного представляется возможным проводить персонализированную терапию в зависимости от выраженности того или иного патогенетического фактора.

Цель

Описать патогенез феномена no-reflow, привести предикторы феномена no-reflow, опираясь на современные источники мировой литературы.

Проведен систематический анализ 48 статей из научных баз Google Scholar, PubMed, eLibrary за период с 1974 по 2019 г., посвященных исследованию патогенеза феномена no-reflow, а также предикторов no-reflow, по ключевым словам «pathogenesis of no-reflow; no-reflow in humans; predictors of no-reflow».

Патогенез no-reflow

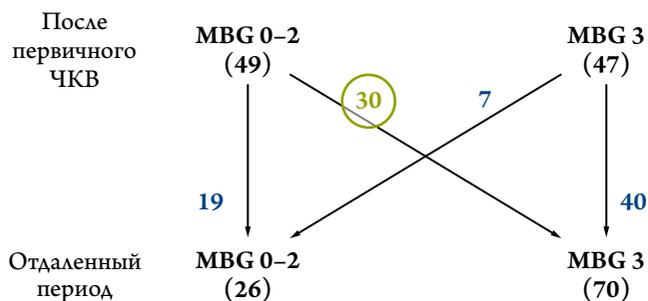
Феномен no-reflow впервые был описан R. A. Kloner и соавт. [6] в 1974 г. В эксперименте автор смоделировал окклюзию коронарной артерии (КА) у животного путем ее перевязки на 90 мин с последующей реперфузией. Тем не менее не вполне корректно сравнивать модель, предложенную R. A. Kloner и соавт. [6], с инфарктом миокарда (ИМ), связанным с развитием окклюдированного тромбоза, причиной которого являлась поврежденная нестабильная атеросклеротическая бляшка [7].

Одними из первых к описанию механизмов развития феномена no-reflow приблизились L. Galiuto и соавт. [4] и R. Hoffman и соавт. [5]. Используя в своем исследовании метод эхоконтрастного исследования перфузии миокарда (myocardial contrast echocardiography – МСЕ) непосредственно после ЧКВ (тромболитиса) и в отдаленный период (1 мес), авторы [4] пришли к выводу, что у отдельных пациентов проявление феномена no-reflow подвергается регрессии. Как предполагается, феномен no-reflow может развиваться по двум вариантам: с преобладанием функциональных (обратимых) нарушений перфузии миокарда (спазм артерий) или с преобладанием анатомических (необратимых) факторов развития (эмболизация) [5]. Кроме того, отмечают улучшение перфузии миокарда и увеличение фракции выброса левого желудочка (рис. 1, адаптировано по [5]) у отдельных пациентов с no-reflow (61%) в отдаленный период (7,5±5,6 мес).

За последнее время накоплено достаточно информации, чтобы описать патогенез данного феномена [8]. Его развитие связано с комбинацией 4 патогенетических факторов:

- 1) дистальная эмболия;
- 2) ишемическое повреждение;
- 3) реперфузионное повреждение;
- 4) индивидуальная предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла.

Рисунок 1. Изменение перфузии миокарда по данным ангиографии, выполненной непосредственно после первичного ЧКВ и в отдаленный период (7,5±5,6 мес)



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; MBG – степень перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade.

Дистальная эмболия

Субстратом эмболии сосудистого русла могут служить компоненты тромботических масс, а также разрушенные частицы атеросклеротической бляшки [9]. Наиболее важными являются эмболы сравнительно крупного размера (200 мкм и более) [10], ведущие к развитию инфаркта за счет закупорки преартериол. Как показали M. Nogi и соавт. [11], перфузия миокарда необратимо уменьшается в случае, если закупорке подверглись более 50% коронарных капилляров.

Ишемическое повреждение

В зоне развития no-reflow происходят микроскопические изменения по типу отека, в первую очередь затрагивающие сосудистую стенку: наблюдается значительное выпячивание мембран эндотелиальных клеток внутрь просвета [12]. При этом форменные элементы крови могут быть связаны с мембраной эндотелиоцитов или свободно находиться в просвете, сужая просвет капилляров вплоть до полной обструкции. Отмечаются выраженные эндотелиальные промежутки (фенестры), внесосудистое расположение эритроцитов. Кроме того, увеличиваются размеры кардиомиоцитов вследствие развития интерстициального отека, что также приводит к компрессии сосудов микроциркуляторного русла [13].

Реперфузионное повреждение

Согласно данным T. Reffelmann и соавт. [12] и D. M. Yellon и соавт. [14], в период реперфузии происходят миграция нейтрофилов в микроциркуляторное русло миокарда, адгезия и миграция клеток в окружающую ткань. Кроме того, активированные нейтрофилы высвобождают активные формы кислорода, протеолитические ферменты и провоспалительные цитокины, которые непосредственно повреждают эндотелий и ткань миокарда. Нейтрофилы при взаимодействии с тромбоцитами, вероятно, также могут приводить к образованию агрегаций, механически препятствующих току крови [15, 16]. Наконец, выделяемые поврежденными эндотелиальными клетками, тромбоцитами и нейтрофилами вазоконстрикторные вещества могут вызывать устойчивый спазм сосудов микроциркуляторного русла миокарда [17].

В свою очередь, медиаторы воспаления участвуют в сложном процессе взаимодействия между нейтрофилами, тромбоцитами и эндотелием. Так, при реперфузии происходит выделение фактора некроза опухоли альфа лейкоцитами. В свою очередь за счет антагонизма фактора некроза опухоли альфа с эндотелийрелаксирующим фактором (EDRF) снижается эндотелийзависимый резерв коронарного кровотока [18]. Согласно данным K. Furuchi и соавт. [19], интерлейкин (ИЛ)-1-бета также играет важную роль в развитии ишемически-реперфу-

зионного повреждения. Как показали авторы на экспериментальной модели у животных с подавленной экспрессией генов ИЛ-1-альфа/бета, антагониста рецептора ИЛ-1, наблюдается снижение воспаления, вызванного ишемией. В свою очередь G. Niccoli и соавт. [20] указывают на роль экспрессии белка селектина на поверхности клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов в развитии микроциркуляторной обструкции. Наконец, согласно данным D.L. Carden и соавт. [21], в течение нескольких минут после реперфузии происходит обострение воспалительного процесса в результате смещения баланса между оксидом азота и супероксидом в пользу супероксида. Причина этого – увеличение продукции ксантинооксидазы нейтрофилами, эндотелиальными клетками и кардиомиоцитами.

Реперфузия может приводить к необратимому повреждению кардиомиоцитов [22]. Во время ишемии увеличивается внутриклеточное содержание натрия (Na^+) из-за накопления катионов водорода (H^+), который обменивается через Na^+/H^+ -обменник. Последующий обмен Na^+ на более заряженный кальций (Ca^{2+}) через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник ведет к неконтролируемому накоплению Ca^{2+} , выраженному сжатию кардиомиоцитов (миофибрильной контракции), а также стимулирует открытие митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры, что еще больше усиливает перегрузку кальцием. При последующей реперфузии, когда осмоляльность быстро стабилизируется, повышенные концентрации ионов Na^+ и Ca^{2+} ведут к набуханию клеток и разрыву мембран. В связи с этим необходимо отметить исследование [23], в котором показана роль введения циклоспорина при ИМпСТ с последующим уменьшением размера ИМ. Авторы связывают результат исследования

с возможностью ингибирования циклоспорином митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры. Кроме того, ишемическое прекондиционирование, вероятно, также способно уменьшать размер ИМ путем блокады митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры [24]. Описывается также благоприятное влияние предсердного натрийуретического гормона на ремоделирование миокарда за счет ингибирования ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и эндотелина-1 [25]. Описано благоприятное действие натрийуретического пептида В-типа на ограничение размера ИМ [26].

Индивидуальная предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла

Феномен no-reflow наиболее часто связан с развитием ИМпСТ, хотя у части пациентов через несколько часов после ЧКВ по причине коронарной окклюзии признаков no-reflow может не наблюдаться [27]. Предполагается наличие генетической и приобретенной предрасположенности. В частности, сахарный диабет ассоциируется с нарушением микрососудистой реперфузии после ЧКВ [28]. В то время как наличие гиперхолестеринемии связано с усугублением реперфузионного повреждения за счет развития эндотелиального окислительного стресса, согласно исследованию P. Golino и соавт. [29] на биологической модели. Наконец, высказывается благоприятное воздействие ишемического прекондиционирования на функционирование микрососудистого русла [30].

В соответствии с описанным патогенезом феномена no-reflow для каждого патогенетического фактора можно выделить соответствующие предикторы (табл. 1.)

Таблица 1. Предикторы no-reflow согласно патофизиологическим механизмам

Механизм	Предиктор	Терапевтическая стратегия
Дистальная эмболия	Тромботическая нагрузка	Аспирационная тромбэктомия
	Ангиографические предикторы по Н.-К. Уір и др. [31]	–
Ишемия	Длительность ишемии	Сокращение времени до ЧКВ
	Выраженность ишемии	Снижение потребления кислорода миокардом
	Поражение ПМЖВ [32]/участок поражения ПМЖВ [33]	–
	QRS индекс по Сильвестру ≥ 4 [34]	–
Реперфузия	Количество нейтрофилов > 10 тыс. в 1 мл^3 [35]	Специфическая антинейтрофильная терапия
	Средний объем тромбоцитов (MPV) $\geq 10,3$ фл [36]/повышенная тромбоцитарная реактивность [37]	Антитромбоцитарные препараты
	Тромбоксан А2 примерно $17,74 (8,9-30,66)$ пг/мл [32]	Блокаторы рецепторов тромбоксана А2
	Эндотелин-1 примерно $3,95 \pm 0,7$ пг/мл [38]	Блокаторы рецепторов эндотелина-1
Индивидуальная предрасположенность	Сахарный диабет [28]	Коррекция гипергликемии
	Острая гипергликемия [39]	Коррекция гипергликемии
	Гиперхолестеринемия [29]	Терапия статинами
	Отсутствие ишемического прекондиционирования [40]	–
	Генотип ТТ гена eNOS (Glu298Asp) [41]	–

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь.

Предикторы no-reflow

Предикторы дистальной эмболии

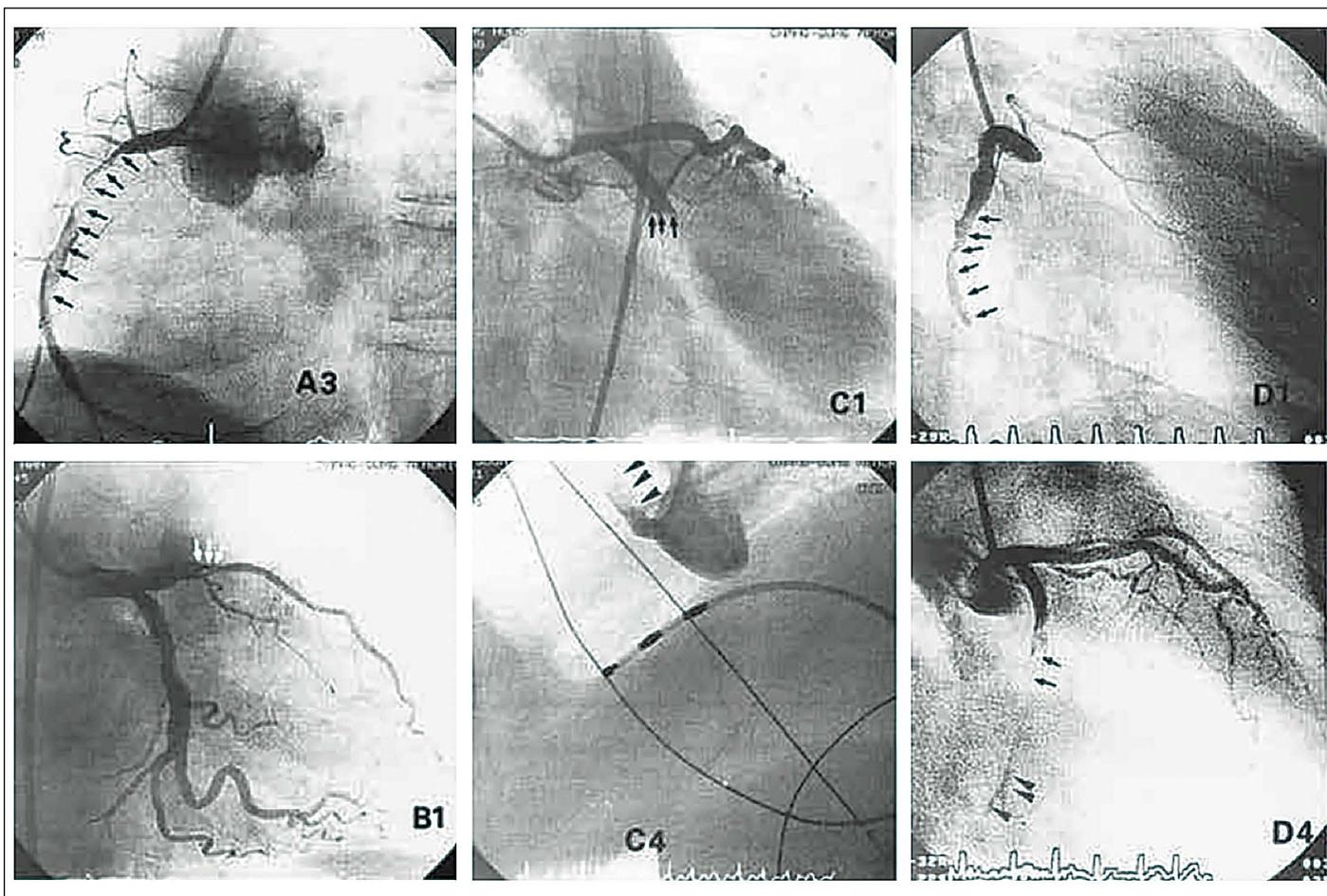
Определенные ангиографические признаки могут указывать на риск дистальной эмболии. Н.-К. Уйр и соавт. [31] предложили ангиографические предикторы развития no-reflow:

- 1) ангиографический тромб с наибольшим линейным размером, более чем в 3 раза превышающим диаметр контрольного просвета ($p < 0,001$);
- 2) паттерн «среза» (морфология поражения с резким срезом без конуса перед окклюзией; $p < 0,001$);
- 3) паттерн «конуса» (морфология поражения с коническим концом перед окклюзией; $p = 0,002$);
- 4) наличие значительного тромба (около 5 мм линейного размера) проксимальнее окклюзии ($p < 0,001$);

- 5) наличие флотирующего тромба проксимальнее окклюзии ($p < 0,001$);
- 6) стойкая контрастная среда дистальнее обструкции ($p < 0,001$);
- 7) контрольный диаметр просвета инфарктсвязанной артерии $> 4,0$ мм ($p < 0,001$; рис. 2, адаптировано по [31]).

Все эти критерии были независимыми предикторами no-reflow в общей выборке из 794 пациентов, перенесших ЧКВ. Следует отметить, что дистальная эмболия тромботическим материалом обычно происходит после размещения стента в крупных КА, тогда как в небольших сосудах, как предполагают Н.-К. Уйр и соавт. [31], установка стента способна зафиксировать тромб в стенке сосуда, особенно если тромб не является свежим. Следует также отметить исследование U. Limbruno и соавт. [42], в хо-

Рисунок 2. Ангиографические предикторы no-reflow



A3: значительный тромб в правой коронарной артерии, с наибольшим линейным размером, более чем в 3 раза превышающим диаметр контрольного просвета (черные стрелки).

B1: паттерн «конуса». Тотальная окклюзия проксимального участка передней межжелудочковой ветви с конусообразным суживанием (белые стрелки).

C1: паттерн «среза». Тотальная окклюзия проксимального сегмента огибающей артерии (черные стрелки).

C4: тромб > 5 мм линейного размера проксимальнее окклюзии. Наличие крупного тромба проксимальнее участка тотальной окклюзии, проксимальная часть правой коронарной артерии (черные стрелки).

D1: флотирующий тромб. Тотальная окклюзия среднего участка правой коронарной артерии с внутрикоронарным флотирующим тромбом (черные стрелки).

D4: стойкая контрастная среда дистальнее обструкции. Тотальная окклюзия огибающей артерии со значительным внутрикоронарным тромбом и контрастным окрашиванием дистальнее окклюзии (черные стрелки).

де которого пациентам с ИМпСТ проводилось ЧКВ с использованием противоэмболических устройств. Согласно результатам исследования [42], наличие на ангиограммах критериев, предложенных Н.-К. Yip и соавт., является независимым предиктором объема тромботического материала, захваченного противоэмболическим устройством.

Предикторы ишемического повреждения

Согласно данным В. К. Nallamothu и соавт. [43], с увеличением промежутка времени до реперфузии увеличивается не только вероятность развития no-reflow, но и размер вовлеченного участка миокарда. Примечательно, что длительная ишемия с последующей реперфузией приводит к отеку ткани и увеличению толщины миокарда, что в свою очередь приводит к развитию no-reflow из-за механического сдавления сосудов [44].

Размер ишемизированного участка является еще одним важным фактором развития феномена no-reflow. Так, в исследовании К. Iwakura и соавт. [33] отмечена следующая закономерность: наличие окклюзирующего поражения в проксимальной части передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ассоциировано с большей вероятностью развития феномена no-reflow по сравнению с поражением дистальных участков ПМЖВ (62 и 48,3% соответственно; $p=0,06$). Кроме того, согласно данным эхокардиографии, проведенной через 15 мин после успешного ЧКВ, у пациентов с no-reflow нарушение сократимости миокарда более выражено, чем у пациентов с сохраненной реперфузией. Независимым предиктором развития феномена no-reflow также является величина индекса QRS по Сильвестру ≥ 4 [34], вычисленная в исследовании при госпитализации (отношение шансов – ОШ 4,1; $p=0,005$).

Предикторы реперфузионного повреждения

Легко доступным предиктором развития феномена no-reflow является количество нейтрофилов в плазме крови. Высокий уровень нейтрофилов (>10 тыс. в 1 мл^3) связан с большей вероятностью повреждения микрососудистого русла [35]. Кроме того, отмечается важная роль тромбоцитов в развитии феномена no-reflow. Так, в исследовании G. Camro и соавт. [37] изучалась роль реактивности тромбоцитов. Согласно результатам исследования, демонстрируется выраженная зависимость повышенной тромбоцитарной реактивности у пациентов с no-reflow по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании Z. Nuszek и соавт. [36] пришли к выводу, что средний объем тромбоцитов (mean platelet volume – MPV) при поступлении $\geq 10,3$ фл является важным предиктором и сочетается с большей вероятностью развития феномена no-reflow по сравнению с MPV $<10,3$ фл (21,2 и 5,5% соответственно; $p<0,0001$). Согласно данным G. Niccoli и соавт. [32], уровень тромбокса-

на A2 (TxA2) в плазме крови, измеренный при поступлении, также является независимым предиктором развития феномена no-reflow (17,74 и 3,91 пг/мл соответственно; $p=0,005$). В исследовании отмечается, что поражение ПМЖВ также демонстрирует свойства независимого предиктора no-reflow.

Естественные антиоксиданты могут препятствовать развитию no-reflow, как это показано Н. Matsumoto и соавт. [45]. В исследовании авторы продемонстрировали, что уровни витамина С, витамина Е и глутатионпероксидазы, полученные из коронарного синуса до проведения ЧКВ, у пациентов с no-reflow были значительно ниже, чем у пациентов с сохраненной перфузией миокарда.

Эндотелин-1, вероятно, играет ключевую роль в развитии no-reflow, поскольку оказывает выраженное сосудосуживающее действие на небольшие КА, способен усиливать адгезию нейтрофилов к эндотелию, индуцировать высвобождение эластазы, что также ведет к развитию отека и повреждению тканей [38]. Согласно данным G. Niccoli и соавт. [38], уровень эндотелина-1 перед ЧКВ также является независимым предиктором развития no-reflow ($3,95 \pm 0,7$ и $3,3 \pm 0,8$ пг/мл соответственно; $p=0,004$). Эндотелин-1 является возможной терапевтической мишенью, и это мнение подтверждается благоприятным эффектом селективного антагониста эндотелина-1 на моделях животных [46].

Таким образом, степень тяжести реперфузионного повреждения может быть оценена с помощью клинических предикторов, таких как количество нейтрофилов, средний объем тромбоцитов, реактивность тромбоцитов, уровни TxA2 и эндотелина-1.

Предикторы индивидуальной предрасположенности к повреждению микроциркуляторного русла

Врожденная и приобретенная предрасположенность к микрососудистому повреждению также может играть важную роль в развитии no-reflow. Согласно данным A. Yalcin и соавт. [41], при TT-генотипе эндотелиальной синтазы монооксида азота (eNOS) (Glu298Asp) вероятность развития no-reflow у пациентов значительно выше, чем в контрольной группе (11,54 и 1,56% соответственно; ОШ 10,85; $p=0,016$). В свою очередь гетерозиготный вариант гена (GT) не приводит к увеличению риска развития no-reflow (ОШ 1,81; $p=0,173$). Кроме того, у пациентов с no-reflow наблюдается более компактная фибриновая сеть тромба, что может свидетельствовать о генетически опосредованной устойчивости к лизису [47].

Приобретенные факторы риска, такие как сахарный диабет и гиперхолестеринемия, могут предрасполагать к развитию no-reflow, как это видно из различных наблюдений [28, 29]. К. Iwakura и соавт. [39] продемонстрировали связь между острой гипергликемией и развитием по-

reflow: у пациентов с no-reflow отмечается достоверно более высокий, чем у пациентов без указанного осложнения, уровень глюкозы в крови (209 ± 79 и 159 ± 56 мг/дл соответственно; $p < 0,0001$). Наконец, предынфарктная стенокардия может оказывать защитное действие на миокард, поскольку действует по принципу ишемического preconditionирования [40]. Необходимо отметить роль этилового спирта в нивелировании эффекта ишемического preconditionирования [48].

Заключение

Таким образом, патогенез феномена no-reflow представляет собой чрезвычайно сложный и многокомпо-

нентный процесс, сочетающий в себе различные морфологические и функциональные изменения микроциркуляторного русла. Комбинация различных компонентов патогенеза может варьировать от пациента к пациенту, что и обуславливает гетерогенность последующих исходов. Описанные предикторы могут служить основанием для разработки и внедрения новых методов лечения и профилактики no-reflow, индивидуальных для различных пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal*. 2016;68(4):539–51. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.006
- De Maria GL, Patel N, Kassimis G, Banning AP. Spontaneous and Procedural Plaque Embolisation in Native Coronary Arteries: Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention. *Scientifica*. 2013;2013:1–15. DOI: 10.1155/2013/364247
- Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart*. 2003;89(7):731–7. DOI: 10.1136/heart.89.7.731
- Hoffmann R, Haager P, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R et al. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(9):1015–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.07.001
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “No-Reflow” Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *Journal of Clinical Investigation*. 1974;54(6):1496–508. DOI: 10.1172/JCI107898
- Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):620–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
- Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(4):281–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.054
- Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2018;258(5):17–23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.010
- Zhou H, He X, Zhuang S, Wang J, Lai Y, Qi W et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(2):96–102. DOI: 10.5847/wjem.jis.sn.1920-8642.2014.02.003
- Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Tamai J et al. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1986;250(3):H509–18. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.250.3.H509
- Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Research in Cardiology*. 2006;101(5):359–72. DOI: 10.1007/s00395-006-0615-2
- Tranum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D’Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circulation Research*. 1981;49(2):364–81. DOI: 10.1161/01.RES.49.2.364
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(11):1121–35. DOI: 10.1056/NEJMra071667
- Engler RL, Schmid-Schönbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *The American Journal of Pathology*. 1983;111(1):98–111. PMID: 6837725
- Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. *American Heart Journal*. 1999;138(2):S69–75. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70323-6
- Ito BR, Schmid-Schönbein G, Engler RL. Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance. *Blood Cells*. 1990;16(1):145–63. PMID: 2112413
- Lefer A, Tsao P, Aoki N, Palladino M. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta. *Science*. 1990;249(4964):61–4. DOI: 10.1126/science.2164258
- Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J et al. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury: Critical Care Medicine. 2006;34(9):2447–55. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233878.36340.10
- Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *European Heart Journal*. 2010;31(20):2449–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq299
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of Pathology*. 2000;190(3):255–66. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6
- Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of Myocardial Infarction: Protection by Ischemic Pre- and Postconditioning. *Herz/Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2008;33(2):88–100. DOI: 10.1007/s00059-008-3101-9
- Ndrepepa G. Improving myocardial injury, infarct size, and myocardial salvage in the era of primary PCI for STEMI. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(4):341–55. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000220
- Madias JE. “Remote Ischemic Postconditioning” for No-Reflow in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction? *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(2):281. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.09.001
- Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1820–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01233-5

26. Hu G, Huang X, Zhang K, Jiang H, Hu X. Anti-inflammatory Effect of B-Type Natriuretic Peptide Postconditioning During Myocardial Ischemia-Reperfusion: Involvement of PI3K/Akt Signaling Pathway. *Inflammation*. 2014;37(5):1669–74. DOI: 10.1007/s10753-014-9895-0
27. Montalescot G, Öngen Z, Guindy R, Sousa A, Lu S-Z, Pahlajani D et al. Predictors of outcome in patients undergoing PCI. Results of the RIVIERA study. *International Journal of Cardiology*. 2008;129(3):379–87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.127
28. Collet J-P, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2005;2(3):136–43. DOI: 10.3132/dvdr.2005.021
29. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation*. 1987;75(1):292–8. DOI: 10.1161/01.CIR.75.1.292
30. Schmidt MR, Rasmussen ME, Bøtker HE. Remote Ischemic Conditioning for Patients With STEMI. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(4):302–9. DOI: 10.1177/1074248417702481
31. Yip H-K, Chen M-C, Chang H-W, Hang C-L, Hsieh Y-K, Fang C-Y et al. Angiographic Morphologic Features of Infarct-Related Arteries and Timely Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002;122(4):1322–32. DOI: 10.1378/chest.122.4.1322
32. Niccoli G, Giubilato S, Russo E, Spaziani C, Leo A, Porto I et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2008;29(15):1843–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn325
33. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):472–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01405-X
34. Uyarel H, Cam N, Okmen E, Kasıkcıoğlu H, Tartan Z, Akgül O et al. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *American Heart Journal*. 2006;151(6):1239.e1-1239.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.03.019
35. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H et al. Relation Between Neutrophil Counts on Admission, Microvascular Injury, and Left Ventricular Functional Recovery in Patients With an Anterior Wall First Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Coronary Angioplasty. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(1):35–40. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.049
36. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Pitkowski R et al. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):284–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.065
37. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Tognazzo S, Cicchitelli G et al. Value of Platelet Reactivity in Predicting Response to Treatment and Clinical Outcome in Patients Undergoing Primary Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2178–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.085
38. Niccoli G, Lanza GA, Shaw S, Romagnoli E, Gioia D, Burzotta F et al. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2006;27(15):1793–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl119
39. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon inpatients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):1–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02626-8
40. Karila-Cohen D, Czitrom D, Brochet E, Faraggi M, Seknadiji P, Himbert D et al. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. *European Heart Journal*. 1999;20(23):1724–30. DOI: 10.1053/euhj.1999.1714
41. Yalcin A, Biyik I, Akturk F, Hancer VS, Yalcin B, Tosu AR et al. Association between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism (Glu298Asp) and Coronary No-Reflow Phenomenon in Acute Myocardial Infarction. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5253
42. Limbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, Micheli A, Sonia Petronio A, Camacci T et al. Distal embolization during primary angioplasty: Histopathologic features and predictability. *American Heart Journal*. 2005;150(1):102–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.016
43. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to Treatment in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(16):1631–8. DOI: 10.1056/NEJMra065985
44. Turschner O. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *European Heart Journal*. 2004;25(9):794–803. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.01.006
45. Matsumoto H, Inoue N, Takaoka H, Hata K, Shinke T, Yoshikawa R et al. Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction: Antioxidants depletion associated with no-reflow phenomenon. *Clinical Cardiology*. 2004;27(8):466–70. DOI: 10.1002/clc.4960270809
46. Galiuto L, DeMaria AN, del Balzo U, May-Newman K, Flaim SF, Wolf PL et al. Ischemia-Reperfusion Injury at the Microvascular Level: Treatment by Endothelin A-Selective Antagonist and Evaluation by Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation*. 2000;102(25):3111–6. DOI: 10.1161/01.CIR.102.25.3111
47. Zalewski J, Undas A, Godlewski J, Stepień E, Zmudka K. No-Reflow Phenomenon After Acute Myocardial Infarction Is Associated With Reduced Clot Permeability and Susceptibility to Lysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(10):2258–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149633
48. Niccoli G, Altamura L, Fabretti A, Lanza GA, Biasucci LM, Rebuszci AG et al. Ethanol Abolishes Ischemic Preconditioning in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(3):271–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.042

Мазнев Д.С.¹, Болдуева С.А.¹, Аронова Е. М.², Шлойдо Е. А.², Иконников П. П.²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ГУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия

СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СИНДРОМА ТАКОЦУБО НА ФОНЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Синдром такоцубо (СТ) характеризуется обратимым нарушением сократимости левого желудочка. В настоящее время установлено, что триггерами развития заболевания могут выступать различные факторы – как психоэмоциональные, так и клинические. Следует отметить, что атеросклероз коронарных артерий по современным представлениям может сопутствовать СТ и не являться критерием его исключения, как считалось ранее. В статье представлено описание клинического случая рецидива СТ у пациентки 83 лет через 5 лет после первого эпизода, сочетавшегося с прогрессированием коронарного атеросклероза.

Ключевые слова Синдром такоцубо; коронарный атеросклероз; глобальная продольная деформация левого желудочка

Для цитирования Maznev D. S., Boldueva S. A., Aronova E. M., Shloydo E. A., Ikonnikov P. P. The case of recurrent takotsubo syndrome on the background of coronary atherosclerosis. *Kardiologiia*. 2021;61(2):106–112. [Russian: Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Аронова Е. М., Шлойдо Е. А., Иконников П. П. Случай рецидивирующего синдрома такоцубо на фоне коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2021;61(2):106–112]

Автор для переписки Мазнев Дмитрий Сергеевич. Email: fonmaznev@gmail.com

Введение

Синдром такоцубо (СТ) был впервые описан в 1990 г. Sato H. с соавт. [1], а с 2005 г., после публикации Wittstein I. с соавт. [2] результатов собственных исследований стал общеизвестным в международной практике. Несмотря на то, что СТ в настоящее время диагностируется все чаще, данный диагноз по-прежнему не всегда верифицируется своевременно. Согласно современным представлениям, СТ характеризуется транзиторным нарушением сократимости левого желудочка (ЛЖ) и протекает под маской острого коронарного синдрома (ОКС), имея схожую клиническую картину, электрокардиографические (ЭКГ) изменения, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, а также сопоставимую внутрибольничную летальность с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) [3]. Триггерами развития СТ могут быть как стрессорные эмоциональные факторы, так и физические факторы – различные клинические ситуации, например, оперативные вмешательства, наркоз, обострения хронических заболеваний и др. [3].

Первоначально выявление коронарного атеросклероза при СТ являлось критерием исключения данной кардиомиопатии [4–6]. Однако согласно последнему диагностическому алгоритму InterTAK Diagnostic Criteria, наличие obstructивного атеросклеротического поражения коронарных артерий не является критерием исключения заболевания СТ [7]. По данным зарубежных авторов [8–10], сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается в 10–29% случаев СТ.

Рецидив СТ происходит приблизительно у 5% пациентов и чаще развивается в период от 3 месяцев до 3,8 лет после первого эпизода [11].

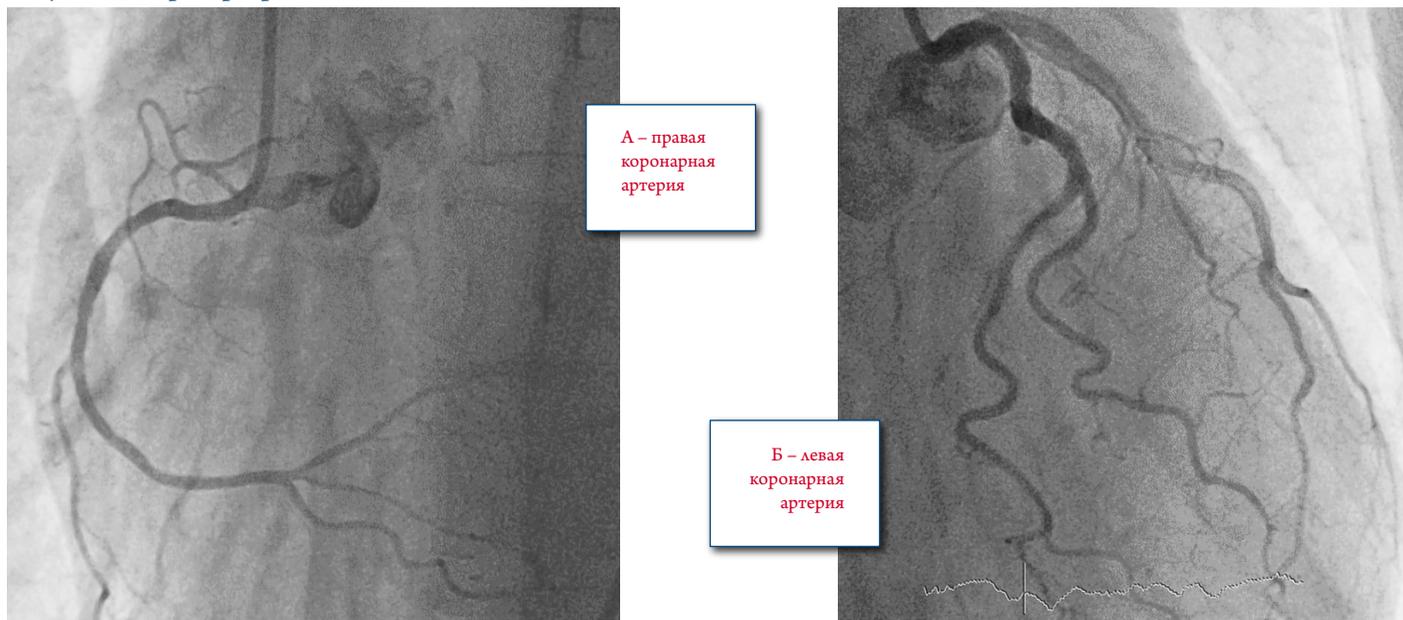
Описание клинического случая

Женщина 78 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни, глютенной энтеропатией, хроническим вирусным гепатитом В (неактивная фаза) поступила 29.12.2015 г. в экстренном порядке в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST». При поступлении пациентка жаловалась на затяжные давяще-сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в межлопаточное пространство, наблюдалось умеренное повышение уровня тропонина.

По данным коронарографии (КГ), атеросклеротического поражения коронарного русла не выявлено. При вентрикулографии ЛЖ верифицирована акинезия всех верхушечных и срединных сегментов ЛЖ с гиперкинезией базальных (рис. 1, 2). Учитывая имеющиеся данные состояние было расценено как кардиомиопатия такоцубо. При повторных эхокардиографических (ЭхоКГ) исследованиях отмечалась отчетливая положительная динамика в виде улучшения глобальной сократимости ЛЖ, с полным ее восстановлением к 11.01.2016 г. В удовлетворительном состоянии 13.01.2016 г. пациентка была выписана с рекомендациями по дальнейшему наблюдению и постоянной медикаментозной терапии: бисопролол 5 мг 1 раз в сутки; ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки неопределенно долго; периндоприл 2,5 мг 1 раз в сутки; аторвастатин 20 мг 1 раз в день.

09.01.2020 г. на фоне повышения артериального давления до 170/100 мм.рт. ст (без явных стрессовых событий накануне) пациентка отметила появление затяжных давящих болей за грудиной, вызвала бригаду скорой медицинской помощи и с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» была в экстренном порядке госпитализирована в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница

Рисунок 1. Коронарограммы от 29.12.2015 г.



№ 2». При поступлении были жалобы на ощущение тяжести за грудиной. При физикальном обследовании общее состояние средней тяжести, в сознании, кожные покровы бледные сухие. Индекс массы тела (ИМТ) 16,9 кг/м². Верхушечный толчок в пятом межреберье кнутри от левой среднеключичной линии, правая граница относительной сердечной тупости по правому краю грудины, верхняя в 3 межреберье, пульс – 78 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, тоны сердца приглушены, артериальное давление – 120/75 ммрт.ст. (врачами «скорой помощи» была дана таблетка капотена в дозе 25 мг, клопидогрел 300 мг). Частота дыхания – 14 в минуту, дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличе-

Таблица 1. Данные лабораторных исследований

Показатель	09.01.2020	14.01.2020
Лейкоциты, ×10 ⁹	9,0	–
Эритроциты, ×10 ¹²	4,24	–
Тромбоциты, ×10 ⁹	214	–
Гемоглобин, г/л	128	–
АЛТ, ЕД/л	7	–
АСТ, ЕД/л	22	–
Глюкоза, ммоль/л	9,8	5,5
Креатинин, мкмоль/л	74	82
Калий, ммоль/л	4,3	4,5
Натрий, ммоль/л	138	138
Холестерин, ммоль/л		6,2

Рисунок 2. Вентрикулография от 29.12.2015 г.

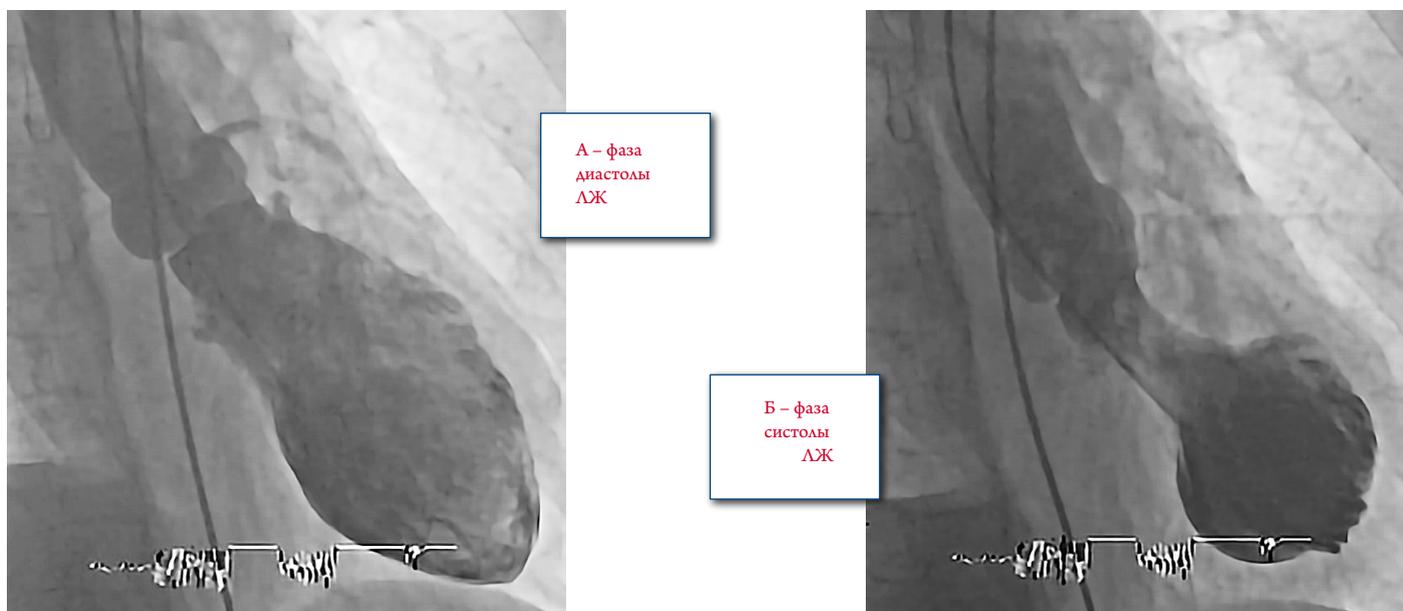


Таблица 2. Динамика уровня высокочувствительного тропонина I

Показатель	09.01.2020	10.01.2020	11.01.2020	12.01.2020	13.01.2020
Тропонин I высокочувствительный, пг/мл (норма 0–26,0)	569,7	1419,3	256,8	156,8	25,7

КГ от 09.01.2020 г. выявлен протяженный стеноз (75% по площади) в средней трети правой коронарной артерии (ПКА). Левая коронарная артерия (ЛКА) – без атеросклеротического поражения (рис. 3). По данным вентрикулографии ЛЖ, отмечается акинезия всех верхушечных и срединных сегментов ЛЖ с гиперкинезией базальных. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 47% (рис. 4). Учитывая имеющиеся клинические данные, характер нарушения сократимости ЛЖ и несоответствие ло-

Рисунок 3. Рис. 3. Коронарограммы от 09.01.2020 г.

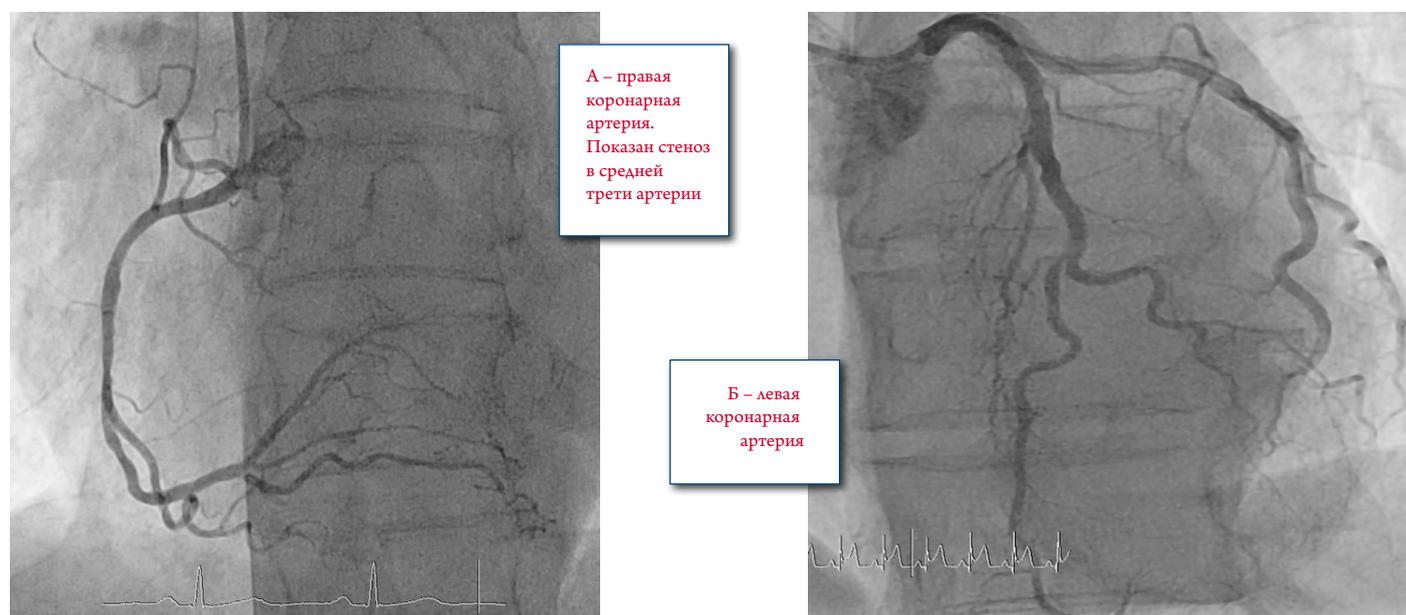
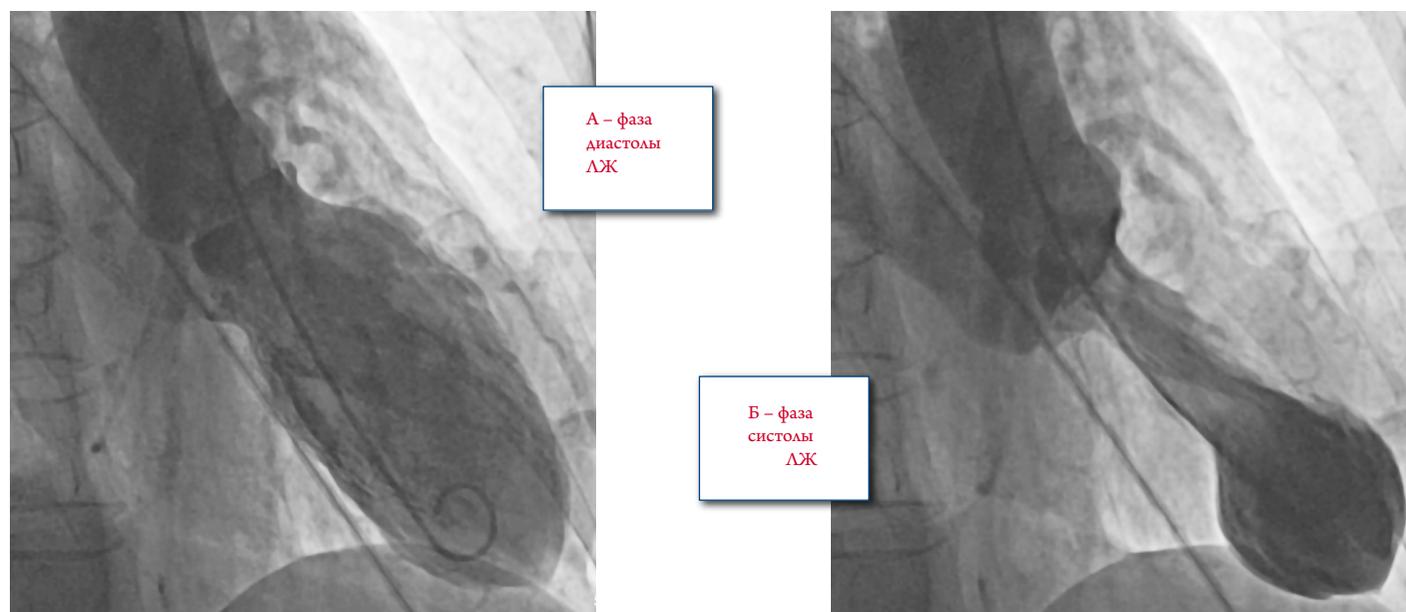


Рисунок 4. Вентрикулография от 09.01.2020 г.



на, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Принимая во внимание клиническую картину, данные ЭКГ, результаты лабораторных анализов (табл. 1, 2) было принято решение о выполнении экстренной КГ. По результатам

кализации стеноза в ПКА области нарушения сократимости миокарда ЛЖ, состояние пациентки было расценено как рецидив синдрома такоцубо от 09.01.2020 г. Ввиду отсутствия критического поражения коронарного русла было принято решение воздержаться от экстренной реваскуляризации ПКА.

Значимых отклонений от нормы в клиническом и биохимическом анализе крови, за исключением гиперхолестеринемии, отмечено не было. Обращает на себя внимание повышение уровня тропонина I в день поступления, с максимальным пиком на 2-е сутки и нормализацией показателя к 5-м суткам. Уровень pro-BNP в течение госпитализации не определялся.

Рисунок 5. Эхокардиография от 09.01.2020 г.

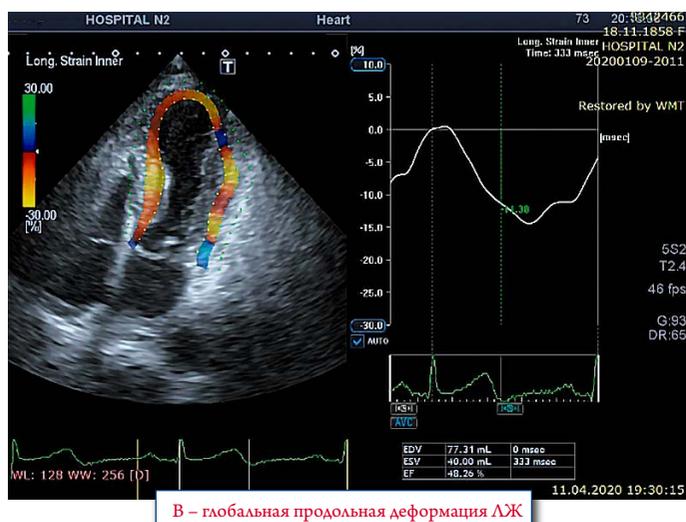
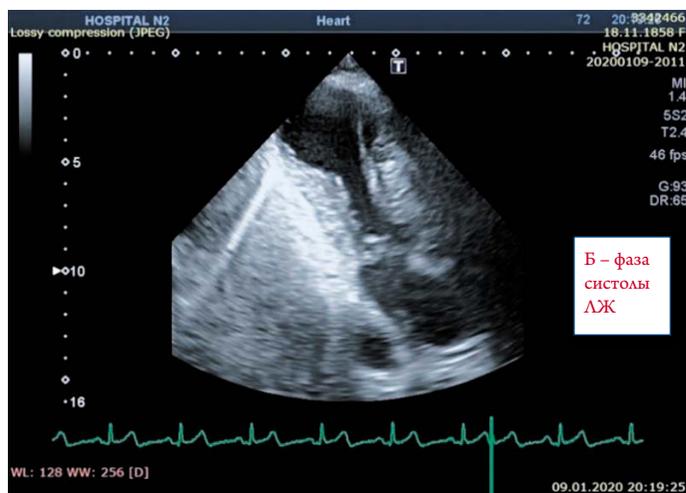
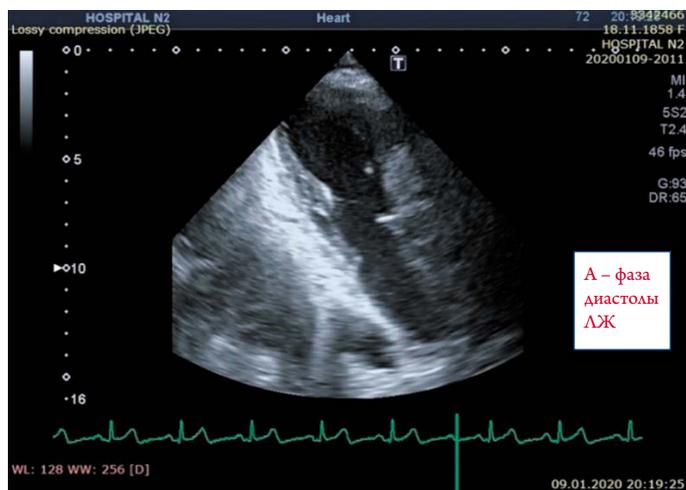
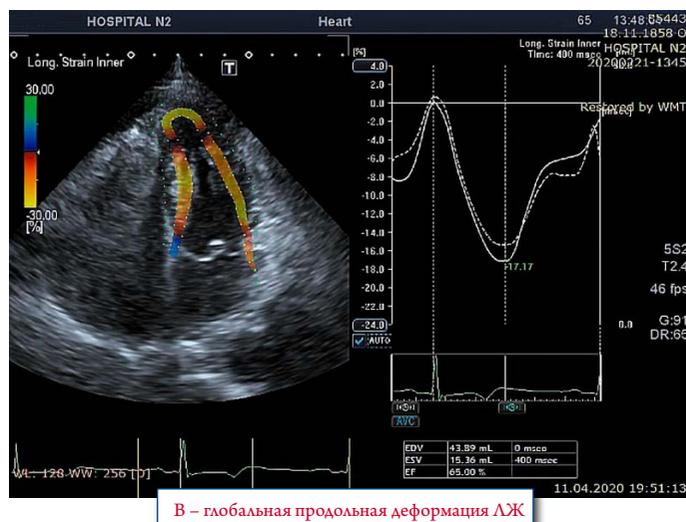
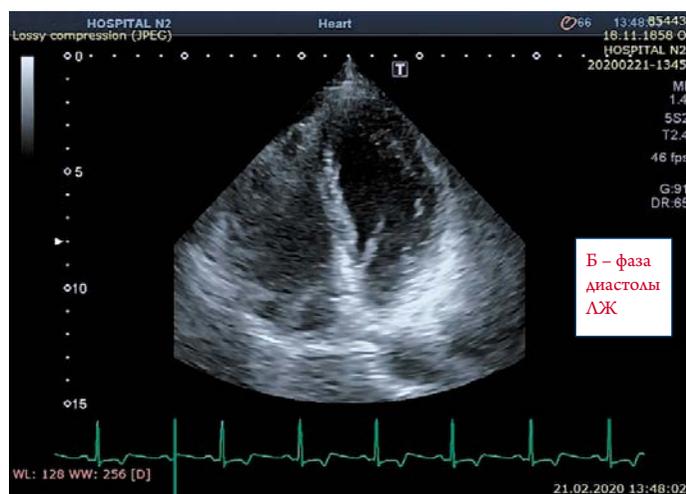
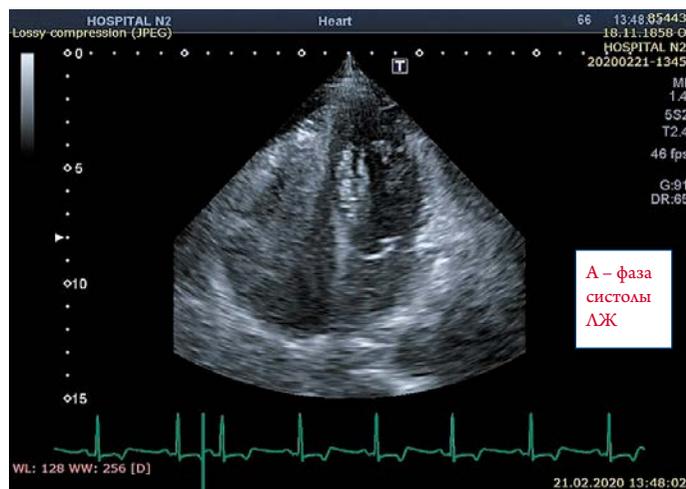


Рисунок 6. Результаты эхокардиографии от 21.02.2020 г.



При ЭхоКГ от 09.01.2020 г. имели место аналогичные с вентрикулографией нарушения сократимости ЛЖ – акинезия всех верхушечных сегментов с баллонированием верхушки ЛЖ. Оценка глобальной продольной деформации ЛЖ (ГПД ЛЖ) показала снижение данного показателя: – 11%. Признаков обструкции выходного тракта ЛЖ, тяжелой клапанной патологии выявлено не было (рис. 5).

В течение госпитализации ухудшения состояния пациентки не отмечалось, рецидивирования ангинозных болей, нарушений гемодинамики не было. Во время госпитализации пациентка получала бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в сутки, эналаприл 2,5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 20 мг 1 раз в день. При контрольном ЭхоКГ исследовании от 18.01.2020 г. – восстановление сократительной способности ЛЖ, ФВ ЛЖ 55%. Также отмечено улучшение показателя ГПД: – 15%.

Окончательный диагноз

Основной: синдром такоцубо, рецидив от 09.01.2020 г. (дебют 29.12.2015 г.).

Сопутствующий: ИБС: атеросклероз коронарных артерий (стеноз средней трети ПКА 75%). Гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Хронический вирусный гепатит В (неактивная фаза). Глютеновая энтеропатия.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность II функциональный класс.

Пациентка была выписана в стабильном состоянии с рекомендованной терапией: бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки; ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки неопределенно долго; эналаприл 2,5 мг 1 раз в сутки; аторвастатин 20 мг 1 раз в день до достижения целевых уровней липидов. При появлении ангинозных болей рекомендовано выполнение нагрузочных проб для оценки гемодинамической значимости стеноза в ПКА с последующим решением вопроса о целесообразности реваскуляризации миокарда.

При контрольном визите пациентки 21.02.2020 г. выполнена ЭхоКГ: зон локальных нарушений сократимости нет, клапанный аппарат без патологических изменений, тромбов в полости ЛЖ не обнаружено. ФВ ЛЖ составила 65% (Simpson). ГПД ЛЖ – 17,2% (рис. 6).

Обсуждение

Таким образом, у нашей пациентки через 5 лет после первого эпизода развился рецидив СТ, имеющий характерные для этого заболевания черты: ангинозно-подобный синдром с умеренным повышением уровня тропонинов и типичными нарушениями сократимости по данным вентрикулографии и ЭхоКГ у пациентки старческого возраста при неизменных КА, кровоснабжающих зоны стенированного миокарда. Для подтверждения диагноза рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии сердца [7], но отсутствие таких возможностей в нашей городской больнице и типичная картина заболевания, в том числе – при вентрикулографии, с быстрой положительной динамикой нарушений сократимости уже в стационаре, с ее полным восстановлением после выписки позволили нам не проводить данное исследование. Учитывая тот факт, что дебют настоящего рецидива СТ возник на фоне повышения АД, требовалось проведение дифферен-

циального диагноза с феохромоцитомой. Однако умеренно повышенные цифры АД с нормализацией последнего после приема 25 мг каптогена и отсутствие других проявлений феохромоцитомы исключали этот диагноз.

Интересно, что выполненная повторно КГ выявила прогрессирование коронарного атеросклероза – формирование стеноза в ПКА, который, однако, не соответствовал зоне выявленных нарушений сократимости. Следует отметить, что статины больная не получала. Восстановление сократимости ЛЖ было продемонстрировано нами не только при рутинной ЭхоКГ в динамике, но и при оценке тканевой деформации ЛЖ, что редко проводится при данном заболевании. Оказалось, что ГПД ЛЖ нормализовалась через 1 месяц после острого эпизода.

Как известно, частота рецидива СТ составляет в среднем от 1,8 до 5% случаев в год [8, 11]. В исследовании Fabio Fernandes с соавт. [12] проведен анализ факторов, влияющих на риск развития рецидив СТ и установлено, что женский пол, время от первого эпизода СТ (риск рецидива наиболее высок в первые месяцы и значительно снижается после 4 лет от первого эпизода), низкий ИМТ и среднежелудочковая обструкция могут выступать как потенциальные предикторы повторных эпизодов СТ. У нашей пациентки присутствовали такие факторы, как женский пол и низкий ИМТ.

Согласно данным недавнего многоцентрового регистра GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy), включившего 749 пациентов, рецидив СТ был подтвержден у 30 пациентов (4%) при среднем времени наблюдения 830 дней. Сердечно-сосудистые факторы риска, в частности такой как артериальная гипертензия достоверно чаще имел место в группе пациентов с рецидивом СТ, что имело место и у нашей больной [13]. По результатам указанного регистра, у 14 пациентов с рецидивом СТ (46%) триггером являлся новый стрессовый фактор по сравнению с первым эпизодом: у 9 пациентов – эмоциональный фактор, у 5 – физический. Также было документировано, что у 6% пациентов наблюдалось более 2 рецидивов заболевания [14].

В настоящее время остается неясным вопрос об оптимальной медикаментозной терапии, предупреждающей рецидивы СТ. Работа Kato K. с соавт. продемонстрировала, что длительный прием β-адреноблокаторов не снижает риск рецидива данной кардиомиопатии. Так, согласно этому исследованию 59,6% пациентов с рецидивом СТ были на постоянной терапии β-адреноблокаторами, при этом 84,6% принимали β-1-селективные препараты [15].

Сочетание коронарного атеросклероза и СТ по современным представлениям является не столь редким явлением у пациентов с СТ [8–10]. Данный факт понятен, так как СТ как правило, возникает у больных пожилого и старческого возраста, и чаще – у женщин [16]. Так, в ряде работ, изучавших патогенез СТ, указывается, что утрата протективной функции эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде ассо-

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓ 26%

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН⁴

УДОБСТВО:



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН⁵**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛ² И ОНЛС³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ПЛ-002596. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА (ГОРЖИГА)®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИФЛОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки пленочной оболочкой.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистом рецепторов глюкозоподобного полипептида-1 (ГПП-1) экстендиром пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (Н-Н) функциональный класс по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечной-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа»; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показанию «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** незначительная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящих путей, повышенное значение гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин прогнотирован в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Мониторинг: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистом рецепторов ГПП-1 экстендиром пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин; рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД2 более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 рандомизированных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при постстратифицированном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гайгера Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто – снижение ОЦК, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, зуд, крапивница – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в спине, нарушение со стороны плечевого и мочевыводящих путей; часто – дисурия, полиурия; нечасто – иктурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – дислипидемия, повышение значения гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

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

ХСН¹ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность.

[#] Включая неотложные обращения по причине СН. ¹ Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

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

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

5. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scardiol.ru/content/Guidelines/2020/CLin_recokom_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОК». Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR-RL-8650. Дата одобрения: 14.10.2020. Дата истечения: 13.10.2022.

цирована с эндотелиальной дисфункцией и предрасполагает к развитию СТ [3]. Как известно, в развитии атеросклероза эндотелиальная дисфункция также играет ключевую роль [17]. Но следует помнить, что нарушения сократимости миокарда, возникающие при СТ, в большинстве случаев не соответствуют бассейну кровоснабжения КА, в которой имеются гемодинамически значимые стенозы. Однако в работе Eitel I. с соавт. было показано, что при типичной форме СТ (акинезия верхушечных и срединных сегментов с гиперкинезией базальных), сочетавшегося с наличием гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки в передней межжелудочковой артерии по данным внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии в последней не было найдено признаков разрыва бляшки, интракоронарного тромбоза

или диссекции [18]. Кроме того, имеются отдельные описания клинических наблюдений, при которых СТ был спровоцирован ОКС, несомненно являющимся стрессорным фактором [19, 20]. В этих случаях появившиеся новые зоны нарушений локальной сократимости не соответствовали зоне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии.

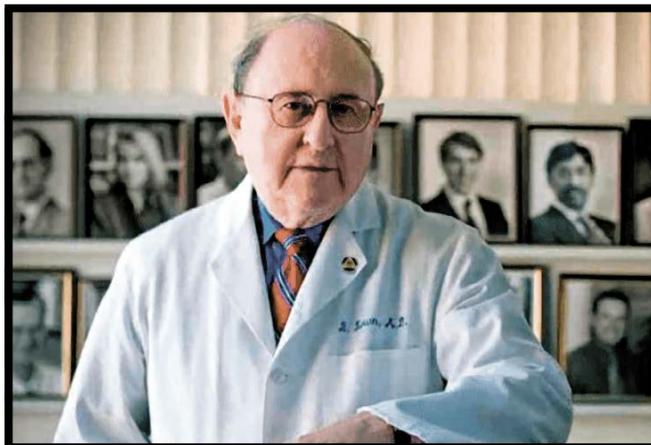
Таким образом, СТ может иметь рецидивирующее течение, а также нередко развивается на фоне атеросклероза КА, но в этом случае следует проводить тщательный дифференциальный диагноз с ИМ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила: 29.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T et al. Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. 1990; [In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese). Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990. p.56-64.]
2. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa043046
3. Lüscher TF, Templin C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition. *European Heart Journal*. 2016;37(37):2816–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw057
4. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(11):858–65. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010
5. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Current state of knowledge on Takotsubo syndrome. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):8–27. DOI: 10.1002/ejhf.424
6. Madias JE. Why the current diagnostic criteria of Takotsubo syndrome are outmoded: A proposal for new criteria. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):468–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.241
7. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
8. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):929–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761
9. Winchester DE, Ragosta M, Taylor AM. Concurrence of angiographic coronary artery disease in patients with apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;72(5):612–6. DOI: 10.1002/ccd.21738
10. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coronary Artery Disease*. 2009;20(3):214–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283299260
11. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):333–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
12. Fernandes F, Montera MW. Takotsubo Syndrome: A Recurrent Disease? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;114(3):484–5. DOI: 10.36660/abc.20200080
13. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, Möller C, Guastafierro F, Novo G et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results from the GEIST Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(9):e010753. DOI: 10.1161/JAHA.118.010753
14. Campos FAD, Eduardo Fonteles Ritt L, Paulo Soares Costa J, Margarida Cruz C, Soares Feitosa-Filho G, Borges de Oliveira Q et al. Factors Associated with Recurrence in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;114(3):477–83. DOI: 10.36660/abc.20180377
15. Kato K, Di Vece D, Cammann VL, Micek J, Szawan KA, Bacchi B et al. Takotsubo Recurrence: Morphological Types and Triggers and Identification of Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):982–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.033
16. Zakharova O.V., Boldueva S.A., Podmetin P.S. Old aged patient with the takotsubo syndrome complicated left ventricular outflow tract obstruction. *Clinical Gerontology*. 2019;25(11–12):62–6. [Russian: Захарова О. В., Болдуева С. А., Подметин П. С. Синдром Такоубо у пациентки старческого возраста, осложнившийся развитием обструкции выходного тракта левого желудочка. *Клиническая геронтология*. 2019;25(11–12):62–6]. DOI: 10.26347/1607-2499201911-12062-066
17. Girgis M, Sasson Z. Takotsubo in Acute and Chronic Coronary Artery Disease. *CJC Open*. 2019;1(5):264–7. DOI: 10.1016/j.cjco.2019.06.003
18. Eitel I, Stiermaier T, Graf T, Möller C, Rommel K, Eitel C et al. Optical Coherence Tomography to Evaluate Plaque Burden and Morphology in Patients with Takotsubo Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(12):e004474. DOI: 10.1161/JAHA.116.004474
19. Redfors B, Råmunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *Journal of Geriatric Cardiology*. 2014;11(2):171–3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.001
20. Y-Hassan S. Takotsubo Syndrome Triggered by Acute Coronary Syndrome in a Cohort of 20 Patients: An often Missed Diagnosis. *International Journal of Cardiology and Research*. 2015; 2:28–33. DOI: 10.19070/2470-4563-150007



ПАМЯТИ БЕРНАРДА ЛАУНА

К сожалению, по-настоящему начинаешь понимать, что выпало счастье жить в одно время и даже часто встречаться с классиком только тогда, когда он уходит. Умер Бернард Лаун.

Выдающийся кардиолог XX и XXI веков родился в июне 1921 г. в маленьком литовском городке Утена. Вместе с семьей в 1935 г. он эмигрировал в Америку, где они поселились в штате Мэн. Там в 1942 г. в местном университете он получил диплом бакалавра, а через три года – степень доктора медицины в Университете Джона Хопкинса. С тех пор его жизнь была неразрывно связана с Гарвардской медицинской школой. Его работы в области кардиологии известны во всем мире. В первую очередь имя Бернарда Лауна ассоциируется с многочисленными исследованиями по антиаритмическим препаратам и, конечно, с созданием классификации желудочковой экстрасистолии, носящей его имя. Но на мой взгляд, Б. Лаун увековечил себя, разработав в 1962 г. дефибрилятор, работающий на постоянной форме электрического тока. Тот самый одиночный электрический импульс, спасший миллионы жизней, получил название «Lown waveform». Долгие годы Бернарда Лауна связывала искренняя дружба с академиком Евгением Ивановичем Чазовым. Еще в конце 70-х годов прошлого века Б. Лаун подарил институту кардиологии первый Холтеровский монитор, который записывал ЭКГ на магнитную пленку, и была

она еще даже не на кассете, а на бобине. Я помню как он радовался созданию Кардиологического центра, а на открытие новых корпусов подарил огромные произведения лучших американских фотографов, которые висели потом в коридорах Кардиоцентра, а в моем кабинете стояли подаренные им деревянные кресла с эмблемой Гарвардской медицинской школы.

Мне посчастливилось проехать с Б. Лауном Кубу, Аргентину, Венесуэлу, Колумбию и многие города Америки.

Во многом благодаря дружбе, взаимному уважению и доверию, а также высокой гражданской позиции, в 1980 г. Б. Лаун совместно с Е. И. Чазовым и другими коллегами из СССР и США создали движение «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», которое впоследствии получило Нобелевскую премию мира как «Оказавшее значительную услугу человечеству через распространение авторитетной информации и повышение осведомленности общества о катастрофических последствиях ядерной войны».

Бернард Лаун умер 16 февраля в возрасте 99 лет. Он прожил долгую и, я уверен, счастливую жизнь. Он увидел своих внуков и правнуков, а также результаты своей многолетней работы, которые спасают и будут спасать жизни людей. Светлая ему память.

Академик Ю. Н. Беленков

ТЕЗИСЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОНЛАЙН-КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2020»

МОСКВА 11.12.2020 – 12.12.2020

20929

Анализ ассоциаций уровня ростового фактора дифференцировки-15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии

Федюнина В.А.

Томский НИМЦ

Кужелева Е.А.

Томский НИМЦ

Александренко В.А.

Томский НИМЦ

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в исходе кардио-васкулярной патологии, включая перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Одним из основных звеньев патогенеза ХСН считается воспаление, при этом, особенности воспалительного процесса в сердце детерминированы в том числе этиологией сердечной недостаточности (СН). Таким образом, чувствительность маркеров воспаления в диагностике ХСН также может различаться в зависимости от ее причины. Одним из известных маркеров, связанных с воспалительными процессами в патогенезе ХСН, является фактор дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15). **Цель исследования:** анализ ассоциаций уровня маркера GDF-15 в крови с клиническими особенностями ХСН ишемической этиологии в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного ИМ. **Материал и методы.** В исследование включено 42 пациента. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – больные, перенесшие ИМ в анамнезе (n=29), 2 группа – пациенты без предшествующего ИМ (n=13). Определение концентрации FGF-15 проводили методом иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Для статистической обработки данных использовали STATISTICA 10.0. **Результаты и обсуждение.** Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту (61 (56; 67,5) и 63 (60; 70,2) года, p=0,2), однако, гендерный их состав различался: 1 группу составляли преимущественно мужчины (96%), а 2 группу – женщины (57%) (p<0,001). Медиана фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в 1 группе составила 45,5 (32; 63) %, а во 2–64 (57,5; 65,5) % (p=0,002). ХСН с низкой ФВ (СНнФВ) в 1 группе встречалась у 48,3% пациентов, тогда как, во 2 – СНнФВ не регистрировалась (p=0,003). Сред-

ний уровень маркера GDF-15 составил 2384 (2150,8; 3494) и 2073 (1665,5; 2744) пг/мл в 1 и 2 группе, (p=0,1). Среди пациентов без ИМ имелась умеренная отрицательная корреляция между ФВ ЛЖ и GDF-15 (r=-0,584, p=0,036), а также выраженная корреляция между уровнем GDF-15 и величиной ударного объема ЛЖ (r=-0,704, p=0,007). Среди пациентов, перенесших ИМ, корреляция уровня GDF-15 со степенью систолической дисфункции не была выявлена (r=-0,013, p=0,94). Более того, в когорте больных без ИМ имелась тенденция к ассоциации уровня GDF-15 с клинической тяжестью ХСН (по NYHA) (r=0,5, p=0,08). **Выводы.** Воспалительный маркер GDF-15 ассоциирован с уровнем ФВ и ударным объемом ЛЖ у больных ХСН без предшествующего ИМ, тогда как при наличии в анамнезе перенесенного ИМ аналогичных ассоциаций выявлено не было.

20887

Эпикардальная жировая ткань как неблагоприятный фактор сердечной недостаточности у пациентов с нестабильной стенокардией

Давыдова А.В.

ГБУЗ «Камчатская краевая больница

им. А.С. Лукашевского», г. Петропавловск-Камчатский

Никифоров В.С.

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Минздрава России

Халимов Ю.Ш.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Цель исследования: изучить взаимосвязь между повышенным увеличением толщины эпикардального жира и функциональным классом сердечной недостаточности у пациентов с нестабильной стенокардией. **Материалы и методы:** Исследованы 102 человек с ХСН ишемического генеза, находившиеся на лечении в отделении кардиологии с нестабильной стенокардией. Всем пациентам была выполнена коронарография и стентирование коронарной артерии при поступлении, далее пациенты получали стандартное лечение с ОКС в рамках стационарной помощи. Класс сердечной недостаточности был установлен на основании выраженности клинических симптомов по NYHA. Толщину эпикардальной жировой тка-

ни определяли эхокардиографически на аппарате Toshiba Aplio 500 из парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка в конце систолы. Измерения проводили в течение 3 сердечных циклов, за значение толщины эпикардального жира принимали среднее из последовательных величин. Были выполнены стандартные лабораторные показатели для данной группы пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности, 1 группа – II ФК (n=58), 2 группа – ФК III (n=44), пациенты с ФК I не встречались. Группы не отличались по возрасту, средний возраст составил 61,2±7,6 лет. **Результаты:** В нашем исследовании преобладали пациенты с сохраненной фракцией выброса и без выраженных нарушений ремоделирования сердца. Значения фракции выброса в исследуемых группах значимо не различались (57,2±4,8% и 55,8±5,6%, p=0,18). При этом были выявлены статистически значимые различия в группах по показателю толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), а также воспалительных маркеров (СОЭ, С-реактивного белка). Так пациенты с III ФК сердечной недостаточности имели более высокие значения толщины ЭЖТ в сравнении с пациентами со II ФК (8,2±1,6 мм и 7,3±1,6 мм соответственно, при p=0,008). При этом другие показатели, связанные с нарушением жирового обмена (отношение окружности талии к окружности бедер, индекс массы тела) в группах с разным функциональным классом сердечной недостаточности значимо не различались. Выявлены прямые корреляционные связи между толщиной ЭЖТ и КДО ЛЖ (r=0,37; p<0,001), толщиной ЭЖТ и КСО ЛЖ (r=0,36; p<0,001), а также толщиной ЭЖТ и уровнем NT-proBNP (r=0,29; p<0,004). **Заключение:** Таким образом, толщина эпикардальной жировой ткани, оцениваемая с помощью эхокардиографии, у пациентов с нестабильной стенокардией может выступать в качестве неблагоприятного фактора сердечной недостаточности.

20888

Артериальная ригидность и поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин различных возрастов

Иванова О. С.

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва

Воеводина И. В.

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва

Цель: изучение взаимосвязи поведенческих ФР ССЗ с показателями артериальной ригидности и суточной динамики центрального аортального давления у женщин различных возрастных групп. **Материалы и методы:** обследованы 161 женщина, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа – 52 женщины молодого возраста от 18 до 30 лет (23,8±5,3 лет); 2-я группа – 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы (41±5,9 лет); 3-я группа – 55 женщин в периоде постменопаузы (55,4±5,8 лет). Всем добровольцам проведено анкетирование, антропометрия, исследование артериальной ригидности доплерографическим методом и методом объёмной сфигмографии, суточное мониторирование артериального давления с оценкой показателей сосудистой жёсткости и центрального аортального давления. **Результаты:** наиболее сильная взаимосвязь курения с артериальной ригидностью выявлена в 3-й группе, при этом большее значение имеет количество сигарет в сутки. Выкуривание пачки и более сигарет в сутки коррелирует с увеличением периферического АД (R=0,47, p=0,04), уменьшением времени распространения отражённой волны RWTT САД100 ЧСС60 (R= -0,46, p=0,04) и ростом амбулаторного индекса жёсткости артерий AASI (R=0,63, p=0,002). Умеренное употребление алкоголя в 1-й группе ассоциировано с увеличением скорости нарастания АД в аорте (dp/dt) max (R=0,35, p=0,01) и улучшением суточной динамики центрального и периферического давления. Строгое ограничение калорийности употребляемых продуктов взаимосвязано со снижением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны кфСПВ (R= -0,2, p=0,01) и улучшением характеристик отражённой волны во всех группах. Только в 1-й группе употребление 400 грамм и более овощей и фруктов в сутки связано с улучшением показателей ригидности. Низкая физическая активность в 3-й группе взаимосвязана с увеличением коэффициента Вайсслера (R=0,28, p=0,04) и AASI (R=0,29, p=0,03). **Выводы:** поведенческие ФР ССЗ взаимосвязаны с различными показателями артериальной ригидности и изменением центрального и периферического давления у женщин различных возрастов. Своевременная оценка ФР ССЗ и артериальной ригидности у женщин позволит формировать группы риска, проводить профилактические мероприятия для предотвращения развития ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

дованы 161 женщина, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа – 52 женщины молодого возраста от 18 до 30 лет (23,8±5,3 лет); 2-я группа – 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы (41±5,9 лет); 3-я группа – 55 женщин в периоде постменопаузы (55,4±5,8 лет). Всем добровольцам проведено анкетирование, антропометрия, исследование артериальной ригидности доплерографическим методом и методом объёмной сфигмографии, суточное мониторирование артериального давления с оценкой показателей сосудистой жёсткости и центрального аортального давления. **Результаты:** наиболее сильная взаимосвязь курения с артериальной ригидностью выявлена в 3-й группе, при этом большее значение имеет количество сигарет в сутки. Выкуривание пачки и более сигарет в сутки коррелирует с увеличением периферического АД (R=0,47, p=0,04), уменьшением времени распространения отражённой волны RWTT САД100 ЧСС60 (R= -0,46, p=0,04) и ростом амбулаторного индекса жёсткости артерий AASI (R=0,63, p=0,002). Умеренное употребление алкоголя в 1-й группе ассоциировано с увеличением скорости нарастания АД в аорте (dp/dt) max (R=0,35, p=0,01) и улучшением суточной динамики центрального и периферического давления. Строгое ограничение калорийности употребляемых продуктов взаимосвязано со снижением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны кфСПВ (R= -0,2, p=0,01) и улучшением характеристик отражённой волны во всех группах. Только в 1-й группе употребление 400 грамм и более овощей и фруктов в сутки связано с улучшением показателей ригидности. Низкая физическая активность в 3-й группе взаимосвязана с увеличением коэффициента Вайсслера (R=0,28, p=0,04) и AASI (R=0,29, p=0,03). **Выводы:** поведенческие ФР ССЗ взаимосвязаны с различными показателями артериальной ригидности и изменением центрального и периферического давления у женщин различных возрастов. Своевременная оценка ФР ССЗ и артериальной ригидности у женщин позволит формировать группы риска, проводить профилактические мероприятия для предотвращения развития ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

20901

Параметры центральной гемодинамики у пациентов с быстро прогрессирующим ремоделированием левого желудочка, перенесших острый инфаркт миокарда

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский

государственный университет»

Салямова Л. И.

ФГБОУ ВО «Пензенский

государственный университет»

Квасова О. Г.

ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»

Цель исследования: изучить динамику показателей центральной (аортальной) гемодинамики у пациентов с быстро прогрессирующим ремоделированием левого желудочка после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). **Методы исследования:** в исследование включено 103 пациента со STEMI. Обязательным условием было наличие гемодинамически значимого стеноза только одной коронарной артерии по результатам коронароангиографии. Лечение в рамках испытания проводили без отмывочного периода с сохранением полного объема фармакотерапии по поводу STEMI. Период наблюдения составил 24 недели. Исходно и через 24 недели наблюдения пациентам проводили аппланационную тонометрию прибором Sphygmocor («AtCor Medical», Австралия). Анализировали параметры: систолическое (САДао), диастолическое (ДАДао), среднее гемодинамическое (СрАДао), пульсовое (ПАДао) давление в аорте и каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ). Кроме того, выполняли эхокардиографию на аппарате MyLab («Esaote», Италия) с определением индекса конечного диастолического объема (иКДО). По результатам 24-недельного наблюдения пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 83 человека без эхокардиографических признаков ремоделирования ЛЖ: динамика иКДО после STEMI составила <20%. В группу 2 вошли 30 пациентов с быстро прогрессирующим ремоделированием ЛЖ (прирост индекса КДО >20%). Сравнимые группы не отличались по возрасту, полу, антропометрическим характеристикам, проводимому лечению. **Результаты:** в группе 1 выявлен прирост показателей центрального давления: САДао с 100,5±10,5 до 109,4±13,1 мм рт. ст. (p<0,01), ДАДао с 71 (62; 81) до 76 (71; 81) мм рт. ст. (p=0,02), СрАДао с 84,8±8,9 до 90,9±11,0 мм рт. ст. (p<0,01), ПАДао с 28,4±6,9 до 32,7±8,5 мм рт. ст. (p<0,01). Показатель кфСРПВ не изменился: на 7–9 сутки – 7,5 (6,4; 9,4) м/с, через 24 недели – 7,9 (6,5; 9,3) м/с (p=0,91). В группе 2 большинство показателей центральной гемодинамики не претерпевали изменений: САДао на 7–9 сутки – 100,3±10,3, через 24 недели – 106±7,1 мм рт. ст. (p=0,06), ДАДао, соответственно, 71 (62; 81) и 71 (71; 80) мм рт. ст. (p=0,81), СрАДао – 85,0±8,9 и 86,6±6,9 мм рт. ст. (p=0,45), кфСРПВ – 7,5 (6,6; 9,5) и 7,6 (6,7; 8,3) м/с (p=0,13). Показатель ПАДао увеличился с 27,8±7,9 до 33,5±5,4 мм рт. ст. (p<0,01). **Выводы:** у больных STEMI наличие признаков быстро прогрессирующего ремоделирования левого желудочка сопровождалось отсутствием нормализации показателей центрального (аортального) давления.

20914

Динамика параметров сердечной недостаточности и риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от исходного уровня предсердного натрийуретического пептида у пациентов с острым инфарктом миокарда

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»

Салямова Л. И.

ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»

Квасова О. Г.

ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»

Бабина А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»

Цель исследования: изучить динамику клинико-лабораторных и инструментальных показателей сердечной недостаточности, а также риск развития сердечно-сосудистых событий у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) в зависимости от исходного уровня предсердного натрийуретического пептида (BNP) в течение 48 недель наблюдения. **Методы исследования:** в исследование включено 97 пациентов со STEMI в возрасте 52,1 (45,9; 57,6) лет. Обязательным условием было наличие гемодинамически значимого стеноза только одной коронарной артерии по результатам коронароангиографии. Всем включенным в исследование лицам на 7-е сутки и через 48 недель после STEMI определяли в крови концентрацию BNP на анализаторе Olympus AU400 (Olympus Corporation, Япония) и выполняли эхокардиографию на аппарате MyLab («Esaote», Италия). Тест 6-минутной ходьбы проводили спустя 12 и 48 недель. На основе исходного уровня BNP пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 37 человек, у которых исходно наблюдался повышенный уровень BNP. Группу 2 (контрольную) составили 60 больных STEMI с нормальными значениями BNP на 7-е сутки от начала заболевания. Сравнимые группы не отличались по возрасту, полу, антропометрическим характеристикам, проводимому лечению. Для оценки течения постинфарктного периода к 48-й неделе анализировали достижение конечных точек (острая сердечная недостаточность, аневризма левого желудочка, реваскуляризация коронарных артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, повторный инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистого осложнения). **Результаты:** в группе 1 уровень BNP исходно составил 353,9 [95% ДИ 103,4; 904,8] пг/мл, в группе 2–49,6 [95% ДИ 10; 89,4] пг/мл (p<0,001). Через 48 недель наблюдения в основной группе значения BNP снизились до 100,2 [95%

ДИ 19,1; 285,2] пг/мл ($p=0,0001$). В контрольной группе показатель не претерпевал изменений – 66,9 [95% ДИ 6,7; 157] пг/мл ($p=0,35$). По данным эхокардиографии у пациентов 1-й группы диагностировано исходное снижение ФВ до 46,3 [95% ДИ 43,2; 49,4] %; во 2-й группе уровень ФВ составил 52,9 [95% ДИ 51,3; 54,5] % ($p=0,0005$). Достоверной динамики ФВ в группах сравнения не выявлено. Через 48 недель наблюдения в 1-й группе показатель составил 46,4 [95% ДИ 42,1; 50,8] % ($p=0,92$); во 2-й группе через 48 недель – 54,9 [95% ДИ 53,0; 56,9] % ($p=0,06$). По результатам теста 6-минутной ходьбы в 1-й группе через 12 недель наблюдения среднее пройденное расстояние составило 490,0 [95% ДИ 451,6; 528,4] м, через 48 недель – 502,1 [95% ДИ 464,9; 539,2] м ($p=0,45$). Во 2-й группе среднее расстояние через 12 недель наблюдения составило 500,8 [95% ДИ 478,4; 523,2] м, через 48 недель – 539,8 [95% ДИ 518,1; 561,5] м ($p=0,002$). Конечные точки в группе 1 зарегистрированы у 16 из 37 пациентов со STEMI; в группе 2, соответственно, у 4-х из 60 человек. Абсолютный риск в основной группе составил 0,43, в контрольной группе – 0,07; относительный риск 6,5; ДИ [2,3; 17,9] ($p=0,00004$). **Выводы:** у больных STEMI исходно повышенный уровень BNP ассоциирован с отсутствием увеличения толерантности к физической активности, развитием ремоделирования сердца и неблагоприятным 48-недельным прогнозом.

20916

Предикторы патологического ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Душина Е. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Голубева А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Цель: выявить ранние предикторы развития патологического ремоделирования левого желудочка в постинфарктном периоде у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ). **Материалы и методы:** в исследование включено 113 больных ИМпСТ в возрасте 52 (44; 58) года – 99 (88%) мужчин и 14 (12%) женщин. На 7–9 сутки ИМпСТ выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью системы «Астрокард» (ЗАО «Медитек», Россия) с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР), эхокардиографическое обследование на аппарате MyLab (Esaote, Италия) с определением индексов конечного диастолического и систолического объемов (иКДО, иКСО), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Используя программное обеспечение

X-Strain™, определяли глобальную продольную (GLS), циркулярную (GCS) и радиальную (GRS) деформации (-%). В качестве конечной точки было выбрано событие – патологическое ремоделирование левого желудочка, критерием которого считали прирост иКДО более 20% и иКСО более 15% при повторном исследовании через 48 недель. Многофакторный логистический регрессионный анализ по Коксу выполнялся путем включения значимых переменных из одномерной модели ($p < 0,05$) с учетом отсутствия корреляционных взаимосвязей между ними. **Результаты:** у 32 (28%) больных, перенесших ИМпСТ, установлено развитие патологического ремоделирования миокарда левого желудочка. Установлено, что факторами патологического ремоделирования в постинфарктном периоде являются: снижение среднего значения стандартных отклонений RR за 5-и минутных отрезках записи в ночные часы (SDNNi) – ОР 1,12 (95%ДИ 1,02–1,22) ($p=0,015$), снижение GLS – 0,39 (95%ДИ 0,16–0,99) ($p=0,048$), высокий ИММЛЖ – ОР 1,2 (95%ДИ 1,02–1,31) ($p=0,026$). **Выводы:** ранними предикторами развития патологического ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших ИМпСТ, являются: SDNNi и GLS, ИММЛЖ.

20917

Признаки сердечной недостаточности у пациентов, перенесших STEMI, с разными значениями фракции выброса левого желудочка

Голубева А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Галимская В. А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Цель исследования: изучить лабораторные показатели хронической сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных после перенесенного STEMI в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). **Материал и методы:** в исследование включено 114 пациентов со STEMI. Обязательным условием было наличие гемодинамически значимого стеноза только одной коронарной артерии по результатам коронароангиографии. Лечение в рамках испытания проводили без отмывочного периода с сохранением полного объема фармакотерапии по поводу STEMI. Через 24 недели наблюдения выполняли эхокардиографию на аппарате MyLab («Esaote», Италия) с определением фракции ФВЛЖ методом Simpson, определяли в крови концентрацию BNP, проводили тест с 6-минутной ходьбой и оценивали самочувствие пациентов по данным аналогово-визу-

альной шкалы (ВАШ), заполняли опросник Seattle Angina Questionnaire (SAQ). По результатам исследования через 24 недели все больные были разделены на три группы: первая – 58 человек с ФВЛЖ более 50%, вторая – 42 пациента с ФВ от 40–49%, третья группа – 14 человек с ФВЛЖ менее 40%. Сравнимые группы не отличались по возрасту, полу, антропометрическим характеристикам, проводимому лечению. **Результаты:** По уровню BNP наименьшие значения зарегистрированы в 1 группе $33,2 \pm 28,7$ пг/мл по сравнению со 2 группой – $54,7$ ($23,8; 96,5$) пг/мл и 3 группой – $262,7$ ($73,9; 357,2$) пг/мл ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,01$). По результатам теста 6-минутной ходьбы в группе 1 среднее пройденное расстояние составило $533,9 \pm 94,4$ м, во 2 группе – $525,8 \pm 89,6$ м, в 3 – $438,9 \pm 145,8$ м ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). Результаты ВАШ: в 1 группе – 80 ($75; 90$), в группе 2 – 80 ($70; 80$), в группе 3 – $64,6 \pm 13,2$ ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,01$). Анализ результатов SAQ показал, что в 3 группе пациенты отмечали увеличение частоты приступов стенокардии по сравнению с 1 и 2 группой ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). Толерантность к физической нагрузке ухудшалась с уменьшением ФВ ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). Пациенты 1 и 2 группы относились более позитивно к своему заболеванию по сравнению с 3 группой ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). **Выводы:** у пациентов, перенесших STEMI, с ФВЛЖ более 50% имели место клинические признаки сердечной недостаточности, которые достоверно не отличались от аналогичных в группе пациентов с промежуточным уровнем ФВ (40–49%).

20919

Нарушение диастолической функции левого желудочка в развитии сердечной недостаточности у пациентов STEMI с сохраненной фракцией выброса

Галимская В. А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Голубева А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Цель исследования: оценить корреляционные взаимосвязи между показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и маркерами сердечной недостаточности (СН) (BNP, ФВ), а также деформационными характеристиками сердца у больных с сохраненной фракцией выброса (ФВ), перенесших STEMI. **Материал и методы:** в исследование включено 99 пациентов ($50,7 \pm 9,5$ лет) с ХСН с сохраненной ФВ (HF-PEF) после перенесенного STEMI. Критериями включения являлись типичные симптомы и клинические признаки ХСН, ФВ $\geq 40\%$, BNP ≥ 35 пг/мл. Больные

в полном объеме получали лечение по поводу STEMI. Всем включенным лицам через 6 месяцев наблюдения, выполняли эхокардиографию (ЭХОКГ) на аппарате MyLab («Esaote», Италия) по стандартной методике с определением фракции выброса (ФВ) методом Simpson biplan и параметров диастолы: среднее значение скорости раннего диастолического наполнения ($e', m/s$) перегородки и боковой стенки; E/e' ; индекс объема ЛП (иЛП, мл/м²). С помощью программного обеспечения X-Strain™ анализировали глобальную продольную деформацию (GLS,%). Через 6 месяцев пациентам определяли концентрацию BNP в крови ($60,7$ ($40,4; 101,6$) пг/мл). Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона. При $R \leq 0,3$ корреляцию считали слабой, умеренной при $0,3 < r < 0,7$ и сильной при $r \geq 0,7$. **Результаты:** Вычислены коэффициенты корреляции между BNP и e' ($r = -0,28, p < 0,05$); BNP и E/e' ($r = 0,32, p < 0,05$), BNP и иЛП ($r = 0,33, p < 0,05$). Коэффициенты корреляции между ФВ и e' ($r = 0,13, p > 0,05$); ФВ и E/e' ($r = -0,02, p > 0,05$); ФВ и иЛП ($r = -0,06, p > 0,05$). Коэффициент корреляции для GLS и e' ($r = 0,25, p < 0,05$); GLS и E/e' ($r = -0,07, p > 0,05$); GLS и иЛП ($r = -0,13, p > 0,05$). **Выводы:** У больных HF-PEF нарушение диастолической функции ЛЖ сопровождается повышением BNP. Выявлена прямая взаимосвязь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и средними значениями скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ. Таким образом, у больных HF-PEF имеет место нарушение диастолической функции ЛЖ.

20920

Взаимосвязь параметров миокардиальной работы с фракцией выброса левого желудочка у больных, перенесших STEMI

Галимская В. А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Бабина А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Голубева А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Цель исследования: выявить взаимосвязь глобальных параметров миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса (ФВ) в группах пациентов с различными уровнями этого показателя через 6 месяцев после перенесенного STEMI. **Материалы и методы.** В исследование было включено 45 человек с первичным STEMI: 8 женщин и 37 лиц мужского пола в возрасте от 32 до 64 лет

(52,3±7,4). Инфаркт миокарда подтверждали по данным ЭКГ, диагностически значимому уровню кардиоспецифических маркеров (тропонин Т, КФК-МВ) и по результатам коронароангиографии с наличием одной инфаркт-связанной коронарной артерии при отсутствии гемодинамически значимых стенозов других артерий. Эхокардиографическое обследование проводили на 6–7 сутки после STEMI и через 6 месяцев от начала заболевания на ультразвуковом сканере Vivid GE 95 Healthcare (USA). Анализ эхокардиографических изображений был выполнен с использованием программного обеспечения EchoPAC версии 202 (GE Healthcare). Оценивали следующие показатели миокардиальной работы: индекс глобальной миокардиальной работы (GWI), global constructive work (GCW, mmHg), global wasted work (GWW, mmHg%), global work ejection (GWE), который рассчитывается как $GCW/(GCW+GWW)$, %. ФВ ЛЖ определялась методом биплана Симпсона. Проверялась гипотеза нормальности каждого выборочного распределения при помощи непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова. Теснота связи выражена коэффициентом Пирсона (r) (двусторонний критерий). **Полученные результаты:** Через 6 месяцев после STEMI в зависимости от величины ФВ выделяли группы: 1 – пациенты с низкой ФВ (<40%) – СНнФВ ($n=9$), (29,4% [24,4; 34,5]); 2 – с ФВ от 40 до 49% – СНпФВ ($n=10$), (44,6% [42,1; 47,1]) и 3 – группа лиц с сохраненной ФВ ($\geq 50\%$) – СНсФВ ($n=26$), (58,3% [56,1; 60,5]). В группе 1 коэффициент корреляции ФВ с показателем GWE составлял 0,83 ($p=0,005$), с GWI – 0,64 ($p=0,06$), GCW – 0,6 ($p=0,1$), GWW – (-0,88) ($p=0,002$). Во второй группе достоверных взаимосвязей не наблюдалось. В третьей группе соответствующие корреляции имели значения с GWE-0,02 ($p=0,9$), GWI-0,48 ($p=0,01$), GCW-0,47 ($p=0,02$), GWW- (-0,07); ($p=0,99$). **Выводы:** Таким образом, у пациентов, перенесших STEMI, снижение ФВ менее 40% обусловлено бесполезной работой большого количества сегментов ЛЖ и уменьшением GCW, а поддержание ФВ более 50% обусловлено конструктивной работой миокарда и удовлетворительными деформационными характеристиками.

20921

Взаимосвязь эпизодов обоснованной ИКД – терапии с динамикой биомаркера галектина-3 у пациентов с ИБС и ХСН

Гусакова А. М.

Томский НИМЦ

Атабеков Т. А.

Томский НИМЦ

Сулова Т. Е.

Томский НИМЦ

Баталов Р. Е.

Томский НИМЦ

Цель исследования. Изучить особенности динамики и оценить роль сывороточного уровня галектина-3 в прогнозировании соответствующих вмешательств имплантируемого кардиовертера – дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. **Материалы и методы.** В исследование включены 27 пациентов (мужчин – 23 (85,2%), медиана возраста – 67 [64; 72] лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II и III функционального класса (ФК) по NYHA, прогнозируемой продолжительностью жизни не менее 1 года, перенесенным ИМ давностью более 6 недель и показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в целях первичной профилактики внезапной сердечной смерти. В зависимости от развития жизнеугрожающих аритмий и, как следствие, проведенной обоснованной ИКД-терапии, пациенты были разделены на 2 группы. Всем пациентам до имплантации ИКД и через 18 месяцев выполняли определение содержания в сыворотке крови галектина-3 методом количественного иммуноферментного анализа, оценивались эхокардиографические показатели. В течение 18 месяцев пациентам проводилась оценка аритмологических событий, записанных в памяти ИКД. **Результаты.** 1-ю группу составили 8 (30,0%) пациентов с зарегистрированными эпизодами обоснованной ИКД-терапии за 18 месяцев наблюдения, 2-ю группу – 19 (70,0%) пациентов без эпизодов ИКД-терапии. Было показано значимое увеличение содержания галектина-3 в гр.1 через 18 мес. после установки ИКД [Ме: 11,46 и 25,98 нг/мл, $p=0,036$]. Динамика изменения галектина-3 (Δ Гал-3) в гр.1 значительно выше, по сравнению с гр.2 [Ме: (13,52) и (-1,19), соответственно]. Межгрупповых отличий содержания галектина-3 до имплантации ИКД и через 18 месяцев не обнаружено. В группе пациентов с зарегистрированными эпизодами срабатывания ИКД наблюдали увеличение показателей конечно – систолического (КСО) и конечно – диастолического объемов (КДО) через 18 месяцев после имплантации. Динамика изменений Δ КСО и Δ КДО в гр.1 значительно выше по сравнению с пациентами гр.2 ($p<0,02$). Была построена ROC-кривая модели оценки вероятности обоснованной ИКД-терапии. Предложенная модель включала в себя показатели Δ Гал – 3, Δ КСО и Δ КДО. Количественная оценка ROC – кривой была равна 0,967 ($p=0,005$), что позволило отнести её к категории «высокого качества». Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности составило 88,9 и 66,7%, соответственно. **Заключение.** У пациентов с эпизодами жизнеугрожающих аритмий и обоснованной ИКД-терапии содержание галектина-3 увеличивается через 18 мес. после имплантации ИКД. Выявлены значимые межгрупповые отличия показателей Δ КСО и Δ КДО, измеренных до имплантации ИКД и через 18 месяцев. Совокупность показателей Δ Гал-3, Δ КСО и Δ КДО

может быть использована для оценки риска обоснованной ИКД-терапии у пациентов с ИБС и ХСН.

20870

Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка у пожилых онкологических пациентов: что предусмотреть при выборе хирургической тактики?

Сысоев С. Ю.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Беджанян А. Л.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Багмет Н. Н.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Никода В. В.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Зайцев А. Ю.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Дымова О. В.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Фролова Ю. В.

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Введение. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции по смертности в старшей возрастной группе во всем мире. Все чаще эти две нозологии встречаются у одного пациента. Одним из грозных осложнений раннего послеоперационного периода при внекардиальных вмешательствах в 5–8% случаев является сердечная недостаточность. Кардиоонкология, возникшая как дисциплина относительно недавно, дает возможность посмотреть на онкологического пациента под другим углом и минимизировать риски периоперационных осложнений, а также снизить уровень летальности.

Цель: оценить безопасность оперативных вмешательств у пожилых онкологических пациентов с коморбидной ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка. **Материалы и методы:** С января 2018 по март 2020 г. в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского 52 пациентам старше 65 лет (средний возраст $73,2 \pm 4,2$ года) было проведено радикальное хирургическое вмешательство по поводу новообразований желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, по методике «fast-track surgery». Всем пациентам в предоперационном периоде проводилось неинвазивное кардиообследование. **Результаты.** По результатам сбора анамнеза, физикального осмотра, клинического обследования 30,8% пациентов проведена коррекция кардиальной терапии в дооперационном периоде. 75% пациентов получали ингибиторы АПФ/АРА/неприлизина, 73% – бета-блокаторы, 30,8% – блокаторы Ca^{2+} каналов, 24,6% – диуретическую терапию, 63,5% – антитромботическую терапию, 59,6% – статины, 17,3% – антиаритмическую те-

рапию. Клинический статус оценивался по Нью-Йоркской классификации ХСН (NYHA): 13 пациентов находились в I ФК, 16 – во II ФК, 2 – в III ФК (NYHA). Диагноз ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выставлен 31 (59,6%) пациенту. По данным ЭхоКГ: средняя ФВ ЛЖ составила $57,2 \pm 4,3\%$, у 35% пациентов выявлены нарушения локальной сократимости миокарда, среднее СДЛА – $23,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. В анализах крови средний уровень NT-proBNP $589,9 \pm 33,5$ пг/мл, ЛПНП – $3,69 \pm 0,52$ ммоль/л, средняя СКФ – $66 \pm 5,2$ мл/мин/1,73 м². Периоперационный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 30-дневный период оценивался по шкале Revised cardiac risk index (RCRI) и составлял 6% у 50 пациентов и 10,1% у 2 пациентов. Частота ССО в раннем послеоперационном периоде составила 3,8%. У 2 пациентов с исходным риском по шкале RCRI 6% отмечено развитие ОКС без подъема сегмента ST: мужчина 74 лет, женщина 76 лет дооперационный уровень NT-proBNP 81,2 пг/мл и 324 пг/мл, соответственно, догоспитальная терапия не корректировалась. Летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 1,9%. Умерла пациентка 86 лет с предоперационным риском ССО 10,1%, NT-proBNP 1176 пг/мл, ФВ ЛЖ 58%, СДЛА 25 мм рт. ст., III ФК по NYHA, от прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне сепсиса. **Выводы.** Предоперационный неинвазивный кардиоскрининг необходим для оптимизации кардиальной терапии, выработки оптимальной тактики ведения в периоперационном периоде у пожилых онкологических пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ. Персонализированный подход позволяет снизить риск ССО (с расчетного 6,2% до 3,8%) и летальность в периоперационном периоде.

20871

Значимость различных факторов сердечно-сосудистого риска в формировании кардиопульмонального континуума

Григорьева Н. Ю.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Самолук М. О.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Цель: выявить зависимость нарушений функции эндотелия и перекисного окисления липидов (ПОЛ) от уровня сердечно-сосудистого риска (ССР) и степени бронхиальной проходимости у больных с коморбидной кардиопульмональной патологией. **Материал и методы:** в исследование включено 150 пациентов, которые были разделены на три группы: группа 1 (основная) представлена больными, страдающими артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); группа 2 (группа контроля) представлена больными, страдающими АГ; группа 3 (группа контроля) – боль-

ными, страдающими ХОБЛ. Основная группа в свою очередь была разбита на подгруппы по степени тяжести ХОБЛ и ССР. Лабораторное обследование заключалось в определении уровня продуктов ПОЛ (диеновых конъюгат (ДК), триеновых конъюгат (ТК), оснований Шиффа (ОШ)) методом И.А. Волчегорского (1989), определении содержания оксида азота по методу П.П. Голикова (2004), определении уровня эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа. Проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) выполнена по методу Celermajer D., 1992. **Результаты:** Уменьшение ЭЗВД наблюдалось во всех группах. В группе 1 нарушение ЭЗВД было максимальным, в группе 3 – минимальным. Различия между группами оказались статистически значимыми, $p < 0,001$. Обнаружены статистически значимые различия концентрации сывороточных нитратов (NO_2) между пациентами с ХОБЛ и обследуемыми 1 группы ($p=0,01$). Содержание нитритов (NO_3) в циркуляции в 1,7 раз преобладало у больных группы 3 по сравнению с пациентами, имеющих сочетанную патологию. Уровень эндотелина-1 оказался максимальным в группе коморбидных больных, где медиана составила 3,75 пг/мл [1,71; 12,58], в группе больных АГ – 2,0 пг/мл [1,25; 4,94], в группе больных ХОБЛ оказался минимальным – 1,62 пг/мл [1,26; 4,1]. Таким образом, комплексная оценка ЭД у изучаемых групп

больных показала, что наличие ХОБЛ усугубляет имеющиеся нарушения функции эндотелия у больных АГ, а значит будет оказывать негативное влияние на формирование и прогрессирование АГ. Максимальные значения показателей продуктов ПОЛ наблюдались в 1 группе больных. В 3 группе эти показатели оказались несколько ниже и составили: ДК 0,24 у.е. [0,17; 0,27], ТК 0,21 у.е. [0,11; 0,26], ОШ 23,98 у.е. [17,79; 39,28]. Во 2 группе выявлены самые низкие значения продуктов ПОЛ: ДК= 0,17 у.е. [0,14; 0,20], ТК=0,11 у.е. [0,09; 0,15], ОШ=13,40 у.е. [9,8; 17,58]. Результаты оказались статистически значимыми, $p < 0,001$. Проведенный анализ с помощью непараметрического метода Краскела–Уоллиса показал, что накопление продуктов ПОЛ и уровень ЭТ-1 увеличивается как по мере роста тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ, так и сердечно-сосудистого риска. Среди исследуемых показателей ЭД только для уровня ЭТ-1 выявлена зависимость от степени бронхообструкции (критерий Краскела–Уоллиса=14,7; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистого риска (критерий Краскела–Уоллиса=34,76; $p < 0,001$). Показатель R-Спирмена при оценке корреляционной взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и степенью бронхообструкции составил 0,47, между уровнем ЭТ-1 и сердечно-сосудистым риском 0,59. Причем, повышение уровня ЭТ-1 наблюдалось уже у больных умеренного ССР и при легкой



феринжент®
железа карбоксимальтозат

Железная защита полноценной жизни

- 1 **ЕДИНСТВЕННЫЙ НЕДЕКСТРАНОВЫЙ ВЫСОКОДОЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ¹**
- 2 **БОЛЕЕ НИЗКАЯ* ИММУНОГЕННОСТЬ² И УБЕДИТЕЛЬНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА**
- 3 **УТИЛИЗАЦИЯ СОЗРЕВАЮЩИМИ ЭРИТРОЦИТАМИ ДО ~90% ВВЕДЕННОГО ЖЕЛЕЗА В ТЕЧЕНИЕ 6-9 ДНЕЙ³**
- 4 **ИННОВАЦИОННЫЙ ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА С КАРБОКСИМАЛЬТОЗОЙ¹**
- 5 **ВОЗМОЖНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ДО 1000 МГ ЖЕЛЕЗА А ОДНУ 15-МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ТЕСТ-ДОЗЫ**

1. Funk F., et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345–53.
2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185.

3. Beshara S., et al. *Br J Haematol.* 2003; 120: 853–9
По сравнению с декстран-содержащими препаратами

125047, Москва, ул. Бутырский вал, д. 10, эт. 15, оф. 36а
Тел.: +7 (495) 564-82-66, e-mail: info.mo@viforpharma.ru, www.viforpharma.com

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



RU-FOM-2100001. Январь 2021. Реклама

степени бронхиальной обструкции. Корреляционный анализ Спирмена факторов ССР согласно шкале SCORE показал, что чем старше пациент и чем больший у него индекс курения (ИК), тем менее выражена работа его антиоксидантной системы защиты и более выражена интенсификация процессов ПОЛ. Статистически значимая взаимосвязь была получена между уровнем ЭТ-1, возрастом и ИК (средние корреляции), а также между уровнем общего ХС и результатами ЭЗВД (слабые корреляции). Отдельно следует сказать о наличии сильной отрицательной корреляционной связи между антиоксидантной активностью и ИК. **Заключение.** Выраженность ЭД (эндотелин-1) и окислительного стресса (диеновые и триеновые конъюгаты, основания Шиффа) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ увеличивается по мере нарастания как ССР ($r=0,59$, $p<0,001$; $r=0,65$, $p<0,001$; $r=0,51$, $p<0,001$; $r=0,31$, $p<0,001$), так и выраженности бронхиальной обструкции ($r=0,47$, $p<0,001$; $r=0,73$, $p<0,001$; $r=0,64$, $p<0,001$; $r=0,38$, $p<0,001$). У больных АГ и ХОБЛ уровень диеновых конъюгатов, эндотелина-1 и значение индекса антиоксидантной системы защиты взаимосвязаны с возрастом ($r=0,42$, $p<0,001$; $r=0,42$, $p<0,001$; $r=-0,38$, $p<0,001$) и индексом курящего человека ($r=0,4$, $p<0,001$; $r=0,4$, $p<0,001$; $r=-0,58$, $p<0,001$).

20931

Прогнозирование желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких

Газизянова В. М.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Булашова О. В.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Хазова Е. В.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Мультиморбидность является характерной чертой пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что существенно отягощает течение как основного, так и сопутствующего заболеваний, ухудшая прогноз, следствием чего являются значительные социально-экономические потери. Часто встречающимся нарушением ритма у пациентов с ХСН и ХОБЛ является желудочковая экстрасистолия, которая в значительной степени снижает качество жизни и приводит к неблагоприятным исходам. **Цель** – разработать модель прогнозирования желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ. **Материалы и методы.** Были включены 134 пациента с ХСН, из них в половине случаев отмечались ХСН в сочетании с ХОБЛ. Всем пациентам были проведены обследования: тест ходьбы, оценка баллов по шкале клинического состояния, исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии, эхокардиография, оценка качества жизни,

мониторирование электрокардиограммы по Н. Холтеру. В работе использовалась классификация желудочковых экстрасистол по В. Lown и М. Wolf (1971). Желудочковые экстрасистолы III градации и выше расценивались как экстрасистолы высоких градаций. Для разработки модели прогнозирования желудочковых экстрасистол высоких градаций применялся метод бинарной логистической регрессии. **Результаты.** Исследуемые группы достоверно не различались по функциональному классу (ФК) ХСН, результатам теста ходьбы, гендерным показателям. Среднее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в группе ХСН составило 7 [0; 232,0] в сутки, тогда как при ХСН в сочетании с ХОБЛ – 27 [2,0; 292,0], ($p=0,142$); наджелудочковых экстрасистол при ХСН – 68 [15,0; 419,0], при ХСН в сочетании с ХОБЛ – 35,5 [13,0; 184,0], ($p=0,44$). Структура ЖЭС в группе ХСН отличалась от пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Так, в группе ХСН не было ЖЭС у 30 человек (44,8%), 1–2 класс наблюдался у 17 человек (25,4%), 3 и выше класс у 20 человек (29,8%). У пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ отсутствовали ЖЭС у 17 человек (25,4%), 1–2 класс отмечался у 22 человек (32,8%), 3 и выше – 28 человек (41,8%). У пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ реже отсутствуют ЖЭС (хи-квадрат – 5,54, $p=0,018$). В группе ХСН выявлены корреляции между классом ЖЭС и размером левого предсердия ($r=0,43$, $p<0,05$). В группе ХСН в сочетании с ХОБЛ обнаружены корреляции ЖЭС с объёмом форсированного выдоха за первую секунду ($r=-0,33$, $p<0,05$), минутной объёмной скоростью при выдохе 25% ($r=-0,3$, $p<0,05$) и 50% ($r=-0,38$, $p<0,05$), конечным диастолическим объёмом ($r=0,43$, $p<0,05$), конечным систолическим объёмом ($r=0,50$, $p<0,05$), размером левого предсердия ($r=0,49$, $p<0,05$); корреляции класса ЖЭС с объёмом форсированного выдоха за первую секунду ($r=-0,35$), форсированной жизненной ёмкостью лёгких ($r=-0,25$). Согласно полученным данным вклад в модель у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ вносят объём форсированного выдоха за первую секунду ($p=0,002$, Вальд=9,591) и конечный систолический размер левого желудочка ($p=0,042$, Вальд=4,131). **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали, что при ХСН в сочетании с ХОБЛ в отличие от пациентов с ХСН на возникновение ЖЭС высоких градаций влияют не только параметры эхокардиоскопии, но и спирометрии, что, вероятно, приводит к неблагоприятным исходам и требует интегрального подхода к тактике ведения пациента и стратификации риска неблагоприятных событий.

20932

Фармакогенетический анализ эффективности терапии хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии

Шилов С. Н.

Новосибирский государственный
медицинский университет, Новосибирск

Березикова Е. Н.

Новосибирский государственный
медицинский университет, Новосибирск

Ратушняк Е. Т.

Новосибирский государственный
медицинский университет, Новосибирск

Тепляков А. Т.

НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук», Томск

Гракова Е. В.

НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук», Томск

Попова А. А.

Новосибирский государственный
медицинский университет, Новосибирск

Копьева К. В.

НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук», Томск

Цель исследования. Оценить фармакогенетические особенности индивидуальной эффективности кардиотропной терапии с использованием ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии. **Материал и методы.** В исследование включены 63 женщины с ХСН II–III ФК по NYHA в возрасте 40–60 лет с развитием кардиотоксического ремоделирования, вызванного противоопухолевой полихимиотерапией рака молочной железы, получавших лечение ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами. Группу сравнения составили 70 женщин без развития клинических проявлений ХСН через 12 месяцев после окончания противоопухолевой полихимиотерапии. В течение 12-месячного проспективного наблюдения оценили: динамику гемодинамических показателей, симптомов и тяжести ХСН, частоту госпитализаций по поводу СН, динамику структурно-функциональных изменений левого желудочка. Клиническое течение заболевания оценить как благоприятное, если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания клинической симптоматики ХСН; отсутствие госпитализаций по поводу ХСН; отсутствие отрицательной динамики структурно-функциональных изменений левого желудочка; сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его уменьшение. У всех пациентов проводили генотипирование полиморфного локуса

Arg389Gly (rs1801253) гена β_1 -адренорецептора методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В исследовании выявлено, что генотип G/G полиморфизма Arg389Gly (rs1801253) гена β_1 -адренорецептора у женщин после полихимиотерапии рака молочной железы ассоциирован с высоким индивидуальным риском развития (OR=2,11, 95%ДИ=1,26–3,52, p=0,004) и с неблагоприятным течением ХСН (OR=2,81, 95%ДИ=1,59–4,96, p=0,001). У больных с генотипом G/G по сравнению с генотипом C/G гена β_1 -адренорецептора на фоне 12-месячной терапии ХСН, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии, ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами отмечено значимое увеличение фракции выброса левого желудочка (на 9,3% против уменьшения на 2,3%, p=0,008), а также значимое уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка (на 6,1% против увеличения на 1,9%, p=0,012) и конечного систолического размера левого желудочка (на 5,3% против увеличения на 2,3%, p=0,034). **Заключение.** Установлены ассоциативные взаимосвязи полиморфизма гена β_1 -адренорецептора (rs1801253) с развитием и течением ХСН, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии, а также с эффективностью терапии сердечной недостаточности ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами.

20884

Время изоволюметрического расслабления левого желудочка – как предиктор краткосрочного и долгосрочного прогноза летального исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Скородумова Е. Г.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Костенко В. А.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Скородумова Е. А.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Сиверина А. В.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Цель работы: оценка роли времени изоволюметрического расслабления левого желудочка (ВИВР ЛЖ) левого желудочка как предиктора летального исхода при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) на фоне промежуточной фракции выброса левого желудочка (ПФВ ЛЖ). **Материалы и методы:** В исследование был включен 121 пациент в возрасте от 37 до 85 лет (средний возраст – 67,2±2,5 года) с ОДСН на фоне ПФВ ЛЖ; 78 пациентов – мужчины, 43 – женщины. Средняя давность манифестации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у исследуемых больных на момент поступления со-

ставила $5,8 \pm 2,6$ лет. Этиология ОДСН была представлена в основном сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) – 71%, изолированная ИБС – 18%, изолированная АГ – 11%. ОДСН проявлялась постепенной декомпенсацией сердечной деятельности. И все пациенты были поделены по уровню ВИВР ЛЖ на три группы по уровню ВИВР ЛЖ: с нормальным ВИВР ЛЖ (70–100 мс – 54 пациента), повышенным (более 100 мс – 15 пациентов) – или пониженным ВИВР ЛЖ (менее 70 мс – 52 пациента). Отдаленный прогноз оценивался в пределах 1 года после выписки из стационара. Результаты статистически обработаны. **Результаты:** Значения ВИВР ЛЖ в группе с нормальными показателями составило $87,5 \pm 12,4$ мс, в группе с низкими – $55,3 \pm 10,3$ мс, в группе с высокими – $106,4 \pm 26,1$ мс. Уровень госпитальной летальности в группах с повышенным и нормальным ВИВР ЛЖ был равен 0,9%, а в выборке с пониженным ВИВР ЛЖ составил 3,6% что было достоверно выше, чем в группе с повышенными значениями ВИВР ЛЖ, $p < 0,01$. Отдаленная летальность в течение 2 лет в выборке с повышенным ВИВР ЛЖ составила 3,8%, в группе с нормальным ВИВР ЛЖ – 13,2% ($p < 0,01$ по сравнению с выборкой с повышенным ВИВР ЛЖ), в когорте с пониженным ВИВР ЛЖ – 22,6% ($p < 0,05$ по сравнению с выборкой с повышенным ВИВР ЛЖ). С помощью линейного моделирования проведена оценка ВИВР как независимого предиктора наступления летального исхода на госпитальном и постстационарном этапах, выявлено что прогностическая ценность ВИВР при линейном моделировании составляет 26% на госпитальном этапе и 17% на отдаленном. Полученная модель была проверена с использованием ROC-анализа. Площадь под кривой на госпитальном этапе – 0,78 что соответствует экспертной оценке «хорошо» с чувствительностью 82,9%, специфичностью – 80%. В отдаленном периоде площадь под кривой составила 0,85, что соответствует экспертной оценке «отлично». **Выводы:** 1. У пациентов, находящихся в стационаре по поводу ОДСН ПФВ ЛЖ, целесообразно определять ВИВР в целях оценки ближайшего и отдаленного прогноза заболевания. 2. Значение ВИВР ЛЖ отрицательно коррелирует с уровнем и госпитальной, и отдаленной летальности.

20930

Влияние активности цитомегаловируса на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца

Березикова Е. Н.

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Шилов С. Н.

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Гракова Е. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Панкова И. В.

ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», Новосибирск

Тепляков А. Т.

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Попова А. А.

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Копьева К. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Цель. Изучить взаимосвязь активности цитомегаловируса (ЦМВ) с тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы.** Обследовано 104 пациента с ХСН, которые по функциональному классу (ФК) (НУНА) заболевания были разделены на 3 группы: 43 пациента с ФК 2, 37 человек с ФК 3 и 24 пациента с ФК 4. По итогам годичного наблюдения больные были разделены на две группы: с благоприятным (группа А – 63 человека) и неблагоприятным (группа Б – 41 человек) течением патологии. Критерии неблагоприятного течения ХСН: увеличение ФК ХСН по НУНА на 1 и более в течение 12 месяцев наблюдения; госпитализация по поводу СН 1 раз и более на протяжении 12 месяцев наблюдения; прогрессивное ухудшение структурно-функциональных показателей левого желудочка в течение исследуемого периода; летальность либо другие неблагоприятные клинические события. Группу контроля составили 32 человека без сердечно-сосудистой патологии. Концентрация ДНК ЦМВ определялась в 1 мл плазмы крови методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Встречаемость ЦМВ в плазме крови у больных ХСН независимо от функционального класса была существенно ($p < 0,01$) выше по сравнению с контрольной группой. Количественный анализ копий ДНК ЦМВ в 1 мл плазмы крови в исследованных группах показал, что в исходном состоянии концентрация ДНК ЦМВ существенно ($p = 0,0065 - < 0,001$) превышала таковую в контрольной группе. Кроме того, в группе с ХСН 4 ФК определялась значимо ($p = 0,008$) более высокая кон-

центрация ЦМВ ДНК в плазме крови по сравнению с 2 ФК заболевания. Анализ ассоциации уровня ЦМВ ДНК в плазме крови с характером течения ХСН показал, что наличие ДНК цитомегаловируса в группе Б было выше ($p=0,009$), чем в группе А (39,7% против 64,3% случаев соответственно); у пациентов с неблагоприятным течением заболевания в начале исследования количество копий ЦМВ ДНК в 1 мл плазмы крови на 59% превышало (1612 [52; 2242] копий/мл против 1014 [0; 1687] копий/мл, $p=0,007$) такое в группе с благоприятным течением патологии. У пациентов с благоприятным течением ХСН к концу наблюдения отмечена тенденция к снижению концентраций ЦМВ ДНК, тогда как у пациентов с неблагоприятным течением, напротив, достоверно сохранялся высокий уровень ДНК вируса, повышаясь на 43,6% ($p=0,009$) по отношению к исходному показателю (2315 [342; 3021] копий/мл против 1612 [52; 2242] копий/мл). Исходная фракция выброса левого желудочка у ЦМВ-серопозитивных пациентов была ниже ($p=0,035$) на 20,4%, чем у ЦМВ-серонегативных пациентов (41,0 [34; 50] % и 51,5 [37; 60] %, соответственно). **Заключение.** Выявлены взаимосвязи между параметрами функционального состояния сердца и содержанием ЦМВ при ХСН, что указывает на влияние инфекционного агента на процессы ремоделирования миокарда у больных ИБС, ассоциированной с ХСН. Установлено, что неблагоприятное течение ХСН сопровождается повышением уровня концентрации ЦМВ в 1 мл плазмы крови. Наличие ЦМВ и его концентрация в зависимости от ФК ХСН и характера течения патологии указывает на возможную этиологическую и патогенетическую роль инфекционного агента при развитии ХСН.

20936

Прогностическое значение расчётных параметров объема плазмы крови при сердечной недостаточности

Малинова А. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Фурман Н. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Денисова Т. П.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Долотовская П. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Объем плазмы крови (PV), оцениваемый косвенно с помощью различных методов расчёта, в ряде исследований показал взаимосвязь с исходами ХСН, т.к. может рассматриваться в качестве суррогатного маркера повышения объема внутрисосудистой жидкости или задержки жидко-

сти. Клиническое значение расчётных показателей объема плазмы для прогноза течения ХСН остается неясным. **Цель исследования** – оценить прогностическое значение показателей PV у больных острой сердечной недостаточностью, поступивших в палаты интенсивной терапии (ПИТ) кардиологического отделения. **Материалы и методы:** Обследовано 512 пациентов, поступивших в ПИТ с острым коронарным синдромом и признаками декомпенсации ХСН или острой сердечной недостаточности. Расчетный объем плазмы (ePV) был определен по формуле Kaplan, относительный объем PV (rPVS) – по формуле Hakim, а вариации объема PV (ePVS) – по формуле Duarte. При поступлении в ПИТ и на 2 и 7 сутки измеряли уровень BNP. Первичной конечной точкой (ПКТ) была комбинация сердечно-сосудистой смертности и повторной госпитализации по поводу СН. Вторичной конечной точкой (ВКТ) являлись неблагоприятные сердечно-сосудистые события (шок, отек легких, злокачественные аритмии, ишемические события) в течение первых 7 дней после поступления. Максимальный срок наблюдения составил 34 месяца, медианный – 12 месяцев. **Результаты.** В течение первых семи дней госпитализации ВКТ была достигнута у 34,1% пациентов. В течение 12 месяцев 22,7% пациентов достигли ПКП. Когда пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с медианными значениями ePVS при поступлении, была выявлена значительная разница в частоте достижения ПКП: OR 1,792, 95% ДИ 1,031, 3,114; $p=0,026$; и ВКТ (с поправкой на возраст): OR 0,455, 95% ДИ 0,223, 0,931; $p=0,023$. Только ePVS имела сильную корреляцию с уровнями BNP при поступлении ($R=0,433$, $p=0,00$), на 2-й день ($R=0,426$, $p=0,000$) и на 7-й день ($R=0,914$, $p=0,000$). Значения rPVS при поступлении были связаны с риском ранних неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (достижения ВКТ): OR 0,59495% CI 0,361; 0,978; $p=0,027$. ePV, рассчитанный при поступлении в ПИТ, не был связан с прогнозом как на раннем, так и на отдаленном этапе. **Заключение.** Из рассчитанных показателей объема плазмы ePVS был самым мощным прогностическим фактором ПКП, коррелировал с уровнями BNP, измеренными серийно, и, следовательно, может использоваться как для ранней, так и для долгосрочной стратификации риска у пациентов и с острой, и с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью.

20873

Сравнение различных по интенсивности режимов нейромышечной электростимуляции в реабилитации пациентов пожилого возраста с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Велиев Г. О.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Зернова Ю. Д.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Патченская И. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Введение: У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) дозированные физические тренировки позволяют повысить физическую работоспособность и улучшить прогноз. В качестве альтернативы тренировкам или начального этапа реабилитации для пациентов, которые не могут тренироваться в связи с выраженными симптомами, возможно применение нейромышечной электростимуляции (НМЭС) нижних конечностей. Предлагаемые в различных исследованиях режимы НМЭС различаются по техническим и временным параметрам, а также по интенсивности стимуляции. **Цель:** Оценка влияния различных по интенсивности режимов короткого курса НМЭС у пациентов, госпитализированных с ХСН, на физическую работоспособность и качество жизни. **Материалы и методы:** В исследование включено 22 пациента в возрасте старше 60 лет, которые были госпитализированы в связи декомпенсацией ХСН. Со 2–3 суток пребывания в стационаре и до выписки, помимо оптимальной медикаментозной терапии, проводилась НМЭС с применением электромиостимулятора СТИМУЛ-01 НЧ (ГНЦ РФ ИМБП РАМН), генерирующего двухполярные симметричные прямоугольные электрические импульсы продолжительностью $1 \pm 0,05$ мс с частотой 25 ± 1 Гц в циклическом режиме ($1 \pm 0,1$ с – стимуляция, $2 \pm 0,1$ с – перерыв). Одновременно стимулировали мышцы передней и задней поверхности бедра и голени обеих ног. Пациенты были разделены на 2 группы с учетом их переносимости НМЭС: I группа – НМЭС с достижением максимально переносимого сокращения мышц ($n=8$), II группа – НМЭС с достижением минимального видимого сокращения ($n=14$). До начала и после окончания тренировок каждому пациенту были проведены тест 6-ти минутной ходьбы (ТШХ) и оценка общего самочувствия с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). **Результаты.** Пациенты I и II группы достоверно не различались по полу, возрасту, общей длительности НМЭС (455 vs 429 мин, $p=0,57$), средней амплитуде стимуляции мышц. Функциональный статус пациентов II группы был хуже, чем I, на уровне тенденции: ТШХ 399 vs 229 м, $p=0,07$, балл по ВАШ 6 vs 4 , $p=0,068$. При выписке в обеих группах значимо возросла дистанция ТШХ (в I группе до 435 м, во II – до 251 м ($p=0,044$)) и оценка общего самочувствия (до 8 vs 7 баллов, n/d). Существенной разницы в приросте дистанции ТШХ относительно исходного состояния ($+11\%$ vs 10% n/d) и баллов ВАШ ($+63\%$ vs 72% , n/d) не было. Из-за болезненных ощущений 1 пациент из I и 2 из II группы отказались от дальнейших тренировок. По окончании ле-

чения 2 пациента из I и 1 из II группы сообщили, что если бы была предоставлена продолжения НМЭС, они отказались бы. **Выводы:** у пожилых пациентов с декомпенсацией ХСН оба режима НМЭС (с достижением максимального переносимого сокращения и с достижением минимального видимого сокращения мышц) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией способствовали значимому возрастанию физической работоспособности и улучшению общего самочувствия. Менее интенсивный режим НМЭС выбирали пациенты с худшим функциональным статусом. Разницы по эффективности двух режимов в данном небольшом пилотном исследовании не получено.

20933

Психосоциальная адаптация пациентов к хронической сердечной недостаточности

Жидяевский А. Г.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Галяутдинов Г. С.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Менделевич В. Д.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Ибрагимов К. Р.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Цель: оценить влияние невротических состояний, типа личности D, уровня качества жизни и когнитивных функций на психосоциальную адаптацию пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) к хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от тяжести декомпенсации. **Материал и методы.** Обследовано 77 человек в возрасте 55–72 лет с ХСН I–IV ФК и сопутствующей постоянной формой неклапанной фибрилляции предсердий. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от значения функционального класса ХСН. В первую (I) группу вошли 38 человек с ХСН I–II ФК, во вторую (II) группу были включены 39 человек с ХСН III–IV ФК. Контрольная группа была представлена 24 пациентами с ИБС без ХСН. Каждый пациент анкетировался с помощью клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний (Яхин К.К., Менделевич Д.М., 1978). Качество жизни оценивалось с помощью Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ) и опросника SF-36. Исследование когнитивного статуса проводилось по результатам MMSE – теста. С целью выявления лиц с наличием типа поведения D использовался 14-вопросный тест «Шкала типа D (DS14)». Степень социальной адаптации оценивалась с помощью сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (СМОЛ). Достоверность различий между двумя группами по исследуемым параметрам оценивались по U-критерию Манна–Уитни. **Результаты:** клинический опросник для выявления невротических состояний про-

демонстрировал высокие значения по шкале невротической депрессии. Так по данной шкале в I группе пациентов они были равны $-0,16 \pm 0,09$ балла, во II $-1,70 \pm 0,44$ балла ($p < 0,05$). Результаты по опроснику MLHFQ составили $38,82 \pm 9,65$ балла в I группе, а во II группе $53,18 \pm 10,34$ балла ($p < 0,05$). По опроснику SF-36 обнаруживается существенная разница по шкале «Физическое функционирование» относящиеся к показателю «Физический компонент здоровья». По данной шкале пациенты I группы набрали $58,21 \pm 10,37$ баллов, во II группе $41,66 \pm 9,25$ баллов ($p < 0,05$). Результаты MMSE-теста в I группе лиц были равны $26,64 \pm 5,06$ баллам, во II – $24,04 \pm 4,35$ баллам ($p < 0,05$). При исследовании типа поведения D было обнаружено, что средние значения у пациентов I группы по обеим шкалам «отрицательная аффективность» и «социальное ингибирование» составили $-10,41 \pm 3,22$ баллов, у пациентов II группы – $9,39 \pm 3,15$ баллов ($p > 0,05$). Оценка психосоциальной адаптации с помощью опросника СМОЛ продемонстрировала, что доминирующими в профиле личности в обеих группах стала фиксация внимания пациентов на соматическое неблагополучие, склонность к постоянным жалобам, эгоцентризму и драматизации. Выявлены высокие баллы по шкале ипохондрии в I группе – $53,78 \pm 9,64T$ и $67,89 \pm 11,23T$ – во II группе соответственно ($p < 0,05$). У пациентов II группы выявляются признаки напряжения психологической и социальной адаптации к заболеванию по шкале истерии. **Выводы:** у пациентов с тяжелой ХСН обнаруживаются признаки напряжения психологической и социальной адаптации, сопровождающиеся соматизацией тревоги, признаками депрессивных расстройств, снижением качества жизни и снижением показателей когнитивных функций.

20905

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти в реальной клинической практике. «Портрет» пациента

Талибуллин И. В.

НИИ КПССЗ, Кемерово

Лебедева Н. Б.

НИИ КПССЗ, Кемерово

Темникова Т. Б.

НИИ КПССЗ, Кемерово

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является частой непосредственной причиной смерти, особенно среди лиц трудоспособного возраста. Основным клиническим предиктором высокого риска ВСС является низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Наиболее эффективной мерой первичной профилактики в этом случае является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). **Цель исследования:** провести анализ клиничко-анамнестического

статуса пациентов с ИКД, имплантированным для первичной профилактики ВСС. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ сплошной выборки историй болезни пациентов, госпитализированных для имплантации ИКД на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово с 2017 по 2019 гг. с формированием базы данных этих больных. Всего в анализ вошли данные 127 пациентов. Оценивались социальные, клиничко-анамнестические параметры, показания, по которым был установлен девайс, медикаментозная терапия. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0». **Результаты.** Из 127 (100%) пациентов для первичной профилактики ВСС ИКД был установлен 117 (92,1%) пациентам, которые и вошли анализируемую группу. Медиана возраста составила 60 (54; 67) лет (минимальный возраст – 19 лет, максимальный – 83 года). Подавляющее большинство пациентов, 101 (86,3%), были мужского пола. По социальному положению 27 (23,1%) – работающие, 90 (79,9%) – неработающие. Всем пациентам был установлен диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН), в 3 (2,5%) случаях – I, в 74 (63,8%) – IIА, в 31 (26,7%) – IIБ и в 7 (6,03%) случаев – III стадии (эти пациенты находились в листе ожидания ортотопической пересадки сердца). По классификации NYHA 58 (49,6%) пациентов относились к I, 28 (23,9%) – к II, 29 (24,8%) – к III, и 2 (1,7%) – к IV функциональному классу. Медиана ФВ ЛЖ составила 29,0 (25;35) %. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторинга были зарегистрированы в 70 (59,8%) случаев. Различные формы фибрилляции предсердий регистрировались у 113 (96,9%) пациентов. Основным сердечно-сосудистым заболеванием – морфологическим субстратом ХСН явилась ИБС, которая была диагностирована у 90 (76,9%) пациентов, из которых ранее 39 (43,3%) пациентам было выполнено стентирование коронарных артерий, 16 (17,7%) – коронарное шунтирование и 2 (2,2%) пациентам – оба вмешательства, 30 (33,5%) больных перенесли в анамнезе инфаркт миокарда. Второе место по частоте встречаемости заняла дилатационная кардиомиопатия, диагностированная у 22 (18,8%) пациентов. К редко встречающимся в данной когорте патологиям относились: гипертрофическая кардиомиопатия – 1 (0,8%), приобретенные пороки сердца – 1 (0,8%) и аритмогенная дисплазия правого желудочка – 3 (2,4%) случая. Коронароангиография до имплантации ИКД была выполнена 79 (67,5%) пациентов, из них значимые стенозы коронарных артерий были выявлены у 38 (48,1%) пациентов. Артериальная гипертензия присутствовала у 90 (76,9%) пациентов. Признаки периферического атеросклероза выявлялись у 60 (51,3%) пациентов. Более чем у половины пациентов присутствовал коморбидный фон: у 9 (7,7%) пациентов – хроническая обструктивная болезнь легких, у 50 (42,7%) – хроническая болезнь почек, у 18 (15,4%) – сахарный диабет 2 типа,

у 23 (19,7%) – хроническая ишемия головного мозга. Однокамерные ИКД были установлены 43 (36,8%), двухкамерные – 59 (50,%) пациентам и еще у 15 (12,8%) пациентов были выявлены показания для кардиоресинхронизирующей терапии. Анализ медикаментозной терапии ХСН показал, что 77 (65,8%) пациентам были назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 19 (16,2%) – сартаны, 4 (3,4%) – юпериио. Соответственно, 17 (14,5%) пациентов блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы по разным причинам не получали. Бета-адреноблокаторы были назначены 114 (97,4%) пациентам, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 92 (78,6%) пациентам. Кордарон получали 59 (50,8%), дигоксин – 7 (5,9%) пациентов, петлевые диуретики – 113 (88%), оральные антикоагулянты – 53 (45,3%), статины – 96 (82,1%) пациентов. Целевых доз препаратов, обеспечивающих трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду, достигли менее 50% пациентов. **Выводы.** ИКД – востребованный метод профилактики ВСС, доступный в настоящее время в основном пациентам с клинически выраженной сердечной недостаточностью, преимущественно пожилым мужчинам с ИБС и коморбидным фоном. Несмотря на современные клинические рекомендации, до имплантации ИКД не все пациенты получают оптимальную медикаментозную терапию и полноценную реваскуляризацию миокарда. Создание и анализ регистров пациентов с ИКД – действенный метод, который позволит выявить существующие проблемы по верификации и отбору пациентов с высоким риском ВСС и показаниями для установки ИКД, оптимизировать поток пациентов, их последующее наблюдение и лечение.

20877

Взаимосвязи показателей когнитивных функций, состояния гиппокампа и хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца

Акимов Н. С.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ

им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Бугаева О. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ

им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Шварц Ю. Г.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ

им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Цель. Изучить связи между параметрами, характеризующими тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН), основными количественными характеристиками гиппокампа и показателями когнитивных функций у больных ХСН ишемической этиологии. **Материалы и методы.** Основным критерием включения в исследование являлась ХСН II–IV ФК, развившаяся на фоне ишемической бо-

лезни сердца (ИБС). В исследование не включались больные, у которых отмечались острые или подострые формы ИБС, выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, ОНМК в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи, признаки деменции по шкале MMSE. В результате в группу обследованных включены 50 больных с ХСН в возрасте от 49 до 72 лет (средний возраст составил 54,5 года. После подписания информированного согласия проводились общеклиническое обследование, электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга и определение концентрации NT-proBNP в гепаринизированной венозной крови пациентов. Дополнительно к стандартной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ рассчитывали объем и длину правого и левого гиппокампа. Когнитивные функции оценивались по вербальной и невербальной шкале Векслера (V и VII субтесты) и тесту Бурдона. Использовались корреляционный анализ Кендалла и канонический корреляционный анализ (программное обеспечение STATISTICA 8). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. **Результаты.** канонический корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи между группой признаков, характеризующих параметры гиппокампа с группой когнитивных показателей ($R=0,72$, $p<0,05$), и группой признаков, характеризующих тяжесть ХСН ($R=0,56$, $p<0,05$). При парном корреляционном анализе были установлены следующие статистически значимые связи средней и слабой силы: чем меньше был объем правого гиппокампа, тем ниже были баллы субтеста Векслера 5 ($R=0,36$); Объем левого гиппокампа статистически значимо ($P<0,05$) отрицательно коррелировал с конечным диастолическим и конечным систолическим диаметрами левого желудочка, диаметром левого предсердия, конечным диастолическим диаметром правого желудочка, а также с фракцией изгнания левого желудочка ($R=-0,312$; $-0,320$; $-0,302$; $-0,316$ и $0,300$, соответственно). Меньшие объемы как правого, так и левого, гиппокампов, были ассоциированы с большим ФК ХСН ($R=-0,46$ и $R=-0,33$ соответственно). И соответствовали более низкой точности выполнения теста Бурдона ($R=0,38$ и $0,33$ соответственно). **Выводы.** Очевидно, развитие и прогрессирование ХСН у пациентов с ИБС может способствовать формированию атрофических изменений в гиппокампе, что, в свою очередь, может являться одной из непосредственных причин развития когнитивных расстройств в этой популяции.

20878

Гиперальдостеронемия как фактор риска почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Шевелев А. Н.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР

Цель: оценить взаимосвязь между плазменным уровнем альдостерона и функцией почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (сФВ). **Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включили 158 больных с подтвержденным диагнозом ХСНсФВ в фазе компенсации. В исследование не включались больные с первичным гиперальдостеронизмом, отечным синдромом, терминальной почечной недостаточностью и лица, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов на протяжении последних 6 недель. Функцию почек оценивали путем определения суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой и уровня креатинина крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрацию альдостерона в плазме измеряли иммуноферментным методом. **Результаты.** Пациенты были разделены на две группы: одну группу составили 99 человек с нормальной концентрацией гормона (в пределах 40–160 пг/мл), вторую – 59 лиц с гиперальдостеронемией (> 160 пг/мл). У пациентов с гиперальдостеронемией СЭА была достоверно выше (медиана 342 мг/сут (межквартильные значения 253–453) против 116 мг/сут (32–255), $p < 0,001$), а СКФ – ниже (52 мл/мин/1,73 м² (46–67,5) против 66 мл/мин/1,73 м² (53–79)) по сравнению с группой нормальной концентрации альдостерона. Доля пациентов, имеющих нарушения фильтрационной функции почек и выраженную альбуминурию, была выше среди лиц с гиперальдостеронемией ($p < 0,001$). При регрессионном анализе с поправкой на возраст, тяжесть ХСН и сопутствующую патологию повышенный уровень альдостерона крови оказался независимым предиктором значимого (<60 мл/мин/1,73 м²) снижения СКФ (отношение шансов 4,25, 95% доверительный интервал 2,01–16,6) и очень высокой (> 300 мг/сут) альбуминурии (отношение шансов 2,23, 95% доверительный интервал 1,24–9,63). **Вывод.** Плазменный уровень альдостерона тесно связан с показателями функции почек. Развитие вторичного гиперальдостеронизма ассоциировано с возрастанием риска нарушений фильтрационной способности почек и увеличением выраженности альбуминурии.

20894

Комплексная оценка показателей кардиологического статуса больных с ИБС и ожирением на этапе предоперационной подготовки к реваскуляризации миокарда

Дербенева С. А.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Цель исследования: изучить особенности клинического статуса больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующим ожирением, нуждающихся в опера-

тивной реваскуляризации миокарда. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе отделения сердечно-сосудистой патологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». В результате скрининга в основное клиническое исследование было отобрано 76 человек, в т.ч. 28 (37%) мужчин и 48 (63%) женщин, со средним возрастом $58,5 \pm 2,7$ лет, с ожирением и многососудистым поражением коронарных артерий и клиническим диагнозом ИБС, требующих проведения хирургической реваскуляризации миокарда. Для оценки текущего кардиологического статуса у них анализировалась жалоба при поступлении, толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной, клинические проявления сердечной недостаточности с использованием ШОСНО и структурно-функциональные показатели сердца по результатам трансторакальной эхокардиографии, ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ и АД. По **результатам исследования**, обращает на себя внимание, что с учетом коморбидности пациентов и жалобы их носили комбинированный характер. Так, 67 человек (88%) предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке и в покое, 62 человека (82%) – на повышение АД, 53 (70%) – на боли в области сердца, 60 (79%) – на наличие избыточной массы тела, 32 (42%) на проблемы с опорно-двигательным аппаратом и т.д. Полученные данные свидетельствуют также о том, что подавляющая часть больных (90,6%) имели тяжелый или очень тяжелый класс стенокардии, что характерно для больных с многососудистым поражением коронарного русла. Средний балл по ШОСНО был равен 6,6, что свидетельствует о высокой вероятности наличия у больных клинически манифестной ХСН. Анализ ЭКГ покоя выявил высокую частоту распространения признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (у 88,5% больных), постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) (33%) и ЭКГ-признаков перенесенного инфаркта миокарда (52,2%). По данным суточного мониторирования ЭКГ обнаружено, что большинство пациентов (85,7%) имеют признаки хронической ишемии миокарда, а также различные нарушения ритма сердца – у 33% больных регистрируется постоянная форма ФП, у 53,1% – частая ЖЭС, из них 34,6% – высокой градации по Lowen. По результатам суточного мониторирования артериального давления установлено, что средние значения систолического и диастолического АД в исследуемой группе пациентов соответствовали артериальной гипертензии 2 степени и составили $155,3 \pm 11,9$ мм рт.ст. и $92,0 \pm 7,54$ мм рт.ст. При этом 79,1% исходно имели нецелевые значения АД и требовали усиления антигипертензивной терапии. Все исследуемые пациенты (100%) по данным эхокардиографии имели признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолическую дисфункцию; у 45% больных обнаружено нарушение локальной сократимости ЛЖ, при этом у 76,4% – снижение ФВ менее 50%. **Заключение.** Результаты исследования под-

тверждают известный постулат, что больные ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий и сопутствующим ожирением являются особой когортой больных с сохраняющейся высокой смертностью, несмотря на принципиальные революционные изменения диагностической и лечебной стратегии. Это обуславливает необходимость разработки для них высокоэффективной многофункциональной концепции лечения (в том числе с привлечением методов диетотерапии), направленной на безопасную коррекцию массы тела перед хирургической реваскуляризацией, а также (по возможности) – улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, общего самочувствия пациентов, повышения адаптационных механизмов во время всего периоперационного периода. Источник финансирования. Федеральный бюджет, государственное задание – тема НИР ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» 0529-2019-0062: «Изучение витаминной обеспеченности, характеристика кишечной микробиоты и разработка системы диетической коррекции алиментарно-зависимых заболеваний, в частности ожирения, у детей и взрослых».

20902

Тревожно-депрессивные переживания у женщин с хронической сердечной недостаточностью

Мацкевич С. А.

БГМУ, Минск, Республика Беларусь

Бельская М. И.

РНПЦ «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: выявить выраженность тревожно-депрессивных переживаний у женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **Материал и методы исследования.** Обследовано 100 женщин с ХСН II, III функционального класса (ФК по NYHA) ишемического генеза (средний возраст $60,6 \pm 5,29$ года): с ХСН II ФК (60% женщин) и с ХСН III ФК (40% женщин). Медикаментозное лечение: β -адреноблокаторы, иАПФ или АРА, дезагреганты, статины, мочегонные. В качестве скринингового инструмента для выявления депрессии использовался опросник CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression). Оценка наличия и выраженности тревожно-депрессивных переживаний проводилась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Качество жизни (КЖ) изучалось с использованием «Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН (MLHFO)». **Результаты.** В результате психологического тестирования (опросник CES-D) у 48% пациенток выявлены признаки депрессии. Поэтому оценку выраженности депрессии провели с помощью опросника HADS и с учетом тревожных переживаний. По данным шкалы HADS тревожно-депрессивные переживания выявлены в 64% случаев: признаки тревоги определялись в 36% случаев, депрессии – у 42% случаев. Признаки клинически вы-

раженной тревоги и депрессии определялись у 9% и 13% пациенток соответственно, признаки субклинически выраженной тревоги и депрессии – у 27% и 29% пациенток соответственно. КЖ у пациенток с тревожно-депрессивными переживаниями в 1,4 раза хуже, чем у женщин с нормальным психоэмоциональным статусом ($p < 0,01$). Также получено, что 21% женщин страдали и депрессией, и тревогой, КЖ в этой группе в 1,5 раза хуже, чем у женщин с нормальным психоэмоциональным статусом ($p < 0,01$). Выявлены корреляционные взаимосвязи между КЖ и уровнями депрессии ($r = 0,55$, $p < 0,01$) и тревоги ($r = 0,52$, $p < 0,01$). Имелись некоторые особенности в зависимости от ФК ХСН. Так, в группе женщин с ХСН ФК II тревожно-депрессивные переживания (шкала HADS) выявлены в 53,3% случаев. В группе женщин с ХСН ФК III тревожно-депрессивные переживания выявлены в 75% случаев ($p < 0,01$ в сравнении с ХСН ФК II), КЖ у этих пациенток в 1,6 раза хуже, чем у женщин с нормальным психоэмоциональным статусом. Причем, при ХСН ФК II преобладали тревожные переживания, при ХСН ФК III – депрессивные ($p < 0,01$). В группе женщин с ХСН ФК III выявлена зависимость между КЖ и уровнями депрессии ($r = 0,59$, $p < 0,05$) и тревоги ($r = 0,54$, $p < 0,05$), а также между уровнями депрессии и тревоги ($r = 0,63$, $p < 0,01$). У 37,5% женщин с ХСН ФК III одновременно выявлены признаки тревоги и депрессии, КЖ в этой группе хуже, чем при изолированной тревоге или депрессии ($p < 0,01$). **Выводы.** Согласно результатам проведенного исследования, у большинства обследованных женщин с ХСН выявлены признаки тревожно-депрессивных переживаний. При усугублении ХСН отмечалось нарастание тревожно-депрессивных переживаний. Причем, у женщин с ХСН ФК II преобладали тревожные переживания, при ХСН ФК III – депрессивные.

20908

Изменение уровней предсердного натрийуретического пептида в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита

Анкудинов А. С.

ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Цель: проанализировать морфофункциональные параметры миокарда, а также уровни предсердного натрийуретического пептида в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита. **Материалы и методы.** Проведено когортное сравнительное одномоментное исследование с участием 256 женщин, страдающих СНсФВ (сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса), ФК NYHA I–II. Диагноз ХСН выставлен на основании клиники, трансторакальной эхокар-

диографии (ЭхоКГ) и уровней предсердного натрийуретического гормона (NT-proBNP). Пациенты разделены на две сопоставимые группы: 134 пациента, имеющих ХСН на фоне РА и 122 пациента без РА. Пациенты с РА имели низкую и среднюю степени активности ($2,6 < DAS28 < 5,1$). Рентгенологическая стадия I–III. Проводилась оценка морфофункциональных параметров миокарда в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии, а также взаимосвязь NT-proBNP с показателями активности РА. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Все данные, представленные в исследовании, имеют нормальное распределение и представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Для установления наличия и силы взаимосвязи двух признаков использовался метод Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. **Результаты:** сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда: конечный диастолический объем, конечный систолический объем, толщина задней стенки левого желудочка, межжелудочковая перегородка и индекс массы миокарда левого желудочка статистически значимых различий не обнаружил ($p > 0,05$). Уровень ФВ ЛЖ в группах составил $49,2 \pm 5,6$ и $50,02 \pm 6,4\%$ соответственно ($p = 0,7$). Получены статистически значимые различия в уровнях NT-proBNP: в группе ХСН и РА – $306,7 \pm 51,1$ пг/мл, в группе ХСН без РА – $488,7 \pm 62,3$ пг/мл ($p = 0,02$). Проведен сравнительный анализ уровня NT-proBNP с пациентами, не принимающими метотрексат. Статистически значимых различий получено не было: в группе пациентов с ХСН и РА уровень составил $444,9 \pm 55,4$ пг/мл; в группе ХСН без РА – $488,7 \pm 66,5$ пг/мл ($p = 0,08$). При оценке наличия взаимосвязи между NT-proBNP и метотрексатом статистически значимой взаимосвязи выявлено не было ($r = 0,01$; $p = 0,06$). При оценке возможной взаимосвязи между NT-proBNP и показателями иммуновоспалительного синдрома в исследуемой группе выявлена статистически значимая ассоциация с DAS28: ($r = 0,05$; $p = 0,04$). **Выводы.** Стандартное ЭхоКГ не выявило статистически значимых различий между группами, что указывает на необходимость использования дополнительных методик. Получены различия в уровнях NT-proBNP с преобладанием значения в группе пациентов без РА. При выделении подгруппы пациентов с РА, не принимавших метотрексат, различий в уровнях NT-proBNP не выявлено. Выявлена прямая взаимосвязь между нарастанием активности РА и уровнем NT-proBNP, что косвенно указывает на возможное прогрессирование сердечной недостаточности.

20909

Ассоциация галектина-3 и базисной противовоспалительной терапией ревматоидного артрита у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Анкудинов А. С.

ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Цель: проанализировать концентрацию галектина-3 в сыворотке больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ревматоидного артрита (РА) и больных без РА, а также морфофункциональные параметры миокарда в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии. **Материалы и методы.** Проведено когортное сравнительное одномоментное исследование с участием 256 женщин, страдающих СНсФВ (сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса), ФК NYHA I–II. Диагноз ХСН выставлен на основании клиники, трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и уровней предсердного натрийуретического гормона (NT-proBNP). Оценены уровни галектина-3. Пациенты разделены на две сопоставимые группы: 134 пациента, имеющих ХСН на фоне РА и 122 пациента без РА. Пациенты с РА имели низкую и среднюю степени активности ($2,6 < DAS28 < 5,1$). Рентгенологическая стадия I–III. Проводилась сравнительная оценка морфофункциональных параметров миокарда в зависимости от характера базисной противовоспалительной терапии, а также взаимосвязь галектина-3 с терапией РА. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Все данные, представленные в исследовании, имеют нормальное распределение и представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Для установления наличия и силы взаимосвязи двух признаков использовался метод Пирсона при условии, что данные имеют нормальное распределение. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. **Результаты.** При сравнительном анализе таких морфофункциональных параметров как конечный диастолический объем, конечный систолический объем, толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и индекса массы миокарда левого желудочка статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$). Уровень ФВ ЛЖ в группах составил $49,2 \pm 5,6$ и $50,02 \pm 6,4\%$ соответственно ($p = 0,7$). Получены статистически значимые различия в уровнях NT-proBNP: в группе ХСН и РА – $306,7 \pm 51,1$ пг/мл, в группе ХСН без РА – $488,7 \pm 62,3$ пг/мл ($p = 0,02$). Уровни галектина-3 составили $17,6 \pm 9,8$ пг/мл в группе ХСН и РА; $14,6 \pm 4,8$ пг/мл в группе ХСН без РА. При оценке наличия возможной взаимосвязи галектина-3 и базисной противовоспалительной терапии РА (метотрексат) выявлена обратная статистически взаимосвязь: $r = -0,06$; $p = 0,03$. Средняя дозировка метотрексата, принимаемого пациентами в группе ХСН и РА, составила $12,9$ мг/сутки. **Выводы.** Выявлены статистически значимые различия в уровнях NT-proBNP с преобладанием значения в группе пациентов без РА, что возможно указывает на положительную роль метотрексата в течение ХСН. В исследуемой группе выявлено повышение уровня галек-

тина-3 по сравнению с пациентами без РА, а также статистически значимая обратная ассоциация с приемом метотрексата. Полученные результаты носят противоречивый характер, однако роль метотрексата в течение ХСН заметно выделяется, что, по всей видимости, требует дальнейших проспективных исследований.

20922

Коморбидность, как фактор, определяющий долгосрочный прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после эпизода декомпенсации

Томашевич К. А.

АО «МСЧ «Нефтяник», Тюмень

Волкова С. Ю.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Голубь А. Е.

Тюменская больница ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России

Колчанова М. В.

АО «МСЧ «Нефтяник», Тюмень

Полковникова М. С.

АО «МСЧ «Нефтяник», Тюмень

Цель. На основании комплексного обследования пациентов, поступивших с клиникой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), установить факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным долгосрочным прогнозом, что позволяет выделить пациентов, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и лечении. **Материалы и методы:** В открытое проспективное исследование включались пациенты, госпитализированные с правильным диагнозом «ХСН. Декомпенсация» в терапевтическое отделение МСЧ «Нефтяник» в 2013–14 гг. Согласно критериям в исследование были включены 345 пациентов (157 мужчин – 45,5% и 188 женщин – 54,5%, средний возраст 72,6±11,04 лет). Всем пациентам, включенным в исследование, кроме общеприняты методов обследования, проводили расчет индекса коморбидности (ИК) Чарлсона, оценивали скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Дополнительно проводилось определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Анализ выживаемости проводился по построенным таблицам времен жизни с использованием оценки Каплана–Мейера и графиков функции выживаемости. Различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты.** В нашем исследовании проспективное 4-х летнее наблюдение закончили 177 пациентов (51,3% от первоначально включенных в исследование). Средний срок наблюдения пациентов составил 325,8±291,5 дней (от 0 до 1267 дней). Из 177 пациентов летальный исход за время наблюдения зафиксирован у 55 больных (31,1% от общего количества). Оценивая факторы, связанные с коморбидностью, было отмечено, что ле-

тальность при ИК 4 балла и менее составила 16,7%, при ИК 5 баллов и более – 30,7% ($\chi^2=5,1, p=0,024$). Вполне ожидаемо летальность за время наблюдения возрастала экспоненциально ФК ХСН на начало наблюдения. Так, при ФК 2 летальность составила 9,5%, ФК3–27,7% ($\chi^2=3,6, p=0,057$), ФК 4 – 66,6% ($\chi^2=11,89, p=0,00046$). При этом значимого различия в летальности в зависимости от наличия систолической дисфункции выявлено не было. Анализируя влияние такого показателя, как NT-proBNP, можно отметить, что уровень NT-proBNP не коррелировал с частотой госпитализаций в последующем ($p=0,24$). Было обнаружено достоверное расхождение кривых выживаемости на сроке до 500 дней: летальность при уровне NT-proBNP <1200 фмоль/мл составила 0%, при уровне более 1200 фмоль/мл – 31,6% ($\chi^2=5,4, p=0,045$). Анализируя влияние сопутствующих состояний на летальность больных с ХСН, можно отметить, что ХБП с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв.м привела к летальному исходу у 35% наблюдаемых против 18% с сохранной СКФ на момент первой госпитализации ($\chi^2=5,38; p=0,02$). В группе с сахарным диабетом (СД) летальность за время наблюдения составила 35,6% против 27,7% в группе без СД ($\chi^2=0,13, p=0,72$). При этом летальность в группе с СД и снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв.м составила 40,6% против 18,2% в группе с СД и сохраненной функцией почек ($\chi^2=4,7; p=0,031$). В группе пациентов с наличием различных комбинаций клапанных пороков летальный исход был у 72,7% против 26,7% среди лиц без клапанных пороков ($\chi^2=9,8, p<0,002$). Кроме того, смерть наступала раньше: средний возраст умерших был 68,0±9,6 против 73,72±11,3 лет ($p<0,05$) в контрольной группе. В общей группе пациентов ожирение парадоксально улучшало прогноз: летальный исход у 20% против 35% без ожирения ($\chi^2=4,67, p=0,03$). Однако внутри группы с ожирением у исследованных обнаружена тенденция к зависимости летальности от степени ожирения. Так, при 1 степени ожирения летальность составила 15,3%, 2 степени – 21% и 3 степени – 35,7% ($\chi^2=3,37, p=0,078$). Наличие анемии при поступлении также являлось фактором, определяющим выживаемость пациентов. Несмотря на небольшую разность в летальности (26,8% при отсутствии анемии и 32% при ее наличии), кривые выживаемости достоверно расходились до 750 дня наблюдения ($\chi^2=9,6, p=0,002$). Наличие нарушений гемодинамики в виде гипотонии или гипертонии на момент первого поступления существенно влияло на выживаемость пациентов в последующем долгосрочном периоде наблюдения. Летальность за время наблюдения в группе с гипертонией составила 13,3%, с гипотонией – 55,6% ($\chi^2=18,4, p<0,0001$). Значимым клиническим фактором, влияющим на выживаемость пациентов при ХСН, было наличие клинического диагноза «пневмония» при первом поступлении. При ограничении времени наблюдения до 100 дней летальность после первой госпитализации в группе пациентов, перенесших

пневмонию, составила 33% против 13,7% в группе пациентов, без пневмонии ($\chi^2=11,03$, $p=0,0009$). Остальные коморбидные заболевания не оказали статистически значимого влияния на летальность. **Выводы.** Оценивая долгосрочный прогноз при поступлении пациентов с клиникой декомпенсации ХСН, следует учесть, что особого внимания требуют пациенты со сниженной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 кв.м (в особенности при сахарном диабете), клапанными пороками сердца, 3 степенью ожирения, гипотонией при поступлении, анемией легкой или средней степени тяжести, пневмонией, NT-proBNP более 1200 фмоль/мл, а также индексом коморбидности Чарлсона более четырех баллов.

20937

Особенности поражения коронарного русла у больных с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST и сопутствующей артериальной гипертензией

Вилкова О. Е.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н. Ю.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород

Бакланова М. С.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Цель: оценить поражение коронарного русла у больных с ИМбпST без предшествующего коронарного анамнеза с сопутствующей артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** В исследование включено 69 (67%) мужчин, средний возраст 58 [32;78] лет и 34 (33%) женщины, средний возраст 64 [42;78] года с ИМбпST без предшествующего коронарного анамнеза, госпитализированных в специализированный стационар. Диагноз ИМбпST выставлялся на основании клинического состояния пациентов, изменений на ЭКГ, результатов лабораторных анализов. Для стратификации риска внутригоспитальной смертности по шкале GRACE оценивались клинические показатели, степень острой сердечной недостаточности по классификации Killip, наличие остановки сердца на момент поступления, оценка изменений на ЭКГ, оценка кардиоспецифических биомаркеров и уровня креатинина сыворотки крови. Всем пациентам по результатам стратификации риска проведена экстренная или ранняя селективная ангиография (СКГ). Статистический анализ результатов проводился с помощью лицензионных статистических программ «Statistica 6.0». **Результаты.** 1 группу составили 72 (69,9%) пациента с ИМбпST и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), 2 группу – 31 (30,1%) пациент с ИМбпST без сопутствующей АГ. У 5 (6,9%) пациентов АГ была 1 ст., у 28 (38,9%) пациентов – 2 ст., у 39 (54,2%) пациентов – 3 ст. длительностью 3,0 [1,0;

8,0] года, 1 пациент перенёс ОНМК давностью 3 года. В 1 гр. больных по шкале GRACE низкий риск внутригоспитальной летальности имели 25 (34,7%) пациента, средний балл составил 87,19 [62; 113], средний риск – 28 (38,9%) пациентов, средний балл – 114,94 [104; 147], высокий риск – 19 (26,4%) пациентов, средний балл – 140,18 [120; 179]. Во 2 гр. – низкий риск внутригоспитальной летальности имели 17 (54,8%) пациентов, средний балл составил 93,73 [73; 119], средний риск – 10 (32,3%) пациентов, средний балл – 118,57 [108; 140], высокий риск – 4 (12,9%) пациента, средний балл – 149,5 [132; 164]. По результатам СКГ однососудистое гемодинамически значимое сужение коронарной артерии (КА) в 1 гр. больных имели 27 (37,5%) пациентов, во 2 гр. – 17 (54,8%) пациентов. Из них поражение передней нисходящей артерии (ПНА) было в 1 гр. у 14 (51,9%) пациентов, во 2 гр. – у 8 (47,1%) пациентов, огибающей артерии (ОА) – у 8 (29,6%) и 4 (23,5%) пациентов соответственно, правой коронарной артерии (ПКА) – у 5 (18,5%) и 5 (29,4%) пациентов соответственно. Двухсосудистое сужение КА в 1 гр. больных имели 24 (33,3%) пациента, во 2 гр. – 8 (25,8%) пациентов. Из них в 1 гр. поражение ПНА и ОА было у 16 (66,7%) пациентов, во 2 гр. – у 3 (37,5%) пациента, поражение ОА и ПКА – у 5 (20,8%) и 2 (25%) пациентов соответственно, поражение ПНА и ПКА – у 3 (12,5%) и 3 (37,5%) пациентов соответственно. Гемодинамически значимое сужение 2 КА в 1 гр. выявлено у 15 (62,5%) пациентов, во 2 гр. – у 2 (25%) пациентов. Гемодинамически значимыми (стенозирующим коронарным атеросклерозом) считали уменьшение диаметра просвета магистральных коронарных артерий (МКА) на 50% и более. Трёхсосудистое сужение КА в 1 гр. имели 21 (29,2%) пациент, во 2 гр. – 6 (19,4%) пациентов. Из них гемодинамически значимое сужение 3 КА в 1 гр. выявлено у 4 (19%) пациентов, 2 КА – у 6 (28,6%) пациентов, 1 КА – у 11 (52,4%) пациентов, во 2 гр. гемодинамически значимое сужение 3 КА выявлено не было. **Выводы:** 1. Большинство больных с ИМбпST без предшествующего коронарного анамнеза имели сопутствующую артериальную гипертензию 2 и 3 степени. 2. Более половины больных с ИМбпST и сопутствующей АГ имели двух и трёх сосудистое поражение коронарного русла, а без сопутствующей АГ – однососудистое поражение. 3. У больных с ИМбпST и сопутствующей АГ наиболее часто встретилось поражение ПНА или в сочетании с огибающей артерией, у больных без сопутствующей артериальной гипертензии – поражение ПНА или в сочетании с огибающей или правой коронарной артерией в равном соотношении.

20939

Особенности течения инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет с язвенной болезнью

Сотников А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Гордиенко А. В.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова

Година З. Н.

ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России

Балабанов А. С.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Тупицын В. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Цель. Изучить особенности клинического течения инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин в возрасте до 60 лет с ЯБ для улучшения профилактики. **Методы.** В исследование включены мужчины в возрасте от 19 до 60 лет с ИМ I типа (по IV универсальному определению ИМ, 2018) и скоростью клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ) 20 и более мл/мин/1,73 м², которые обследованы и прошли лечение в соответствии со стандартами на момент госпитализации. Пациентов разделили на две группы: I – исследуемую, с ЯБ и ИМ – 109 пациентов (средний возраст 51,8±5,1 лет); II – контрольную, без сопутствующих заболеваний органов пищеварения – 358 пациентов (средний возраст 50,8±6,7 лет; p=0,6). Изучены особенности клинического течения и осложнения ИМ. Количественные результаты сравнивали по критерию Манна-Уитни, качественные и номинальные значения – Хи-квадрат. Уровень статистической значимости установлен при вероятности ошибки менее 0,05. **Результаты.** Для исследуемой группы оказались характерны: нестабильная стенокардия (58,7 и 47,5% (в контрольной группе); p=0,04), стационарное лечение (53,2 и 42,2%; соответственно; p=0,04) и коронарография (22,0 и 10,4%; p=0,003) в анамнезе. Частота осложнений (71,6%) в исследуемой группе оказалась выше, чем в контрольной (56,1%; p=0,004). В основной группе выявлено большее число осложнений ИМ на одного пациента (два или более: 61,1%, в контрольной группе – 48,6%; p=0,03; одно: 19,4 и 19,6%). Среди осложнений ИМ в основной группе чаще отмечали нарушения сердечного ритма и проводимости (49,1 и 30,7%; p=0,0005), атриовентрикулярные блокады 1–2 степени (8,0 и 3,4%; p=0,04) и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию (4,0 и 0,6%; p=0,01. Кроме этого, тромбоз левого желудочка (23,1 и 13,7%; p=0,02), осложнения со стороны пищеварительной системы (кровотечение, энтеропарез) (4,6 и 0,6%; p=0,002), гидроторакс (4,6 и 1,1%; p=0,021), увеличение размеров печени (26,9 и 15,0%; p=0,005) и рецидивирующая сердечная астма (18,5 и 9,6%; p=0,012) чаще наблюдали в исследуемой группе. **Выводы.** Частота ЯБ среди мужчин трудоспособного возраста с ИМ составила 19,2%. Течение заболевания у этих пациентов менее благоприятно по общему числу осложнений, частоте выявления тромбозов, желудочно-кишечных кровотечений, энтеропареза, признаков сердечной недостаточности, наджелудочковой тахикардии и неполной атриовентрикулярной блокады. Более высокая частота

стационарного лечения, коронарографии, нестабильной стенокардии в анамнезе в сочетании с перечисленными осложнениями в первые часы ИМ являются значимыми маркерами повышенного риска побочных эффектов стандартной гипокоагуляционной терапии, вызванных нарушениями микроциркуляции в органах пищеварения.

20940

Особенности структуры факторов кардиоваскулярного риска у мужчин молодого и среднего возраста с инфарктом миокарда и хроническими воспалительными заболеваниями легких

Сотников А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Нхан Ч. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Тупицын В. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Гордиенко А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Меньшикова А. Н.

ФГКУ «416 ВГ» Минобороны России

Година З. Н.

ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России

Цель исследования. Оценить распространенность факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда (ИМ), страдающих хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ) для улучшения методов профилактики. **Методы исследования.** В исследование включены мужчины, жители Санкт-Петербурга, в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным ИМ I типа и скоростью клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ) 30 и более мл/мин/1,73 м². Показатели липидного обмена оценены дважды, в первые 48 часов ИМ (1) и в завершении третьей недели заболевания (2) по результатам биохимического анализа крови. Определяли уровни общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой (ЛНП), очень низкой (ЛОНП), высокой (ЛВП) плотности, коэффициент (КА) и индексы (ОХ/ЛВП и ЛНП/ЛВП) атерогенности. При работе с пациентами целенаправленно изучено наличие основных и дополнительных (вредные привычки, сопутствующие заболевания, очаги хронических инфекций, профессиональный риск, частота простудных заболеваний, сезонность ухудшений и др) факторов риска КВЗ. Среди военнослужащих к группам профессионального риска также относили участников боевых действий и военных конфликтов. Массу тела оценивали по индексу Кетле. Избыточной считали случаи при его значениях 35 кг/м² и более. Гиподинамию определяли по результатам оценки заполнения опросника IPAQ пациентом или его родственниками. Сезонность случаев оценивали их разделением

на периоды согласно реперным точкам температуры воздуха в 0 и 150С на метеостанции Санкт-Петербурга. Пациентов разделяли на группы: I – исследуемая, с ХЗЛ (142 пациента, средний возраст 51,4±6,2 года), которая состояла из больных с хроническими бронхитами (136 пациентов; 51,4±6,3 года) и бронхиальной астмой (6 человек, средний возраст 49,7±2,5 года); II группа – контрольная, без заболеваний легких (424 пациента, средний возраст 50,7±6,3 года, $p>0,05$). Диагноз хронического бронхита устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, бронхиальной астмы – по критериям клинических рекомендаций Российской Федерации. Пациентов с другой патологией легких не включали в исследование. Сравнение количественных результатов проводилось по критериям Краскела–Уолеса, Манна–Уитни, качественных и номинальных показателей – Хи-квадрат. Уровень статистической значимости принят при вероятности ошибки менее 0,05. **Результаты исследования.** При оценке липидного обмена установлено, что пациенты с заболеваниями легких имели более высокие, чем контрольная группа, уровни КА1 (6,1±2,4 и 5,3±2,0 соответственно; $p=0,02$) и ОХ1/ЛВП1 (7,3±2,7 и 6,6±2,0 (ммоль/л); $p=0,048$), но – более низкие значения ЛНП2 (5,0±3,3 и 7,5±3,5 (ммоль/л); $p=0,002$) и соотношения ЛНП2/ЛПП2 (5,6±4,5 и 9,2±5,5; $p=0,006$). Сахарный диабет при этом чаще выявляли в контрольной (20,3%), чем в исследуемых (общей группе, 12,0%; $p=0,03$). У пациентов с заболеваниями легких чаще, чем в контрольной группе, обнаруживали наследственную отягощенность по ИБС (40,8 и 31,6% соответственно; $p=0,046$) артериальной гипертензии (АГ) (54,2 и 44,6%; $p=0,046$), частые (три и более в год) простудные заболевания (24,6 и 12,0%; $p=0,0003$), нарушения сердечного ритма и проводимости в виде экстрасистолии в анамнезе (19,7 и 12,7%; $p=0,04$); хронические очаги инфекций внутренних органов (75,4 и 29,5%; $p<0,0001$), неязвенные поражения органов пищеварения (26,1 и 14,6%; $p=0,007$). Реже – инфекции полости рта (9,2 и 23,6%; $p<0,0001$); гиподинамию (74,5 и 82,5%; $p=0,0358$), избыточную массу тела (44,4 и 55,2%; $p=0,01$), субъективную связь ухудшения течения ИБС с сезоном года (43,7 и 55,2%; $p=0,02$). При этом обнаружено, что у пациентов исследуемой группы ИМ чаще регистрировали в зимний (40,8 и 25,9%) и реже – в осенний (14,1 и 21,9%; $p=0,006$) периоды. Пациенты исследуемой группы чаще относились к работникам физического труда (31,9 и 14,2%) и реже – к военнослужащим (7,1 и 17,0%; $p=0,006$). При повторных ИМ в исследуемой группе реже, чем в контрольной следующий случай заболевания развивался в течение одного года после предыдущего (7,7 и 14,2%; $p=0,03$). Пациенты исследуемой группы чаще, чем контрольной курили (95,1 и 66,3%; $p<0,0001$). При этом длительность курения превышала 20 лет у 89,4% в исследуемой и 50,5 – в контрольной ($p<0,0001$). Папиросам отдавали предпочтение

16,2% больных исследуемой группы и 11,1% – контрольной ($p<0,0001$); сигаретам – 79,6 и 56,8% соответственно ($p<0,0001$). **Выводы.** Распространенность ХЗЛ среди мужчин с ИМ моложе 60 лет составляет 25,1%, бронхиальной астмы – 1,1%, хронических бронхитов – 24,0%. Преобладающими факторами риска ИМ у мужчин моложе 60 лет с ХЗЛ являются ингаляционное потребление табачных изделий, атерогенные дислипидемии, частые простудные заболевания и хронические очаги инфекций, наследственная отягощенность по ИБС и АГ, нарушения сердечного ритма в виде экстрасистолии и неязвенная патология органов пищеварения в анамнезе, а также зимний период. Выделение среди мужчин моложе 60 лет групп риска с таким сочетанием с коррекцией модифицируемых факторов риска и их устранение улучшит результаты профилактики и прогноз у таких пациентов.

20945

Удлинение интервала QTc и внезапная сердечная смерть, как проявление кардиотоксичности

Гендлин Г. Е.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

Емелина Е. И.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

Макеева А. М.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

Никитин И. Г.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

Цель: поскольку имеются единичные исследования, выявившие удлинение интервала QT у больных, получающих лечение ингибитором тирозинкиназ VCR-ABL (ИТК) второго поколения нилотинибом, по поводу хронического миелолейкоза (ХМЛ), повышающее риск внезапной сердечной смерти (ВСС), нами изучены случаи ВСС у больных ХМЛ, получающих ИТК. **Материалы и методы:** обследовано 114 пациентов. Все больные проходили исследование с классической ЭКГ и суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру (СХМ ЭКГ) с измерением продолжительности интервала QTc. Из исследования исключались больные с явными заболеваниями сердца. **Результаты:** При сравнительном анализе данных, полученных нами при СХМ ЭКГ, уже на ранних и средних сроках приема нилотиниба (до 36 мес) максимальный QTc был несколько больше, чем у пациентов, принимавших иматиниб и дазатиниб, однако эти различия статистически незначимы. Основные различия прослеживаются на сроках приема нилотиниба более 38 мес, когда данные различия становятся статистически значимыми: медиана и интерквартильный размах у пациентов на фо-

не терапии нилотинибом составили 0,46 (0,44–0,47) сек, $n=17$ против 0,43 (0,42–0,44) сек в группе больных, принимавших дазатиниб или иматиниб ($n=23$), $p=0,0004$. Через 7 лет нами выяснена судьба 110 обследованных пациентов. Оказалось, 4 больных ХМЛ, получавшие лечение ИТК, умерли внезапно. При анализе полученных данных отмечается, что продолжительность интервала QTc на ЭКГ умерших от ВСС не отличалась от выживших за это время пациентов. В то же время, QTc СХМ ЭКГ у 4 пациентов с ВСС была значимо больше, чем у остальных: 0,48 (0,48–0,505) сек ($n=4$) против 0,45 (0,43–0,46) сек ($n=110$) ($p=0,0003$). Поскольку все умершие больные были старше 52 лет, изучены данные пациентов этого возраста. При этом в группе пациентов старше 52 лет прослеживается аналогичная ситуация: QTc больных, умерших ВСС – 0,48 (0,48–0,505) сек, живущих в настоящее время или умерших от ХМЛ – 0,44 (0,43–0,46) сек ($n=56$), $p=0,001$. Все случаи ВСС имели место при приеме нилотиниба ($p=0,01$), и при оценке данного показателя в группе пациентов старше 52 лет выявлена идентичная тенденция, имеющая более низкую статистическую значимость ($p=0,05$). **Выводы:** 1. Нами показано, что у больных с ХМЛ, принимающих нилотиниб, на сроках терапии более 38 месяцев продолжительность интервала QTc становится статистически значимо больше, чем у аналогичных больных, получающих другие ИТК. 2. Несмотря на малочисленность групп и небольшое количество умерших внезапно, у них имело место статистически значимое удлинение интервала QTc СХМ ЭКГ по сравнению с живущими в настоящее время или умершими от прогрессии ХМЛ. 3. Всем больным с ХМЛ, получающим терапию нилотинибом, показано выполнение не только классической ЭКГ, но и регулярное исследование СХМ ЭКГ, обладающего большей чувствительностью в отношении выявления удлинения QTc.

20946

Дислипидемии у пациентов с хроническим миелолоейкозом на фоне терапии нилотинибом

Макеева Л. М.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Гендлин Г. Е.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Емелина Е. И.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Никитин И. Г.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Цель. Исследовать показатели липидного профиля у пациентов с хроническим миелолоейкозом (ХМЛ), по-

лучающих терапию ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК), и провести сравнительный анализ полученных показателей в зависимости от принимаемого препарата и длительности терапии. **Материалы и методы.** Нами было проведено обследование 114 пациентов. Всем пациентам выполнен биохимический анализ крови с исследованием уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). **Результаты.** По результатам 3 фазы клинических исследований ИТК II поколения нилотиниба ENESTnd (A. Hochhaus, G. Saglio et al., 2016) было отмечено влияние нилотиниба на уровень холестерина в сыворотке крови, что также было подтверждено позднее в исследованиях на лабораторных животных (M. G. Pouwer, I. J. Pieterman, et al.). В то же время, было показано, что иматиниб (ИТК I поколения) имеет благоприятный кардиологический профиль. Нами проведен анализ изменений липидного спектра у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК I и II поколений. У пациентов, получающих нилотиниб, уже на ранних сроках отмечалась достоверно большая концентрация ОХ по сравнению с другими ИТК: на сроках терапии нилотинибом от 1 до 12 месяцев – 6,2 (5,6–6,7) ммоль/л, $n=22$ против 4,3 (4,2–4,5), $n=6$ и 4,9 (4,3–5,8) ммоль/л, $n=17$ при лечении дазатинибом и иматинибом, соответственно ($p=0,0002$). Различия сохранялись и на более поздних сроках терапии. По мере увеличения срока приема нилотиниба у пациентов отмечалось постепенное нарастание верхней границы интерквартильного размаха до 6,8 ммоль/л, $n=22$ на сроках терапии 13–36 мес и 6,95 ммоль/л, $n=17$ на сроках терапии более 38 месяцев. При анализе уровней ОХ на различных сроках терапии иматинибом напротив отмечена положительная динамика в виде уменьшения не только медиан, но и верхней границы интерквартильного размаха: с 4,9 (4,3–5,8) ммоль/л, $n=17$ на сроках терапии до 12 мес до 4,4 (4,0–4,9), $n=17$ ммоль/л на сроках терапии более 38 мес., однако данные изменения не имеют статистической значимости. Статистическая значимость больших концентраций ЛПНП при приеме нилотиниба достигается на сроках терапии более 38 мес: 4,6 (3,11–5,01) ммоль/л, $n=17$ на фоне терапии нилотинибом и 2,21 (2,1–3,1) ммоль/л, $n=17$ и 2,22 (1,98–3,2) ммоль/л, $n=6$ на фоне терапии иматинибом и дазатинибом, соответственно ($p=0,009$). **Выводы.** Нилотиниб значимо повышает уровень ОХ уже на ранних сроках терапии, что требует лабораторного мониторинга не только во время терапии, но и на старте. Также на фоне терапии нилотинибом более 38 мес отмечается статистически значимое повышение уровня ЛПНП, что требует помимо контроля концентрации ОХ, также проведение лабораторного контроля ЛПНП. Иматиниб имеет благоприятный кардиологический профиль, оказывая положительное влияние на липидный обмен.

20947

Субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте

Тополянская С. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Цель: определение сывороточной концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) и анализ взаимосвязей этих провоспалительных цитокинов с рядом патологических состояний у больных ИБС в старческом возрасте. **Материал и методы.** В исследовании принимали участие больные старше 75 лет, госпитализированные с диагнозом «ИБС». Основные критерии исключения: инфекционные, воспалительные, онкологические заболевания. В исследование по изучению ФНО-α включены 130 больных (102 с ИБС – в основную группу, 28 без ИБС – в контрольную). Средний возраст больных – 89,3±4,6 лет (77–101 год); более половины (56,2%) были старше 90 лет. Большинство пациентов (65,4%) составляли женщины. Концентрацию ФНО-α определяли методом иммуноферментного анализа ($N < 8,1$ пг/мл). В исследование по изучению ИЛ-6 включены 50 больных (34 с ИБС – в основную группу, 16 без ИБС – в контрольную). Средний возраст больных – 89,1±5,2 года (78–98 лет); более половины (53,1%) были старше 90 лет. Большинство пациентов (63,3%) составляли женщины. Концентрацию ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа ($N < 7,0$ пг/мл). **Результаты.** Концентрация ФНО-α составляла в среднем 9,2±4,7 пг/мл (3,9–31,9 пг/мл). Повышение ФНО-α найдено у 54,6% пациентов. У больных ИБС средняя концентрация ФНО-α достигала 10,0±4,9 пг/мл, в группе контроля – 6,1±1,8 пг/мл ($p = 0,000001$). Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО-α у больных ИБС повышалась в 16,6 раз, по сравнению с пациентами без ИБС (Отношение шансов (ОШ) = 16,6; $p < 0,00001$). Содержание ФНО-α было выше у пациентов с ХСН ($p = 0,002$). У больных с гиперурикемией средний уровень ФНО-α составлял 10,9±5,3 пг/мл, у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты – 7,5±2,5 пг/мл ($p = 0,000006$). Выявлены прямые корреляции между концентрациями ФНО-α и мочевой кислоты ($r = 0,45$; $p < 0,000001$), креатинина ($r = 0,26$; $p = 0,002$), мочевины ($r = 0,37$; $p = 0,00004$), продуктов деградации коллагена I типа (β-Cross Laps) ($r = 0,53$; $p = 0,0001$) и интерлейкина-6 ($r = 0,34$, $p = 0,01$). Обнаружены достоверные прямые корреляции между уровнем ФНО-α и диаметром левого предсердия ($r = 0,3$; $p = 0,003$), а также правого желудочка ($r = 0,3$; $p = 0,001$). Установлены обратные корреляции между содержанием ФНО-α и холестерина ЛВП ($r = -0,38$; $p = 0,00005$), и между ФНО-α и лептином ($r = -0,26$; $p = 0,01$). У больных моложе 90 лет средняя концентрация ФНО-α достигала 10,5 пг/мл, а у долгожителей – 8,1 пг/мл ($p = 0,003$). Повышенный уровень интерлейкина-6 обнару-

жен у 49% больных. Среднее содержание ИЛ-6 составило 7,96±5,1 пг/мл (1,5–30,6 пг/мл). У больных ИБС средняя концентрация интерлейкина-6 достигала 10,9 пг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС – 5,9 пг/мл ($p = 0,02$). Клинически значимая ХСН встречалась достоверно чаще среди больных с повышенным уровнем ИЛ-6 при сравнении с пациентами, имевшими нормальное содержание ИЛ-6 (45,8% и 16% наблюдений, соответственно). В группе больных ХСН зарегистрированы достоверно более высокие значения ИЛ-6 в крови по сравнению с пациентами без выраженной ХСН (13,3 и 7,6 пг/мл, соответственно; $p = 0,04$). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с клинически значимой ХСН повышалась в 4,4 раза, сравнительно с больными без ХСН (Отношение шансов (ОШ) = 4,4; $p = 0,02$). Среди больных с гиперурикемией средняя концентрация ИЛ-6 в крови составляла 10,5±3,1 пг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 7,1±3,1 пг/мл ($p = 0,001$). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с гиперурикемией повышалась в 9,7 раза, по сравнению с пациентами с нормальным содержанием мочевой кислоты (ОШ = 9,7; $p = 0,003$). Выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови ($r = 0,31$; $p = 0,03$). Установлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 в крови по содержанию ФНО-α (9,0±5,5 и 6,1±1,8 пг/мл, соответственно, $p = 0,01$). Обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и креатинина ($r = 0,35$; $p = 0,01$). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о частом повышении содержания ФНО-α и интерлейкина-6 в сыворотке крови больных старческого возраста, страдающих ИБС. Более высокие уровни ФНО-α и интерлейкина-6 ассоциируются с хронической сердечной недостаточностью и гиперурикемией. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли ФНО-α и ИЛ-6 в субклиническом воспалении и в развитии ряда патологических состояний у лиц старческого возраста.

20951

Фракция выброса левого желудочка сердца, как предиктор госпитальной выживаемости больных COVID-19

Ковтюх И. В.

ФГБУЗ «ЦКБ» РАН, Москва

Гендлин Г. Е.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Никитин И. Г.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Цель: изучить влияние систолической функции левого желудочка сердца на госпитальную выживаемость

больных COVID-19. *Материалы и методы:* обследовано 157 больных COVID-9, 88 мужчин, 69 женщин. За период лечения умерло 26 мужчин и 17 женщин. Всем больным проведены полные эхокардиографические обследования (ЭхоКГ), а также исследования функции внешнего дыхания, компьютерной томографии, газов крови. Нами изучена связь госпитальной выживаемости с показателями ЭхоКГ, антропометрическими данными, значениями вентиляции и газообмена. *Результаты:* возраст умерших больных 80,0 (73,0–85,0) лет, колебался от 54 до 92 лет и статистически значимо отличался от возраста выписавшихся пациентов – 67,0 (55,0–80,0) лет, $p < 0,0001$. Принадлежность к мужскому или женскому полу не влияла на госпитальную выживаемость (Р логранговый критерий –0,48, тест Гехана–Уилкоксона – 0,65), хотя женщины оказались статистически значимо старше мужчин (возраст женщин: 76,0 (68,0–83,0) лет; возраст мужчин: 66,0 (54,0–80,0) лет, $p = 0,001$). Весь ряд значений возраста всех больных был разбит на децилы, при этом выявлены две группы кривых кумулятивной выживаемости – пациентов в возрасте до 70 лет, и 70 лет и старше ($p = 0,0031$). Важно, что кривые Каплана–Мейера больных в возрасте от 70 до 79 лет, от 80 до 89 лет и 90 лет и старше практически не расходились. Все больные были разделены на три группы в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка сердца (ФВлж): 1-я группа ($n = 112$) – ФВлж $> 50\%$ (56,0 (53,0–58,0) %), 2-я ($n = 29$) – с ФВлж от 40 до 49% (45,0 (43,0–48,0) %) и 3-я ($n = 16$) – с ФВлж $< 40\%$ (33,0 (28,0–37,0) %). Кривые выживаемости этих групп обследованных пациентов с COVID-19 разошлись с высокой статистической значимостью – $p = 0,00023$. При этом умерших с сохранной ФВлж было 20 из 112, с умеренно сниженной – 12 из 29, с низкой – 11 из 16 ($p = 0,00002$). Аналогичные данные, но с более низкой статистической значимостью, получены при изучении кривых выживаемости групп больных в возрасте 70 лет и старше с теми же границами значений ФВлж ($p = 0,018$). Снижение уровня сатурации при дыхании воздухом и кислородом, процент поражения легочной ткани на всех этапах болезни мало различался в представленных группах больных COVID-19. На аутопсии у пациентов со сниженной и низкой ФВлж чаще выявлялись расширение сердца и постинфарктный кардиосклероз, но статистически значимых различий с группой умерших с нормальной систолической функцией выявлено не было. Термин «миокардит» в протоколах вскрытий скончавшихся от COVID-19 не фигурировал. *Выводы:* нами продемонстрирована важность оценки систолической функции левого желудочка сердца у больных COVID-19, поступающих в стационар на лечение. Пациенты с COVID-19 с ФВлж $< 50\%$ имеют худший прогноз госпитальной выживаемости.

20954

Структурно-функциональные изменения сосудистого русла в основе формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных раком желудка на фоне полихимиотерапии

Карданова С. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Кириченко Ю. Ю.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Ильгисонис И. С.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Ершов В. И.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Введение. Рак желудка занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности в России. Современные схемы противоопухолевой терапии улучшают прогноз онкобольных, при этом способствуя развитию кардиоваскулотоксичности за счет значимого отрицательного влияния на состояние эндотелия и микроциркуляции (МЦР) с дальнейшим ремоделированием миокарда и сосудистого русла. *Цель:* изучить динамику структурно-функциональных изменений сосудистого русла и показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне полихимиотерапии (ПХТ) с последующим выявлением корреляционных связей между указанными параметрами у больных раком желудка. *Материалы и методы.* В исследование были включены 25 больных с гистологически подтвержденной аденокарциномой желудка 2–4 стадии, которым было проведено оперативное лечение с последующей ПХТ, включающей препараты платины и фторпиримидинов. Помимо стандартного обследования всем пациентам проводилась неинвазивная оценка структурно-функционального состояния сосудистого русла (лазерная пальцевая фотоплетизмография, компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа (КВК)), эхокардиография (ЭХО-КГ) до начала ПХТ и в течение 1 месяца после последнего курса. *Результаты.* Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 13$ лет; среди них 17 мужчин (68%) и 8 женщин (32%). Сопутствующая сердечно-сосудистая патология присутствовала у большинства пациентов: ГБ/ИБС/ХСН у 12 (48%), 7 (28%) и 3 (12%) больных, соответственно. В ходе проведения ПХТ выявлено достоверное нарастание индекса жестко-

сти крупных сосудов (aSI) с 8,9 м/с до 10,3 м/с ($p < 0,0001$; $N < 8$ м/с), индекса отражения мелких мышечных артерий (RI) с 32,5% до 40,2% ($p < 0,0014$; $N < 30\%$) и снижение индекса окклюзии (IO) МЦР с 1,7 до 1,3 ($p < 0,0002$; $N > 1,8$), соответственно. По данным КВК определено достоверное разрежение плотности капиллярной сети в покое (ПКСп) (с 43,23 до 42,19 кап/мм² ($p < 0,01$; $N = 53$ кап/мм²)) и плотности капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) (с 46,77 до 44,11 кап/мм² ($p < 0,02$; $N = 59$ кап/мм²)). На фоне специфической терапии отмечена тенденция к уменьшению фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) с 62% до 60% ($p = 0,05$; $N > 55\%$), и достоверное ухудшение диастолической функции ЛЖ (ДД ЛЖ) (динамика E/A с 0,9 до 0,7, объема ЛП с 41 мл до 47 мл, $p < 0,02$ для всех). По данным корреляционного анализа выявлены достоверные прямые связи возраста со структурно-функциональными изменениями крупных и мелких сосудов (возраст и RI: $r_s = 0,52$, $p < 0,05$; возраст и сдвиг фаз: $r_s = 0,4$, $p < 0,05$), тенденции к ассоциации структурных нарушений МЦР с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ (RI и E/A: $r_s = -0,43$, $p = 0,07$; RI и КДР ЛЖ: $r_s = 0,5$, $p = 0,06$). **Выводы.** В данном исследовании впервые изучена динамика инструментальных показателей ДЭ, жесткости сосудистой стенки, состояния МЦР у пациентов с аденокарциномой желудка и подтверждено достоверное ухудшение этих параметров на фоне ПХТ. Впервые показано наличие достоверной взаимосвязи возраста со структурными и функциональными изменениями сосудов, что указывает на значимость возраста, как самостоятельного фактора прогноза у онкобольных. Корреляции параметров ДД ЛЖ и структурных изменений МЦР, вероятно, свидетельствуют о важной роли нарушений микрососудистого русла в формировании поражения сердца по диастолическому типу на фоне ПХТ с использованием препаратов платины и фторпиримидинов.

20958

Аминокислотный профиль пациентов с артериальной гипертензией, как маркер поражения органов мишеней

Кривова А. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Коробкова Е. О.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Кожевникова М. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Апполонова С. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Кухаренко А. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Ларцова Е. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Привалова Е. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Цель: изучить аминокислотный профиль пациентов с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 68 участников: 39 пациентов с АГ (19 мужчин и 20 женщин, средний возраст составлял 58,7 лет ± 12 , ИМТ 31,29 $\pm 4,4$) вошли в основную группу и 29 участников контрольной группы без клинических и лабораторных признаков поражения сердечно-сосудистой системы (14 мужчин и 15 женщин, средний возраст составлял 49,78 лет $\pm 10,56$, ИМТ 27,04 $\pm 1,78$). У всех пациентов основной группы были проведены исследования (общеклинический и биохимический анализы крови, гормональный профиль, электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца, почек, брахиоцефальных артерий) для выявления поражения органов мишеней и исключения вторичного характера гипертензии. Для оценки профиля аминокислот проводилось целевое метаболомное профилирование сыворотки с применением сверхэффективной жидкостной хроматографии системы WatersAcquity UPLC в сочетании с тройным квадрупольным анализатором (TSQ, Xevo TQ-S micro, Waters, США). **Результаты.** По результатам исследования выявлено статистически значимое различие между аминокислотными профилями основной и контрольной групп по уровням концентраций холина, валина, изолейцина, треонина, серина и цистеина ($p < 0,05$). Была обнаружена положительная сильная корреляция уровней концентрации холина ($r = 0,426$, $p < 0,05$) и серина ($r = 0,408$, $p < 0,05$) с толщиной стенок миокарда левого желудочка, уровни изолейцина ($r = 0,313$, $p < 0,05$) и треонина ($r = 0,302$, $p < 0,05$) с уровнем креатинина, а так же уровень концентрации серина ($r = -0,401$, $p < 0,05$) был обратно взаимосвязан с наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий. **Выводы.** У пациентов с АГ обнаружено повышение уровней циркулирующих аминокислот: холина, валина, изолейцина, треонина, серина и цистеина. Выявлены ассоциации холина и серина, а также изолейцина и треонина с поражением органов мишеней при АГ. Аминокислотный профиль может быть предложен в качестве биомаркера поражения органов мишеней, а также дополнительного индивидуального фактора риска.

20959

Оценка структурного и функционального состояния сосудистого русла у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Богатырева Ф. М.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Каплунова В. Ю.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Шакарьянц Г. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Кожевникова М. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Емельянов А. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Северухин А. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Привалова Е. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)

Цель. Оценить структурное и функциональное состояние сосудистого русла с использованием лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и сопоставить их с данными в контрольной группе (здоровыми добровольцами). *Материалы и методы.* В исследование были включены пациенты с ГКМП (n=48), из них 28 мужчин (57%), средний возраст составил 54,3±13,6. Группа контроля – здоровые добровольцы (n=33), из них 15 мужчин (45%), средний возраст составил 58,2±8,8. Всем пациентам, включенным в исследование было проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование (ОАК, биохимический анализ крови, электро- и эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру). Исследование состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла оценивалось с помощью лазерной пальцевой фотоплетизмографии (аппарат Ангиоскан-01, Россия) и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа (аппарат Капилляроскан-1, Россия). При проведении фотоплетизмографии оценивался структурный параметр – индекс жесткости стенки крупных сосудов (aSI). Оценка дисфункции эндотелия проводилась с помощью таких показателей, как индекс окклюзии (IO) и сдвиг фаз (SF). При про-

ведении капилляроскопии оценивались структурные параметры: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) и плотность капиллярной сети после венозной окклюзии (ПКСво), функциональные параметры: процент перфузируемых капилляров (ППК), процент капиллярного восстановления (ПКВ) и плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг). *Результаты.* В обеих группах показатель aSI оставался в пределах нормы: 7,9 [6,3; 12,2] и 7,7 [6,6; 9,1]. Выявлено значимое снижение IO в основной группе 1,2 [1; 1,5] по сравнению с контрольной 1,8 [1,5; 2,7], (p<0,000032). Обнаружено достоверное снижение SF в группе ГКМП –4,4 [-8,6; -0,8] против группы контроля –8,2 [-10,9; -4,2], (p<0,026725). При оценке функциональных изменений капиллярного русла нами было выявлено снижение меньше нормы следующих показателей в основной группе: ППК 86,7 [70,9; 104,2]; ПКВ 1,7 [-6,95; 20,3], ПКСрг 45,83 [35,42; 61,67] причем последний достоверно различался со значением в контрольной группе (p<0,0001). При оценке структурных показателей отмечалось значимое снижение ПКСп 41,67 [31,17; 55,33], ПКСрг 45,83 [35,42; 61,67] и ПКСво 51,67 [36; 69] в основной группе по сравнению с группой контроля – ПКСп76 [60; 84], ПКСрг 86 [69,5; 100] ПКСво 87 [75,5; 98], (p<0,0001). *Выводы.* В ходе исследования установлено отсутствие нарушений жесткости сосудистой стенки крупных сосудов и наличие выраженных структурных и функциональных изменений микроциркуляторного русла по данным лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов, страдающих ГКМП.

20962

Дисфункция эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и ожирением

Стаценко М. Е.

ФГБОУ ВО «ВОЛГГМУ» Минздрава России

Фабрицкая С. В.

ФГБОУ ВО «ВОЛГГМУ» Минздрава России

Рындина Ю. А.

ФГБОУ ВО «ВОЛГГМУ» Минздрава России

Цель исследования – изучить состояние эндотелиальной функции у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ожирением. *Материалы и методы.* В исследование включено 140 больных ХСН I–III функционального класса (ФК) ишемического генеза в возрасте от 40 до 65 лет. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): 1 группа включала больных ХСН с нормальной массой тела (n=30), 2-группа – ХСН с избыточной массой тела (n=41), 3-группа – ХСН и ожирением 1 степени (n=37), 4 группа – ХСН и ожирением 2 степени (n=32). Группы не имели достовер-

ных различий по полу, возрасту, курению, наличию/отсутствию артериальной гипертензии, функциональному классу ХСН. Общеклиническое обследование включало оценку общего состояния, определение ФК ХСН, антропометрию с расчетом ИМТ, измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) сантиметровой лентой, а также состава тела методом биоэлектрического импеданса. Функцию эндотелия оценивали по концентрации метаболитов оксида азота (NO) и уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови (референсные значения 10–46 пг/мл). Оценивали жесткость магистральных артерий путем измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам мышечного (СРПВм.) и эластического (СРПВэ.) типов. Эндотелийзависимую вазодилатацию изучали путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВм.) на фоне реактивной гиперемии. Результаты. Обнаружено статистически значимое увеличение СРПВэ у больных с ХСН и ожирением в сравнении с больными ХСН с нормальной массой тела. СРПВэ в 3-й и 4-й группах составляла 10,3±0,31 м/с, 10,8±0,24 м/с vs 8,5±1,2 м/с в 1-й группе. СРПВ в сосудах мышечного типа также достоверно различалась в исследуемых группах, составила 7,8±0,5 м/с, 8,3±0,6 м/с, 9,2±0,7 м/с и 9,7±0,9 м/с соответственно. Отношение СРПВм/СРПВэ во всех группах менее 1,0 (в норме 1,1–1,3), что свидетельствует о выраженном увеличении степени жесткости сосудистой стенки. При анализе сосудистого компонента эндотелиальной функции отмечено, что нормальная окклюзионная проба в 1-й группе встречалась в 2 раза чаще по сравнению с 4-й группой. При этом парадоксальная проба достоверно чаще наблюдалась среди больных с ХСН и ожирением по сравнению с пациентами с ХСН и нормальной массой тела. При исследовании лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции было выявлено повышение концентрации VEGF у больных с ХСН по мере нарастания ИМТ. Так, во 2-й группе уровень VEGF был больше, чем в 1-ой группе в 1,5 раз (146,5±17,8 пг/мл и 78,4±12,2 пг/мл соответственно, $p<0,05$). В 3-й группе отмечали увеличение VEGF по сравнению с 1-ой группой в 2 раза и в 1,2 раза больше, чем во 2-ой группе (161,3±29,1 пг/мл, 146,5±17,8 пг/мл и 78,4±12,2 пг/мл соответственно, $p<0,05$). В 4-й группе наблюдали достоверный рост содержания VEGF относительно 2-ой и 1-ой групп в 1,7 и 3,1 раза соответственно (236,3±31,3 пг/мл, 146,5±17,8 пг/мл и 78,4±12,2 пг/мл, $p<0,05$). Обнаружено достоверное увеличение уровня ЭТ-1 у больных хронической сердечной недостаточностью и ожирением (3-й и 4-й групп) по сравнению с больными ХСН и нормальной массой тела (1,83±0,06 и 1,92±0,08 vs 1,48±0,07 пг/л соответственно, $p<0,05$). Кроме того, отме-

чена тенденция к уменьшению метаболитов NO в сыворотке крови по мере увеличения индекса массы тела. Корреляционный анализ выявил достоверную прямую взаимосвязь между концентрацией васкулоэндотелиального фактора роста и ИМТ ($r=0,51$, $p<0,05$). Кроме того, уровень VEGF достоверно коррелировал с ОТ ($r=0,42$, $p<0,05$) и уровнем ЭТ-1 ($r=0,52$, $p<0,05$). Выводы: Исследование выявило достоверное ухудшение параметров функции эндотелия при присоединении к ХСН ожирения. Эндотелиальная дисфункция по мере нарастания ИМТ у больных ХСН при одинаковом ФК проявляется повышением биохимических маркеров – васкулоэндотелиального фактора роста, эндотелина-1 и коррелирует с недостаточностью вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

20868

Мерцательная аритмия и качество жизни пациентов на фоне антикоагулянтной терапии

Ишмурзин Г. П.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
Лаптева К. А.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
Смышляева Д. И.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Цель исследования – провести анализ физического и психического компонентов здоровья, показателей коагулограммы у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне приема разных групп антикоагулянтов. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 50 пациентов терапевтического отделения городской клинической больницы г. Казани с диагнозом фибрилляция предсердий. Все пациенты были разделены на группы по форме фибрилляции предсердий, а также на подгруппы по приему варфарина, новых оральные антикоагулянты (НОАК) и без назначения антикоагулянтной терапии. Оценка физического и психического компонентов здоровья проводилась по опроснику SF-36. *Результаты.* Наилучшие показатели физического компонента здоровья выявлены среди пациентов с постоянной формой ФП, принимающих варфарин, в то время как худшие показатели в группе с персистирующей формой, совсем не принимавших антикоагулянты. Психический компонент здоровья выше оценивался пациентами с персистирующей формой ФП, принимающих НОАК, в то время как самые низкие значения наблюдались среди пациентов с постоянной формой ФП, принимающих варфарин. По данным коагулограммы среди пациентов принимавших варфарин, НОАК и без лечения антикоагулянтами значимых отличий нет. *Выводы.* В целом у пациентов с фибрилляцией предсердий можно констатировать недостаточную приверженность к лечению антикоагулянтами, что связано с ценовой доступностью, а также с низкой осведомленностью пациентов об осложнениях ФП. Полу-

ченные данные свидетельствуют, что физический компонент здоровья выше и показатели коагулограммы лучше у пациентов с постоянной формой ФП, принимающих варфарин, тогда как наилучшее психическое состояние отмечается у пациентов, принимающих НОАК.

20876

Результаты применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Габинский Я. А.

ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии»

Родионова Н. Ю.

ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии»

Цель. Изучить влияние сакубитрил/валсартана (Юперо) на параметры обратного ремоделирования левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), изменение толерантности к физической нагрузке, у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ). **Материалы и методы.** Проанализированы данные 20 пациентов – мужчин в возрасте $55 \pm 1,2$ года, которые поступали в стационар по поводу прогрессирования СНнФВ. В анамнезе 80% имели гипертоническую болезнь, 15% сахарный диабет 2 типа, 85% инфаркт миокарда. 4 (20%) пациентов находились во II ФК по NYHA, 13 (65%) пациента в III ФК по NYHA, 3 (15%) в IV ФК. До поступления в стационар все пациенты принимали терапию иАПФ/сартанами, дезагрегантами, статинами, бета-блокаторами, диуретиками и других лекарственными средствами. В стационаре была инициирована терапия сакубитрил/валсартаном. Стартовая доза препарата колебалась от 50 мг 2 р в день до 100 мг 2 р в день. В дальнейшем титрация дозы препарата зависела от переносимости препарата и от уровня САД. Всем исследуемым пациентам были проведены стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, липидограмма, коагулограмма, исследование уровня NT pro BNP. Инструментальные исследования: электрокардиограмма, рентгенография лёгких, эхокардиография (ЭХО-КГ). На фоне приёма оценены изменения показателей натрийуретического пептида (NT pro BNP), клиренса креатинина, рассчитанной по формуле Cockcroft-Sault , конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка, ФВЛЖ, толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6-минутной ходьбы) до приёма препарата и спустя 6 и 12 месяцев после приёма. Различия считались клинически – значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Получено уменьшение NT pro BNP через 6 месяцев приёма с 2817 ± 1803 пг/мл до 609 ± 397 пг/мл и до 325 ± 293 пг/мл спустя 12 месяцев приёма ($p < 0,05$). Отмечено повышение клиренса креатинина на 1,12% после 6 месяцев приёма

($p = 0,02$) и на 6,3% спустя 12 месяцев приёма препарата ($p = 0,05$). Через 12 месяцев приёма достоверно увеличилась ФВЛЖ на 30% ($p < 0,05$), отмечено достоверное уменьшение КДР на 13,1% ($p < 0,05$), КСР на 21,5% ($p < 0,05$). Через 6 месяцев приёма Юперо показатели также изменялись: увеличилась ФВЛЖ на 16,5% ($p > 0,05$), уменьшился КДР на 5,9% ($p = 0,05$), КСР на 7,1% ($p > 0,05$), однако данные изменения были недостоверны. За время наблюдения отмечено достоверное повышение толерантности к физической нагрузке (увеличение пройденной дистанции в тесте 6 минутной пробы) с 245 ± 25 м до 295 ± 32 м ($p > 0,05$) после 6 месяцев приёма и до $353 \pm 36,6$ м после 12 месяцев приёма ($p < 0,05$). **Заключение.** У пациентов с СНнФВ, принимающих сакубитрил/валсартан в течение года, отмечается выраженное снижение NT pro BNP, обратное ремоделирование левого желудочка, повышение ФВЛЖ, повышение толерантности к физическим нагрузкам.

20879

Влияние валсартана на функциональный класс у больных с сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса

Глебова Т. А.

ГАУЗ «ГКБ им. Н. И. Пирогова» г. Оренбурга

Галин П. Ю.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Оренбург

Цель. Оценить влияние валсартана на функциональный класс у больных с сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены 45 пациентов ($63,1 \pm 8,1$ лет) со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса (40–49%) наблюдавшиеся амбулаторно у врача кардиолога в течение 1 года и не принимавшие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до включение в исследование. Из 45 пациентов постинфарктный кардиосклероз был у 41 (91%). При этом мужчины составили 84% (38 человек), 16% – женщины – 7 человек. Среди которых согласно тесту с 6 минутной ходьбой у 11 человек (24%) был I ФК, у 34 (76%) – II ФК. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (45 человек – 100%) и сахарный диабет (8 пациентов – 18%). Всем пациентам к базисной терапии стабильной ИБС, включая статины, β -блокаторы, антитромбоцитарные препараты был назначен антагонист рецепторов ангиотензина II валсартан в титруемых дозировках до максимально переносимой или максимальной суточной в соответствии с рекомендациями, а также диуретики при развитии признаков застоя. Диагноз сердечной недостаточности со средней фракцией выброса (СН-срФВ) устанавливался в соответствии с рекомендациями ESC по диагности-

ке и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016). Функциональный класс (ФК) СН оценивали в соответствии с критериями NYHA. Проводился тест с 6-минутной ходьбой. Всем пациентам до включения в исследование и по его окончанию определялся уровень натрийуретического пептида (НУП). **Результаты.** На фоне проводимой терапии спустя год наблюдения I ФК достигли 37 пациентов (82%), II ФК – 8 (18%). Фракция выброса пациентов группы до лечения составила в среднем 45%, после лечения 56%. Из них у 41 пациента (91%) ФВ стала нормальной ($\geq 50\%$), а у 4 (9%) – осталась средней. Пациенты, у кого ФВ осталась средней, перенесли распространённый передний инфаркт миокарда с исходом в аневризму ЛЖ. В среднем уровень НУП до лечения составил 433 пкг/мл (198; 710), после лечения 236 пкг/мл (125; 490). Также установлено, что чем больше левое предсердие и ниже фракция выброса, тем выше уровень НУП. **Заключение.** Применение валсартана при хронической сердечной недостаточности со средней фракцией выброса в течение года наблюдения способствует снижению функционального класса у большинства пациентов.

20893

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: когда инициировать базовую терапию?

Ложкина Н. Г.

Новосибирский государственный медицинский университет

Толмачева А. А.

Новосибирский государственный медицинский университет

Актуальность. Увеличение заболеваемости, смертности, повторных госпитализаций вследствие декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) во всем мире позволяет расценивать эту патологию как глобальную эпидемию. **Цель исследования.** Оценить возможность ранней (госпитальной) инициации сакубитрил/валсартана или эналаприла у больных с декомпенсацией ХСН в реальной клинической практике. Характеристика больных и методы исследования. Проанализированы данные 50 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии городской клинической больницы № 1 в связи с декомпенсацией ХСН в период с января 2019 г. по январь 2020 г. и имеющих сниженную фракцию выброса левого желудочка. Возраст пациентов 43–85 лет. У 20 был инициирован прием сакубитрил/валсартана после стабилизации гемодинамики и прекращения интенсивной внутривенной терапии диуретиками, нитратами и инотропными средствами; у 30 пациентов была стандартная терапия ХСН, включающая эналаприл, б-блокаторы, эплеренон, торасемид. В данном исследовании применялись максимально переносимые пациентами дозы сакубитрил/валсартана, при этом начальная доза составляла $55,0 \pm 10,98$ мг, а поддерживающая $95,0 \pm 18,34$ мг. Остальные препараты использовались по показаниям (антикоагулянты, сахароснижающие, дезагреганты, статины). Далее пациенты наблюдались в отделении еще 3–5 дней (общий срок госпитализации составлял 10–12 дней). После выписки из стационара больные продолжали принимать назначенную терапию, коррекция доз препаратов проводилась под контролем участкового врача при поддержке консультанта из центра. Через 3 месяца оценивались клинические исходы: сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации и/или подключение внутривенной диуретической терапии вследствие декомпенсации ХСН, смерть от других причин. **Результаты.** В течение трех месяцев у 5 человек из подгруппы АРНИ и у 10 – эналаприла наблюдалось ухудшение течения ХСН: повторные госпитализации или усиление терапии диуретиками (добавление петлевых внутривенно), что составило 25% и 33,3% соответственно. Случаев гиперкалиемии, ангионевротического отека в данном исследовании не было зарегистрировано. Умерло 2 человека от сердечно-сосудистых причин, по одному в каждой из подгрупп. Таким образом, 3-месячные клинические исходы наблюдались в 30% случаев группы АРНИ и 36,6% эналаприла. **Заключение.** Несмотря на небольшой период наблюдения и терапии пациентов с ХСН, перенесших эпизод декомпенсации, в данном исследовании продемонстрирована безопасность включения сакубитрил/валсартана в базовую терапию больных после стабилизации гемодинамики и прекращения интенсивной внутривенной терапии петлевыми диуретиками, нитратами и средствами с положительным инотропным действием. Подбор начальной и поддерживающей дозы АРНИ должен быть строго персонализированным от минимальной до максимально переносимой в соответствии с инструкцией. Безусловно, для оценки эффективности и безопасности такой терапии в реальной клинической практике требуется более широкое применение АРНИ у пациентов со сниженной фракцией выброса и длительное наблюдение.

симые пациентами дозы сакубитрил/валсартана, при этом начальная доза составляла $55,0 \pm 10,98$ мг, а поддерживающая $95,0 \pm 18,34$ мг. Остальные препараты использовались по показаниям (антикоагулянты, сахароснижающие, дезагреганты, статины). Далее пациенты наблюдались в отделении еще 3–5 дней (общий срок госпитализации составлял 10–12 дней). После выписки из стационара больные продолжали принимать назначенную терапию, коррекция доз препаратов проводилась под контролем участкового врача при поддержке консультанта из центра. Через 3 месяца оценивались клинические исходы: сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации и/или подключение внутривенной диуретической терапии вследствие декомпенсации ХСН, смерть от других причин. **Результаты.** В течение трех месяцев у 5 человек из подгруппы АРНИ и у 10 – эналаприла наблюдалось ухудшение течения ХСН: повторные госпитализации или усиление терапии диуретиками (добавление петлевых внутривенно), что составило 25% и 33,3% соответственно. Случаев гиперкалиемии, ангионевротического отека в данном исследовании не было зарегистрировано. Умерло 2 человека от сердечно-сосудистых причин, по одному в каждой из подгрупп. Таким образом, 3-месячные клинические исходы наблюдались в 30% случаев группы АРНИ и 36,6% эналаприла. **Заключение.** Несмотря на небольшой период наблюдения и терапии пациентов с ХСН, перенесших эпизод декомпенсации, в данном исследовании продемонстрирована безопасность включения сакубитрил/валсартана в базовую терапию больных после стабилизации гемодинамики и прекращения интенсивной внутривенной терапии петлевыми диуретиками, нитратами и средствами с положительным инотропным действием. Подбор начальной и поддерживающей дозы АРНИ должен быть строго персонализированным от минимальной до максимально переносимой в соответствии с инструкцией. Безусловно, для оценки эффективности и безопасности такой терапии в реальной клинической практике требуется более широкое применение АРНИ у пациентов со сниженной фракцией выброса и длительное наблюдение.

20911

Оценка долгосрочного прогноза выживаемости в зависимости от проведенной терапии, после эпизода декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Волкова С. Ю.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Томашевич К. А.

АО «МСЧ «НЕФТЯНИК»

Голубь А. Е.

Тюменская больница ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России

Цель. Оценить влияние проведенной терапии на долгосрочный прогноз выживаемости у больных с хронической

сердечной недостаточностью (ХСН) после эпизода декомпенсации. *Материалы и методы.* Проведено проспективное наблюдение пациентов госпитализированных в ЛПУ г. Тюмени с диагнозом «ХСН, декомпенсация». В исследование вошли данные 177 пациентов (88 мужчин и 89 женщин, средний возраст $73,2 \pm 11,1$ лет). Проводился анализ конечной точки исследования (летальный исход) на протяжении 4-х лет данной когорты пациентов с оценкой исходов. *Результаты.* Применение следующих групп препаратов: ИАПФ при сниженной скорости клубочковой фильтрации менее $60 \text{ мл/мин/1,73 кв.м}$; бета-адреноблокаторов при фракции выброса левого желудочка менее 40% (данный эффект более выражен при использовании бисопролола); блокаторов кальциевых каналов (амлодипина) при фракции выброса левого желудочка более 50%; АМКР (спиронолактона) во всех группах – значительно улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН. *Выводы.* Выбор препаратов в рамках стандартного лечения (согласно современным Клиническим Рекомендациям), с учетом сопутствующей патологии, является фактором во многом определяющим дальнейшую выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью после эпизода декомпенсации

20913

Анализ эффективности методов коррекции уровня психосоциального стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторном звене

Пантеева Е. В.

ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 5»

Волкова С. Ю.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Цель. Выяснить влияние применяемых методов коррекции (индивидуального консультирования, школы для больных или применения сопутствующей безрецептурной медикаментозной терапии) на проявления тревоги, депрессии, приверженность к лечению пациентов, состояние сердечно-сосудистой системы у амбулаторных пациентов. *Материалы и методы.* В открытое проспективное исследование включались пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно у врача-кардиолога в ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 5» г. Тюмени. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились: определение N – концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, оценка баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), проведение теста Мориски-Грин для определения приверженности к лечению, теста на выявление психотипа (DS-14), подсчет количества баллов с использованием опросника для определения качества жизни (SF-36). Пациенты были разделены на три группы: 1. Группа пациентов, получавшие медикаментозный препарат безрецептурного до-

ступа- селективный небензодиазепиновый анксиолитик (фабомотизол 10 мг): в эту группу включены пациенты при повышении уровня тревоги более 7 баллов по результатам анкетирования и согласия на назначение препарата; 2. Группа пациентов, после проведения индивидуального консультирования проходившие обучение в школе здоровья больных ССЗ (в эту группу включены пациенты без повышения уровня тревоги, часть пациентов рандомно отобрана с наличием субклинически выраженных тревожных расстройств); 3. Группа пациентов, после проведения индивидуального консультирования наблюдавшиеся амбулаторно, согласно «Рекомендациям по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (под ред. академика РАН Е. И., Чазова, утвержденных МЗ РФ, Москва, 2014). Через 2 месяца по окончании школы или курса приема препарата или периода наблюдения повторно проведено тестирование, оценка NT-proBNP. *Результаты.* Критериям отбора в группы лечения соответствовали: в группе 1 (безрецептурного препарата) – 37 пациентов, в группе 2 (школа здоровья) – 38 пациентов, в группе 3 (наблюдения) – 42 пациента. В группе назначения медикаментозного препарата безрецептурного доступа достоверно снизились показатели тревоги и депрессии, повысились баллы приверженности по тесту Мориски-Грин. Из показателей, определяемых по опроснику качества жизни, только SF (социальное функционирование) имело тенденцию к повышению ($p=0,008$), у остальных показателей повышение было достоверно. На фоне дополнительного медикаментозного лечения достоверно снизился NT-proBNP ($258,0 (58,0-447,0)$ пг/мл в начале лечения против $178,0 (58,9-321,5)$ пг/мл в конце, $p<0,00$). В группе школы здоровья статистически значимых изменений в большей части исследуемых показателей не было. Достоверно повышалась оценка общего состояния здоровья ($51,0 (45,0-57,75)$ баллов в начале исследования, против $52,0 (45,0-60,0)$ баллов в конце исследования, $p=0,027$). Также достоверно повышалось количество баллов по тесту Мориски-Грин ($3,0 (2,0-4,0)$ баллов в начале исследования, против $4,0 (3,0-4,0)$ в конце исследования, $p<0,000$). В группе наблюдения не произошло значимого изменения показателей тревоги и депрессии. Отмечено достоверное повышение баллов по тесту Мориски-Грин ($p=0,008$). Из показателей, определяемых по опроснику качества жизни, достоверно повысились показатели PF_Физическое Функционирование ($p=0,034$), RP_Ролевое Функционирование ($p=0,0307$), GH_Общее Состояние Здоровья ($p=0,011$), RE_эмоциональным Состояние ($p=0,007$). В наблюдаемой группе достоверно снизился NT-proBNP ($124,0 (41,25-172,5)$ пг/мл в начале лечения $115,0 (45,0-165,0)$ фмоль/л в конце, $p=0,01$). *Выводы.* Таким образом наиболее выраженные положительные изменения по всем показателям уровня были выявлены в группе, где дополни-

тельно проведена медикаментозная терапия препаратом безрецептурного доступа.

20918

Влияние эффективной липидснижающей терапии на систолическую функцию у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Голубева А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Галимская В. А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Олейников В. Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Цель: оценить влияние эффективной терапии аторвастатином на глобальные показатели сократимости и гемодинамические индексы левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI).

Методы исследования: в исследование включено 113 больных STEMI в возрасте 52 (44; 58) лет. Пациенты с первых суток и в течение 6 месяцев после индексного события принимали аторвастатин в дозировке 40–80 мг. На 7–9 сутки и через 6 месяцев проводили эхокардиографическое обследование (ЭХО-КГ) на ультразвуковом сканере MyLab 90 (Esaote, Италия) с определением индекса конечного диастолического объема (иКДО, мл/м²), индекса конечного систолического объема (иКСО, мл/м²), фракции выброса (ФВ, %), определяемые методом Simpson biplane. Для оценки глобальной продольной (GLS, %) деформации использовалось программное обеспечение X-Strain™. Оценка эффективности гиполлипидемической терапии основывалась на снижении уровня ЛПНП к 6 месяцу после STEMI до 1,4 ммоль/л и/или на 50% от исходного, при ЛПНП 1,4–3,5 ммоль/л. Критерием патологического ремоделирования ЛЖ считали прирост иКДО ≥20%. **Полученные результаты.** По результатам ЭХОКГ через 6 месяцев наблюдения выделена группа пациентов (n=78) без патологического ремоделирования ЛЖ. Среди этих пациентов в зависимости от эффективности терапии, ретроспективно были выделены группы: 1–35 человек, достигших целевых значений ЛПНП; 2–43 пациента, ЛПНП которых не соответствовал рекомендованному уровню. Исходные показатели в группах сравнения достоверно не отличались. В 1 группе исходно ФВ составила 49,5 (95%ДИ, 47,3–51,7) %, через 6 месяцев – 56,0 (95%ДИ, 53,0–59,0) % (p<0,01); иКДО на 7 сутки – 61,6 (95%ДИ, 57,7–65,6) мл/м², через 6 месяцев – 53,6 (95%ДИ, 48,9–58,2) мл/м² (p<0,05); иКСО исходно – 30,7 (95%ДИ, 28,1–33,4) мл/м², через 6 месяцев – 24,6 (95%ДИ, 21,7–27,5) мл/м² (p<0,01). В группе 1 наблюдалось увеличение GLS с 17,9 (95%ДИ, 16,9–

18,9) % до 18,8 (95%ДИ, 17,7–19,8) % (p<0,01). В 2 группе исходно ФВ составила 51,8 (95%ДИ, 49,2–54,5) %, через 6 месяцев – 52,3 (95%ДИ, 49,8–54,9) % (p>0,05) %; иКДО на 7 сутки – 59,9 (95%ДИ, 54,2–65,7) мл/м², через 6 месяцев – 57,1 (95%ДИ, 52,9–61,4) мл/м² (p>0,05); иКСО исходно – 30,5 (95%ДИ, 26,2–33,9) мл/м², через 6 месяцев – 27,0 (95%ДИ, 23,9–30,1) мл/м² (p>0,05); GLS – 17,8 (95%ДИ, 16,6–19,1) %, повторно – 17,8 (95%ДИ, 16,7–18,9) % (p>0,05). **Выводы.** эффективная липидснижающая терапия в группе пациентов без признаков патологического ремоделирования способствует улучшению показателей систолической функции ЛЖ.

20941

Особенности лекарственной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Мельниченко О. В.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Руина О. В.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Коньшклина Т. М.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Борисов В. И.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Липатов Д. К.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Родин Е. А.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Цель: провести анализ назначений лекарственных препаратов (ЛП) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы медицинские карты 81 стационарного больного, проходивших лечение по поводу COVID-19 во временном инфекционном госпитале в июне-июле 2020 г. Статистическая обработка проводилась при помощи математических методик, находящихся в программном обеспечении электронных таблиц Excel. **Результаты.** Возраст пациентов составил от 22 до 84 лет, средний возраст 52,1±1,7 лет. 39% (31 человек) госпитализированных составили мужчины, 61% (50 человек) – женщины. Пациенты поступали на 2–14 сутки от начала заболевания, в среднем на 7, 6 сутки. У 85% (69 человек) был COVID-19 средне-тяжелого течения, у 15% (12 человек) – тяжелого течения. Пациентов с легким течением COVID-19 не было. Все пациенты при поступлении предъявляли жалобы на повышение температуры тела от 37,2 до 39,9 градусов, в среднем она составила 38,5 градусов. У одного пациента с сопутствующим сахарным диабетом тип 1 в качестве ведущей жалобы имела место гипергликемия до 32 ммоль/л. Жалобы на одышку предъявляли 82% больных, на кашель – 56%, на катаральные явления – 28,6%, на мышечные боли и ломоту в теле – 14,8%, на нарушение обоняния – 18,6%, на

слабость – 65%. По данным компьютерной томографии, КТ 1 имело место у 5 (6,2%) пациентов, КТ 2 у 50 (61,8%), КТ 3 у 18 (22,2%), КТ 4 у 8 (9,8%) пациентов. У пациентов с большим объемом легочного поражения (КТ 3 и 4) достоверно чаще имела место высокая лихорадка ($38,9 \pm 0,5$ градусов) (t-критерий Стьюдента 31,6, $p=0,02$), уровень сатурации составил от 80 до 94%. Сопутствующие заболевания имели место у 93,8% (76) пациентов. Заболевания сердечно-сосудистой системы имели место у 85% (69 человек). 74% (60 человек) имели гипертоническую болезнь, у 32% (26 человек) – ИБС с ХСН, у 26% (21 человек) – сахарный диабет (СД), у 22,2% (18 человек) ожирение различной степени, у 14,8% регистрировались заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ), у 18,5% имели место проявления дисциркуляторной энцефалопатии, анемии различного генеза регистрировались у 7,4% пациентов, у 16% – заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, панкреатит, ГЭРБ, язвенная болезнь желудка). У 3 пациентов (6,1%) имели место сопутствующие онкологические заболевания, у 2 (2,5%) больных зарегистрирована мочекаменная болезнь, у одного больного имела место люмбагия. Только 2 (2,5%) пациентов имели по одному сопутствующему заболеванию, остальные были мультиморбидными. 96,3% пациентов (78 человек) выписаны с улучшением, у 3 (3,7%) наступил летальный исход. При наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) значительно увеличивается количество препаратов, назначаемых одновременно. Так, при отсутствии ССЗ и СД среднее число ЛП, назначенных при госпитализации, – 5,3. При наличии гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с ИБС 51% пациентов получали одновременно 10 ЛП и более, 50% – 5 и более. При наличии ГБ 52,4% пациентов получают 10 препаратов и более. При наличии только ИБС – 50%. При СД 37,5% пациентов получают одновременно 10 препаратов и более. Все госпитализированные пациенты получали 5 препаратов и более. Наиболее часто назначаемые ЛП: гидроксихлорохин – 30%; гидроксихлорохин и азитромицин – 10%, авифавир – 10%, лопинавир/ритонавир – 30%, лопинавир/ритонавир с интерфероном β – 20%; у 98% – низкомолекулярные гепарины (78% эноксапарин, 15% надропарин, 5% дальтепарин). 100% получали амброксол, а 80% – парацетамол, у всех больных назначались антибиотики (цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам, редко левофлоксацин, азитромицин). При ССЗ ЛП назначались в различных комбинациях: бисопролол или метопролол, амиодарон, питавастатин (аторвастатин – 5%), лизиноприл, торасемид, верошпирон, моксонидин, 2% больных получали прасугрел. У 90% – омепразол или фамотидин, 10% – пантопразол. **Выводы.** Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, как правило, являются мультиморбидными. Среди сопутствующих заболеваний лидируют болезни сер-

дечно-сосудистой системы, сахарный диабет и ожирение, что определяло более тяжелое течение заболевания и обширные поражения легких. Именно у этих пациентов максимально высокое количество назначаемых лекарственных средств – более 10.

20955

Применение вазодилатирующих β -адренергических блокаторов у постинфарктных больных с ХСН и сахарным диабетом 2 типа

Щукина Е. В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР

Михайличенко Е. С.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР

Багрий В. А.

Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк, ДНР

Голодников И. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР

Громенков В. Д.

Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк, ДНР

Супрун Е. В.

Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк, ДНР

Березова Е. В.

Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк, ДНР

Введение. Метаболическая безопасность β -адренергических блокаторов (β -АБ) у больных кардиологического профиля с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2) остается предметом дискуссий. **Цель** – оценка безопасности и эффективности применения вазодилатирующих и невазодилатирующих β -АБ у постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и СД2. **Материал и методы исследования.** 67 больных в возрасте $63,6 \pm 11,9$ лет с СД2, перенесших ИМ, разделены на 2 группы: А ($n=36$) и Б ($n=31$). Проявления ХСН (стадии IА-IБ) присутствовали у всех больных. Уровни фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% были у 12 (17,9%) больных, 40–50% – у 37 (55,2%), более 50% – у 18 (26,9%). Давность СД2 – $7,3 \pm 2,3$ года; средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – $8,7 \pm 1,4\%$. Артериальная гипертония (АГ) имела место у 53 (79,1%), ангинальный синдром – у 24 (35,8%), диабетическая нефропатия (ДНП) – у 28 (41,8%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вне обострения – у 19 (28,4%) больных. Больным группы А в дополнение к стандартному лечению назначали один из вазодилатиру-

ющих β-АБ (карведилол/небиволол), группы Б – вазодилатирующий β-АБ (бисопролол). Длительность наблюдения составила 14,2±2,4 месяца. Данные статистически обрабатывали с использованием программы STATISTICA for Windows/version 10/StatSoft, Inc. (2011 г.) и SPSS Statistics 17.0 для Windows. **Результаты.** Лечение, включавшее β-АБ, в обеих группах демонстрировало сравнимые эффекты на уровни АД, ЧСС, ангиоальбуминемия и клинику ХСН. В процессе наблюдения в группе А в сравнении с группой Б отчетливо более значительными были снижение индекса массы тела (на 6,6% и на 1,45%), HbA_{1c} (на 12,1% и на 7,8%) индекса НОМА-IR (на 29,2% и на 18,8%), а также уровней общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов крови и протеинурии, все p<0,05. Благоприятные метаболические эффекты лечения, включавшего вазодилатирующие β-АБ, не зависели от пола больных, их возраста, исходных значений HbA_{1c} и липидных показателей, особенностей перенесенного ИМ, наличия и характера АГ, ХСН и ДНП, выбора конкретного из вазодилатирующих β-АБ (все p>0,05). Побочные эффекты β-АБ отмечены в 16 (23,9%) случаях (7 – в группе А и 9 – в группе Б). Отмены препаратов не потребовалось ни в одном из случаев. **Выводы.** У постинфарктных больных с ХСН и сопутствующим СД 2 лечение, включавшее использование различных представителей β-АБ, имело удовлетворительную переносимость и обеспечивало сравнимые эффекты на клинические проявления ИБС, ХСН и АГ, близкую степень снижения ЧСС. В группе лиц, получавших вазодилатирующие β-АБ, отмечены более выраженные благоприятные эффекты лечения, включая более существенное снижение HbA_{1c}, индекса НОМА-IR, общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и протеинурии. С учетом лучшей метаболической переносимости, вазодилатирующие β-АБ карведилол и небиволол могут быть предпочтительными представителями класса β-АБ для постинфарктных больных с ХСН и сопутствующим СД 2.

20912

Оценка уровня психосоциального стресса, с учетом гендерных различий, и его влияние на приверженность к терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторном звене

Пантеева Е. В.

ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 5»

Волкова С. Ю.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Белокрылова Л. В.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Цель. Оценить уровень хронических психологических факторов стресса, с учетом гендерных различий, и их влияние на приверженность к терапии и состояние сердечно-

сосудистой системы у пациентов, наблюдающихся в первичном амбулаторном звене. **Материалы и методы.** В открытое проспективное исследование включались пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно у врача-кардиолога в ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 5» г. Тюмени. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились: определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, оценка баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), проведение теста Мориски-Грин для определения приверженности к лечению, теста на выявление психотипа (DS-14), подсчет количества баллов с использованием опросника для определения качества жизни (SF-36). **Результаты.** Всего в исследование было включено 44 мужчин и 97 женщин. Средний возраст составил 66,6±9,7 лет в мужской группе, против 69,5±8,3 в женской (p<0,05). При сравнении гендерных подгрупп можно отметить, что для женщин характерны более высокие уровни тревоги (7,0 (5,0–9,0) баллов против 4,0 (2,0–7,0) баллов в мужской, p<0,0001) и депрессии (7,0 (4,0–9,0) против 5,0 (2,75–7,25) баллов, p<0,05) и несколько более частая встречаемость психотипа Д (33% против 27,3% в мужской группе, p=0,064). При этом в женской группе отмечены корреляции шкал уровня тревоги и депрессии с показателями качества жизни, приверженности к терапии. Показатель состояния сердечно-сосудистой системы, оцениваемый по уровню NT-proBNP прямо коррелировал с возрастом (r=0,289, p=0,006), выраженностью тревоги (r=0,336, p=0,001) и депрессии (r=0,314, p=0,002). Для мужской подгруппы уровни тревоги и депрессии не оказывали значимого влияния на показатели качества жизни, приверженности и NT-proBNP. При этом, в мужской группе отмечена отрицательная взаимосвязь между состоянием сердечно-сосудистой системы (оцениваемым по уровню NT-proBNP) и ролевым функционированием, а также эмоциональным состоянием. **Вывод.** Более неблагоприятное состояние сердечно-сосудистой системы, оцениваемое объективно по уровню NT-proBNP, у мужчин снижает ролевое функционирование и эмоциональное состояние, у женщин – повышает уровень тревоги и депрессии. Различное отношение в гендерных группах к психосоматическому состоянию, влияющие на приверженность к терапии, позволяет индивидуализировать подходы к терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

20926

Анализ приверженности к терапии больных хронической сердечной недостаточностью на поликлиническом этапе

Леушина Е. А.

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России

Цель. Проблема приверженности к лечению остается одной из актуальных для современной медицины. Ана-

лиз факторов снижения приверженности пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) к фармакотерапии, приводящих к ухудшению заболевания и повторным госпитализациям, являются результатом их недостаточной подготовленности в особенностях клинических проявлений заболевания и правильного применения лекарственных средств, что затрудняет амбулаторный этап лечения в клинической практике. Поэтому особо важное значение для улучшения исходов ХСН имеет ранний период после выписки пациентов. Мероприятия, направленные на повышение приверженности пациентов к лечению, сопряжены с более благоприятным течением ХСН и снижением частоты госпитализаций, а также смертности в короткой и долгосрочной перспективе. Целью настоящего исследования явился анализ приверженности к терапии больных ХСН на поликлиническом этапе. **Материалы и методы.** Было обследовано 30 человек, пациенты ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Киров». Средний возраст обследуемых составил $72 \pm 2,5$ года, страдающих ХСН. Диагноз ХСН был установлен ранее, согласно Клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2016 г. Всем пациентам, для анализа приверженности к приему лекарственных препаратов, проводился тест Мориски–Грина, валидированный в 1985 г. и опубликованный авторами в 1986 г. Тест включает в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4). **Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что больные пропускают прием препаратов, если чувствуют себя хорошо в 93,3% случаев, если чувствуют себя плохо в 26,6% случаев, невнимательно к часам приема лекарственных средств относятся 70% пациентов, если чувствуют себя плохо после приема препаратов, то пропускают следующий прием в 96,6% случаев. **Выводы.** Таким образом, установлено, что большая часть пациентов отказываются от приема препаратов, если чувствуют себя хорошо и если чувствуют себя плохо, после приема лекарственного средства. Больные невнимательны к часам приема лекарственных препаратов. Исходя из этого можно сделать вывод, что опрошенные пациенты с ХСН, являются недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных к лечению. Тест Мориски–Грина необходимо применять при стандартном обследовании пациентов с различными хроническими заболеваниями для выявления потенциально не приверженных лечению больных, требующих большего врачебного внимания. Для любого пациента так же чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности. Необходимо проводить беседы с пациентами насчет особенностей течения заболевания и возможностей правильного применения лекарственных средств.

20956

Повторная госпитализация пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: анализ факторов, определяющих приверженность к лечению

Кардашевская Л. И.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР

Ватутин Н. Т.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР

Косенко М. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР

Актуальность: по разным подсчетам хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в настоящее время болеют от 15 до 23 млн человек. Отмечается неуклонный рост таких больных во всех странах независимо от политической и экономической ситуации. Соблюдение клинических рекомендаций при наблюдении пациентов с ХСН крайне важно, так же, как и адекватный контроль выполняемого пациентом режима, которые прямым образом влияют на течение и исход заболевания. **Цель:** определить наиболее значимые причины повторной госпитализации пациентов с декомпенсацией ХСН с учетом роли факторов, определяющих приверженность к лечению. **Материалы и методы.** Обследованы 40 пациентов кардиологического отделения с декомпенсированной ХСН: 18 женщин (45%), 22 мужчины (55%) в возрасте от 38 до 86 лет. Проанализированы данные физикальных и лабораторных исследований, эхокардиографии (ЭхоКГ) с учетом фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Произведен расчет индекса массы тела (ИМТ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Cockcroft–Gault. Изучены вопросы догоспитального ведения пациентов. Для оценки приверженности к лечению проведено анкетирование с использованием тест-системы Мориски–Грина. **Результаты.** Наиболее встречаемая возрастная подгруппа пациентов – 60–80 лет с преобладанием мужчин. Сопутствующие коморбидные заболевания: АГ – 92,5%, ИБС – 95%, фибрилляция предсердий и аритмии – 35%, инсульт в анамнезе – 7,5%, сахарный диабет – 35%. Значимые факторы риска: снижение/отсутствие физической нагрузки – в 75% случаев, нарушение функции почек ($СКФ \leq 80$ мл/мин/1,73 м²) – в 72,5%, избыточная масса тела – в 62,5%, ЧСС свыше 75 ударов в минуту – в 65%. По данным ЭхоКГ: ФВ $\leq 50\%$ выявлена у 23 (57,5%) пациентов, ФВ $\geq 50\%$ – у 17 (42,5%). Медикаментозная терапия была назначена 92,5% обследуемым (n=37). ИАПФ/АРА2 назначены лишь в 55% случаев, бета-блокаторы (ББ) и статины – в 27,5%, доля диуретиков, антагонистов минералкортикоидов (АМКР) незначительна. Наибольший удельный вес среди всех причин заняло отсут-

ствие регулярного врачебного контроля – в 47,5% случаев. На втором месте (в 22,5% случаев) – причина «забыл» принять лекарство. На третьем – социальный фактор (финансовые трудности). На долю таких причин, как побочные эффекты и самостоятельный отказ пациентов принимать препараты, приходится наименьший процент – 10% и 2,5% соответственно. **Выводы.** Полученные нами результаты отражают картину приверженности к лечению пациентов с ХСН, а также факторы, влияющие на повторную госпитализацию больных с декомпенсацией ХСН. Основными по тесту Мориски–Грина являются факторы, связанные с врачом и организацией медицинской помощи: отсутствие регулярного наблюдения; игнорирование немедикаментозных мероприятий по снижению веса, физическим нагрузкам; неадекватная медикаментозная терапия основного и коморбидного заболевания. Учет этих данных позволит улучшить диспансерное наблюдение и качество жизни больных с ХСН, избежать дополнительной нагрузки на стационары.

20882

Факторы риска возникновения острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств

Ватутин Н. Т.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР

Шевелев А. Н.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР

Павликова А. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Донецк, ДНР

Цель исследования: выявить факторы риска, влияющие на частоту развития острой сердечной недостаточности (ОСН) у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 222 пациентов (174 мужчин и 48 женщин, средний возраст 64,5 (58; 69) лет), находившихся на стационарном лечении в отделении кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака за период с января 2015 по декабрь 2018 года. Критерием включения в исследование являлось проведение кардиохирургического вмешательства на открытом сердце с применением аппарата искусственного кровообращения. Первичной конечной точкой исследования явилось развитие синдрома малого сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде, который диагностировали при наличии как минимум 2-х из следующих критериев: 1) снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.; 2) наличие явлений гипоперфузии; 3) наличие явлений застоя. В качестве потенциальных факторов риска

анализировали демографические показатели, наличие хронической сердечной недостаточности и сопутствующей патологии, исходное артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), наличие блокады одной из ножек пучка Гиса, интраоперационной гипонатриемии и принимаемую медикаментозную терапию в предоперационном периоде. **Результаты.** ОСН в раннем послеоперационном периоде была зарегистрирована у 44 пациентов (19,8%, 95% доверительный интервал (ДИ) 14,9%–25,3%), у остальных 178 (80,2% ДИ 74,7%–85,1%) данное осложнение не развивалось. Пациенты с ОСН достоверно чаще имели исходно сниженную (<40%) ФВ ЛЖ (18,2% против 1,1%, $p < 0,001$) и интраоперационную гипонатриемию (95,5% против 77,5%, $p = 0,012$) по сравнению с пациентами без данного осложнения. Медиана ФВ ЛЖ (54,5 (42; 58) % против 58 (55; 61) %, $p = 0,002$) и величины систолического АД (125 (110; 140) мм рт. ст. против 140 (130; 150) мм рт. ст., $p = 0,003$) при поступлении были ниже в группе ОСН. Статистически значимых различий по полу и возрасту, ЧСС, уровню СКФ, распространенности блокады ножек пучка Гиса, принимаемой терапии, выраженности клинических симптомов ХСН и сопутствующей патологии между группами не было ($p > 0,05$). По данным регрессионного анализа достоверными факторами риска развития ОСН являлись исходно сниженная ФВ ЛЖ (отношение шансов (ОШ) 19,5, 95% ДИ 3,9–95,9), систолическое АД <100 мм рт. ст. при госпитализации (ОШ 8,4, 95% ДИ 2,9–24,7) и интраоперационная гипонатриемия (ОШ 6,08, 95% ДИ 1,41–26,25). **Выводы.** У больных, подлежащих кардиохирургическому вмешательству на открытом сердце, исходная систолическая дисфункция ЛЖ, гипотония и интраоперационная гипонатриемия ассоциируются с возрастанием риска развития ОСН в раннем послеоперационном периоде.

20883

Роль системной воспалительной реакции как предиктора развития сердечной недостаточности в течение 36 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Скородумова Е. Г.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Костенко В. А.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Скородумова Е. А.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Сиверина А. В.

ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»

Цель. Оценить вероятный вклад системной воспалительной реакции при развитии инфаркта миокарда с подъемом

сегмента ST (STEMI) в развитие декомпенсированной сердечной недостаточности (ОДСН). *Материалы и методы.* Обследованы 70 пациентов с STEMI, у которых были оценены маркеры системной воспалительной реакции в виде лейкоцитоза, прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ). В исследовании приняло участие 44 мужчины и 26 женщин. В течение трехлетнего периода развилась у 20 (28,5%) человек во варианте ХСН de novo. Результаты статистически обработаны. *Результаты.* Госпитальная летальность 5,7%, трехгодичная – 11,6%. При проведении ROC-анализа выявлено, что площадь под ROC-кривой для прокальцитонина при поступлении составила 0,867, а для СРБ – 0,754. Однако, при применении данного метода максимальную чувствительность и специфичность имеют прокальцитонин при поступлении выше 0,65 нг/мл, и СРБ на том же этапе – выше 24,2 мг/л. При этом, уровень лейкоцитов на данной выборке не обладал диагностической ценностью. При анализе медиан выявлено, что в подгруппе лиц, у которых в отдаленном периоде развилась ОДСН медиана и квартили для прокальцитонина составили 0,81 [0,65; 1,5], а для тех лиц, у которых в отдаленном периоде не развилась ОДСН – 0,39 [0,28; 0,59], $p=0,03$. То же самое справедливо и относительно СРБ (для лиц с развившимся ОДСН – 14,5 [4,4; 25] против лиц без ОДСН в отдаленном периоде 6,4 [2,45; 9,9], $p=0,04$). При проведении однофакторного анализа выявлено, что шанс найти содержание прокальцитонина выше 0,65 нг/мл в выборке с ОДСН составил 1, против 0,233 в группе без ОДСН. Отношение шансов – 4,286 [1,440; 12,753]. Для СРБ – шанс в когорте с ОДСН составил 0,842, против 0,250 в выборке без ОДСН. Отношение шансов 3,368 [1,164; 9,744]. *Выводы.* Пороговый уровень позволяющий предсказать развитие ОДСН на протяжении трехлетнего периода для прокальцитонина составляет 0,65 нг/мл. Шанс развития ОДСН в этой категории в 3,4 раза выше по сравнению с лицами без ОДСН. Пороговый уровень позволяющий предсказать развитие ОДСН на протяжении трехлетнего периода для СРБ – 24,2 мг/л, шанс развития ОДСН в этой категории выше в 4,286 раза. Природа и прогностическая ценность прокальцитонина нуждаются в уточнении.

20885

Индекс глобальной функции левого желудочка: прогнозирование неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек в возрасте 60 лет и старше

Лунев В. И.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

Ларина В. Н.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России

Цель. Индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) – новый показатель, объединяющий функциональные и структурные характеристики левого желудочка. В настоящее время в связи с разработкой новых и более надежных методов визуализации большее внимание уделяется ранней диагностике ремоделирования сердца, что особенно актуально в амбулаторных условиях. Ремоделирование и производительность ЛЖ лучше всего описываются комбинацией структурных и функциональных параметров, а объединение ударного объема, объема ЛЖ и массы ЛЖ в одном индексе улучшает прогностический потенциал в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования последующих неблагоприятных ССС, особенно на субклинических стадиях заболеваний. Значимым изменениям ФВ ЛЖ предшествуют значительные компенсаторные изменения в массе и объемах ЛЖ. Но ФВ ЛЖ не чувствительна к изменениям массы ЛЖ, в то время как ИГФ ЛЖ учитывает данный параметр. *Цель:* оценка прогностической значимости ИГФ ЛЖ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП), наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях. *Методы исследования.* В исследование были включены 90 пациентов (51% мужчины, 49% женщины) в возрасте 74 (67; 77) лет с ХСН II–IV ФК и хронической болезнью почек. ИГФ ЛЖ (в %) рассчитывался как ударный объем ЛЖ/глобальный объем ЛЖ $\times 100$, где глобальный объем ЛЖ был суммой среднего объема полости ЛЖ ((конечный диастолический объем ЛЖ + конечный систолический объем ЛЖ)/2) и объема миокарда (масса миокарда ЛЖ/плотность ЛЖ). Длительность периода наблюдения составила 36 (12,5; 44) месяцев. В качестве конечного события рассматривали госпитализации по причине декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и летальный исход. *Результаты.* Величина ИГФ ЛЖ в целом составила 19,1 (16,2; 21,7) %. При увеличении ФК наблюдалась тенденция к снижению ИГФ ЛЖ: при II ФК ИГФ ЛЖ – 21,4 (19,2; 22,7) %, при III ФК – 18,1 (16,1; 21,1) %, при IV ФК – 13,6 (12,4; 14,2) %. За период наблюдения по причине декомпенсации ССЗ был госпитализирован 71 пациент ($n=90$; 79%). Значение ИГФ ЛЖ у пациентов без госпитализаций составило 21,4% ($n=19$; 19,2; 22,3), госпитализированных – 18,2% ($n=71$; 15,9; 21,3). Оптимальное значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации ССЗ у пациентов 60 лет и старше с ХСН и ХБП составило 20,3% и ниже по данным анализа ROC-кривой (площадь под кривой $0,706 \pm 0,057$, 95% ДИ 0,59–0,82, $p=0,006$). При этой величине чувствительность ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза составила 63,4%, а специфичность – 63,2%. Отмечена большая частота го-

спитализаций по причине декомпенсации ССЗ у больных при ИГФ ЛЖ 20,3% и менее (среди пациентов, имевших ИГФ ЛЖ $\leq 20,3\%$ госпитализировано 45 из 52 (86,5%), более 20,3% – 26 из 38 (68,4%)) (ОШ 2,97, 95% ДИ 1,04–8,48, $p < 0,05$). Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов 60 лет и старше с ХСН и ХБП составило 19,2% и ниже по данным анализа Рос кривой (площадь под кривой $0,678 \pm 0,062$, 95% ДИ 0,56–0,80, $p = 0,008$). При этой величине чувствительность ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза составила 63,3%, а специфичность – 62,7%. **Выводы.** По мере увеличения ФК ХСН наблюдалась тенденция к снижению ИГФ ЛЖ. Более низкие значения ИГФ ЛЖ связаны с большей вероятностью госпитализации по причине декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания. Оптимальное значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания у пациентов 60 лет и старше с ХСН и ХБП составило $\leq 20,3\%$, для предсказания летального исхода – $\leq 19,2\%$.

20891

Особенности внутригоспитального течения инфаркта миокарда у больных с предсуществующей фибрилляцией предсердий. Острая и хроническая сердечная недостаточность в данной группе пациентов

Соловьева М. В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
Болагуева С. А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель: оценить особенности течения и внутригоспитальный прогноз у пациентов с ИМ и предсуществующей ФП по сравнению с пациентами с ИМ и без ФП, а также развитие ОСН и ХСН в данных группах больных внутригоспитально и в отдаленном периоде. **Методы:** проведен анализ историй болезни пациентов с ИМ, госпитализированных в кардиологическое отделение СЗГМУ им. И. И. Мечникова в 2013–18 гг. Из общего числа больных с ИМ выделена основная группа исследования – пациенты с сочетанием ИМ и предсуществующей ФП (100 человек). Методом «парного подбора» создана контрольная группа – больные с ИМ без ФП (1 тип ИМ, соответствие по полу, возрасту, дате поступления). Соотношение контрольная группа/основная группа 2 к 1. Из исследования исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, влияющей на прогноз. Статистическая обработка данных проводилась в программе SAS. **Результаты:** всего было госпитализировано 1660 пациентов с ИМ. Среди них ФП имела место в 18,6% (95% ДИ=16,8% – 20,6%). Предсуществующая ФП встречалась

чаще – в 59,2% случаев, чем впервые возникшая. Из общего числа больных с ИМ были выделены 2 группы исследования – основная (пациенты с ИМ 1 типа и предсуществующей ФП) и контрольная (ИМ 1 типа без ФП), скорректированные по полу (58% женщин в обеих группах), возрасту (средний возраст 75,5 (8,7) в основной группе против 75,2 (8,5) в контрольной, $p = 0,775$). Среди пациентов с ИМ и ФП (основная группа) чаще, чем в контрольной группе, встречался СД (45% против 31,5%, $p = 0,030$), перенесенные ранее ИМ (40% против 25,5%, $p = 0,012$) и ОНМК (21% против 11,5%, $p = 0,037$). Пациенты с ИМ и ФП имели более низкий уровень СКФ (56,8 (19,4) против 61,7 (17,9) мл/мин/1,73 м², $p = 0,031$), ЛПНП (2,8 (0,9) против 3,3 (1,0) ммоль/л, $p = 0,0002$). У пациентов с ИМ и ФП была ниже ФВ (М (SD)/ Ме (IQR), %) (55,2 (10,5)/55,0 (17,6) против 59,8 (10,0)/62,0 (14,0) у больных без ФП, $p = 0,0005$), чаще встречалась митральная регургитация более 2 степени (53,9% против 30,3%, $p = 0,0002$). Однако, достоверных различий в частоте развития ОСН (Killip 3–4) в группах не было (20% против 13%, $p = 0,127$). Пациенты в основной и контрольной группах не имели различий по количеству пораженных коронарных бассейнов ($p = 0,7327$), уровню их поражения ($p = 0,1956$). Достоверных различий в частоте выполнения реваскуляризации инфаркт-связанной артерии в ходе госпитализации в группах не было ($p = 0,0686$). Пациенты с ИМ и ФП имели худший внутригоспитальный прогноз. Среди них чаще, чем у пациентов с ИМ и без ФП, встречалась ТЭЛА (9% против 1%, $p = 0,0011$), малые кровотечения (21% против 9,5%, $p = 0,0057$), комбинированная конечная точка (ОНМК + ТЭЛА + смертность) (19% против 10,5%, $p = 0,0415$). При выписке пациенты с ФП имели более высокий ф.к. ХСН: III ФК (NYHA) был у 21,8% с ФП против 5,5% у пациентов без ФП, $p = 0,0001$. Тогда как, II ФК чаще встречался у пациентов без ФП (68,9% в основной группе против 80,2% в контрольной, $p = 0,046$). По остальным конечным точкам (рецидив ИМ, ОНМК, большие кровотечения, смертность) в ходе госпитализации достоверных различий получено не было. Внутригоспитальная смертность составила 13% в основной группе против 9,5% в контрольной ($p = 0,4276$). За время наблюдения 7,2 лет (медиана 2,4 года), согласно модели пропорционального риска Кокса, декомпенсация ХСН развивалась в основной группе более, чем в 2 раза чаще, чем в контрольной (ОШ 2,47 (95% ДИ=1,2–5,08)). Частота повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с ФП также была достоверно выше (4,8% против 1,9%, $p = 0,0428$). **Выводы:** таким образом, пациенты с ИМ и предсуществующей ФП имеют худший внутригоспитальный прогноз, чем пациенты без ФП, и составляют группу высокого риска. У них в ходе госпитализации чаще развивается ТЭЛА, малые кровотечения. Они

имеют более высокий ф.к. ХСН при выписке, а в отдаленном периоде более частые госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

20915

Клиническое течение постинфарктного периода у пациентов с сохраненной фракцией выброса и нарушением диастолической функции

Голубева А.В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Галимская В.А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Душина Е.В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Барменкова Ю.А.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Олейников В.Э.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Цель исследования: изучить динамику концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и качество жизни у больных с сохраненной фракцией выброса (ФВ), перенесших STEMI, в зависимости от наличия диастолической дисфункции. **Материал и методы:** в исследование включено 58 пациентов (50,3±9,5 лет) с сохраненной ФВ после перенесенного STEMI. Критериями включения являлись типичные симптомы и клинические признаки ХСН, ФВ≥50%. Больные в полном объеме получали лечение по поводу STEMI. Всем включенным лицам через 6 месяцев наблюдения, выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате MyLab («Esaote», Италия) по стандартной методике с определением фракции выброса (ФВ) методом Simpson biplane. Для изучения диастолической функции рассчитывали параметры: отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), время замедления раннего трансмитрального кровотока (dtE), среднее значение скорости раннего диастолического наполнения (e', m/s) перегородки и боковой стенки; отношение Е/е'. Через 6 месяцев пациентам определяли в крови концентрацию BNP, самочувствие пациентов оценивали по данным аналогово – визуальной шкалы (ВАШ), заполняли опросник Seattle Angina Questionnaire (SAQ). **Результаты:** через 6 месяцев все пациенты были поделены на группы: имели признаки диастолической дисфункции «ДД» – 17 человек; пациенты без изменения диастолической функции «БДД» – 41 человек. В группе «ДД» к 24-й неделе концентрация BNP уменьшилась на 41% (p=0,02), в группе «БДД» данный показатель снизился на 60% (p=0,04) в сравнении с исходными

показателями. В группе «ДД» результаты ВАШ возросли с 70 (61; 83) до 80 (79; 90) баллов (p=0,004), а в группе «БДД» с 70 (60; 85) до 87 (80; 98) баллов (p=0,005). Анализ результатов SAQ показал, что в группе «БДД» пациенты отмечали уменьшение частоты и стабилизацию приступов стенокардии (p=0,04). Рост удовлетворенностью лечением наблюдался в обеих группах (p<0,05). **Выводы:** нарушение диастолической функции ЛЖ у больных с сохраненной ФВ, после перенесенного STEMI, ассоциируется с более тяжелым течением постинфарктного периода.

20925

Анализ факторов, влияющих на клиническую результативность профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Белокрылова Л.В.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России
Волкова С.Ю.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России
Пушников А.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России
Исакова Д.Н.

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Цель исследования: Оценить значимость факторов, влияющих на клиническую результативность профилактики ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы.** Анализ историй болезни 72 больных (47 женщин, 25 мужчин), перенесших ИИ на фоне ФП и проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении ОКБ №2 г. Тюмени в 2016г. Анализ клинической эффективности профилактики ИИ у лиц с ФП проводился с учетом факторов риска тромбоэмболических осложнений с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc, факторов риска кровотечений по шкале HAS-BLED и оценки антитромботической терапии на догоспитальном этапе. **Результаты исследования.** Средний возраст больных с ИИ на фоне ФП составил 74,3±11,2 лет, у женщин он был достоверно (p=0,003) выше, чем у мужчин. Наиболее часто встречающимися факторами риска были: артериальная гипертония (100%), сердечная недостаточность (98,6%), сосудистые заболевания (90,3%). Среднее значение индекса CHA₂DS₂-VASc 6,14±1,19 баллов; у мужчин индекс был достоверно (p<0,001) ниже, чем у женщин. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED составлял 3,2±0,7 баллов и не имел достоверных отличий в группах мужчин и женщин; у 58 (76%) пациентов был повышенный риск кровотечений (индекс HAS-BLED>3). При проведении корреляционного анализа была установлена положительная зависимость между риском тромбоэмболических осложнений (индекс CHA₂DS₂-VASc) и риском кровотечений (индекс HAS-BLED) +r=0,431 (p=0,0001). В 77% случаев инсульты относились к катего-

рии тяжелых. Наиболее частыми проявлениями ИИ на фоне ФП были гемипарез, сенсорно-моторная афазия, дизартрия. При оценке лечения на догоспитальном этапе, оказалось, что 40,5% больных получали антиагреганты, варфарин принимали 14% больных, дабигатрана этексилат – 5,5% больных с ИИ на фоне ФП. В 39% случаев пациенты не использовали для снижения риска тромбообразования ни антикоагулянтов, ни антиагрегантов. **Выводы.** В нашем исследовании наиболее часто встречающимися факторами риска ИИ и тромбоэмболических осложнений были: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и атеросклеротическое поражение сосудов. В 77% случаев ИИ у больных с ФП сопровождались развитием тяжелого неврологического дефицита. Все пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП имели высокий и очень высокий риск развития инсульта и системных тромбоэмболий; у 76% больных был высокий риск кровотечений. Антикоагулянты получали 20,5% больных, антиагреганты – 40,5%, а у 39% больных не проводилась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия.

20927

Вариант алгоритма прогнозирования развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет

Сотников А. В.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Меньшикова А. Н.

ФГКУ «416 ВГ» Минобороны России, Санкт-Петербург

Гордиенко А. В.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Епифанов С. Ю.

ФГБУ «Клиническая больница», Санкт-Петербург

Носович Д. В.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Цель. Разработка модели прогнозирования риска развития легочной гипертензии (ЛГ) в подостром периоде инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин моложе 60 лет в виде диагностического алгоритма. **Материалы и методы.** Изучены результаты стационарного лечения 666 мужчин 32–60 лет с верифицированным ИМ I типа (по IV универсальному определению ИМ, 2018) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам в первые 48 часов (1) и в конце третьей недели заболевания (2) выполнялся стандартный клинико-диагностический алгоритм. Уровень среднего давления в легочной артерии (СДЛА) определяли при эхокардиографии (ЭхоКГ) по А. Kitabatake. Пациентов разделили на две груп-

пы: исследуемую – 100 мужчин (51,1±6,9 лет) с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ (СДЛА1 в пределах нормы, СДЛА2 ≥ 25 мм рт.ст.), и контрольную – 566 мужчин (51,4±6,1 лет, p=0,98) с нормальным уровнем СДЛА1 и СДЛА2 или нормализацией его в конце третьей недели заболевания. На первом этапе при помощи многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) из сформированной аналитической базы данных, отобраны факторы, оказывающие влияние на развитие ЛГ в подостром периоде ИМ. На втором этапе выполнялось математическое моделирование риска развития ЛГ методом деревьев классификации. Прогнозное качество деревьев-решений оценивалось при помощи ROC-анализа. Достоверный уровень значимости (p) принят при значениях менее 0,05. **Результаты.** На первом этапе отобраны факторы первой точки измерения, оказывающие наибольшее влияние на формирование ЛГ в подостром периоде ИМ, затем на основе наиболее значимых из них – синусовой тахикардии, наличия хронической болезни почек (ХБП) 2–3 стадии (СКФ по СКД-ЕРІ 59–30 мл/мин/1,73 м²) и уровня лейкоцитов – методом деревьев классификации построена модель прогнозирования развития ЛГ. С помощью дерева-решений выделено четыре класса риска. Самый высокий уровень риска (100%) – у пациентов без синусовой тахикардии, с сохраненной функцией почек (СКФ по СКД-ЕРІ 60 мл/мин/1,73 м² и более) и уровнем лейкоцитов $\geq 15,1 \times 10^9/\text{л}$ – в данную группу вошли три пациента. У обследуемых без синусовой тахикардии и с наличием ХБП 2–3 стадии (37 пациентов) риск развития ЛГ, согласно представленной модели, составил 16,2%, а при отсутствии ХБП и синусовой тахикардии, а также уровне лейкоцитов $< 15,1 \times 10^9/\text{л}$ – 12,5% (16 пациентов). Наименьший риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ (3,9%) – у пациентов с синусовой тахикардией (77 обследуемых). Значение AuROC (0,74) свидетельствует об относительно невысоком прогнозом качестве полученной модели, однако, она обладает достаточно высокими чувствительностью (76,9%) и специфичностью (70,7%). **Выводы.** Применение построенной модели предполагает выделение пациентов группы повышенного риска развития ЛГ в подостром периоде ИМ – с расчетным риском 12,5% и выше – с целью последующего наблюдения и проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий. Данная модель может использоваться в современной клинической практике в качестве вспомогательного метода диагностики.

20934

Маркеры развития ранней постинфарктной стенокардии и рецидивов инфаркта миокарда у мужчин в возрасте до 60 лет

Сотников А. В.

Военно-медицинская академия

имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Епифанов С. Ю.

ФГБУ «Клиническая больница»,
Санкт-Петербург

Гордиенко А. В.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Носович Д. В.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Балтабаева А. М.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Цель. Определить наиболее значимые ранние признаки возникновения ранней постинфарктной стенокардии и рецидивов инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин моложе 60 лет для улучшения профилактики. **Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 666 мужчин 20–60 лет с верифицированным ИМ (тип I по IV универсальному определению этого заболевания) и скоростью клубочковой фильтрации 30 и более мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕР1, 2009, модификация 2011). В исследуемую группу включены 110 пациентов (средний возраст 50,7±5,3 года) с эпизодами рецидивирующей ишемии (ЭРИ) (рецидивирующий ИМ и/или ранняя постинфарктная стенокардия). Контрольную группу составили 555 пациентов (51,4±6,3 года; p>0,05) с ИМ без этих осложнений. Состояние коронарного кровотока после процедуры реваскуляризации оценивали по шкалам Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) и Myocardial Blush Grade (MBG). Изучение липидного обмена в первые 48 часов ИМ проводили по уровням общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой (ЛВП), низкой (ЛНП) плотности, их соотношению (ЛНП/ЛВП) и коэффициенту атерогенности (КА= (ОХ-ЛВП)/ЛВП). Гиподинамию выявляли по результатам заполнения опросника IPAQ пациентом и/или его родственниками. Выполнено однофакторное прогнозирование (MANOVA) целевого показателя «ЭРИ». Статистическую значимость влияния факторов на эту переменную оценивали с помощью критерия Хи² Пирсона. Определяли абсолютный (АР) и относительный (ОР) риски развития ЭРИ. Уровень значимости принят при вероятности ошибки менее 0,05. **Результаты.** По результатам прогнозирования для 34 факторов получена статистическая значимость влияния на риск возникновения ЭРИ с диапазоном уровней рисков от 10,6% до 100,0%. Преобладающими статистически значимыми факторами с повышением уровней рисков развития ЭРИ от 58,6% до 100,0% оказались наличие прокрашивания миокарда I степени и выше (MBG) (АР 100,0%; ОР 9,25 (4,81; 17,8); p<0,006), II степени и выше (TIMI) (АР 66,7%; ОР 6,86 (2,36; 19,9); p=0,003) и тромбоэмболии среди осложнений ИМ (АР 58,6%; ОР 4,01 (2,80; 5,74); p<0,0001). Закрывали список статистически значимых факторов риска

развития ЭРИ: ЛВП менее 0,9 (ммоль/л) (АР 10,6%; ОР 2,95 (1,12; 7,8); p=0,02), ЛНП/ЛВП 6,4 и более (АР 14,5%; ОР 2,51 (1,11; 5,7); p<0,03) и КА 6,7 и более (АР 15,6%; ОР 3,08 (1,37; 6,93); p=0,005), которые повышали уровень риска от 10,6% до 15,6%. Наиболее значимыми оказались наличие тромбоэмболии (АР 58,6%; ОР 4,01 (2,80; 5,74); p<0,0001), масса тела 104,0 кг и более (АР 35,1%; ОР 2,54 (1,69; 3,82); p<0,0001), гиподинамия (АР 19,2%; ОР 4,49 (1,87; 10,77); p<0,0001), уровень хлоридов в первые часы ИМ 104,0 ммоль/л и более (АР 28,4%; ОР 3,05 (1,68; 5,52); p=0,0001); креатинина – 100,0 мкмоль/л и более (АР 22,8%; ОР 2,06 (1,37; 3,10); p=0,0005), ОХ/ЛВП – 8 и более (АР 19,6%; ОР 3,79 (1,72; 8,35); p=0,0006), уровень лейкоцитов – 13,1×10⁹/л и более (АР 31,6%; ОР 5,53 (1,73; 17,61); p=0,002), период года (зима, весна и осень) (АР 19,3%; ОР 2,13 (1,29; 3,52); p=0,002), наличие регургитации на митральном клапане (АР 19,2%; ОР 4,49 (1,87; 10,77); p<0,0001), установка стента с лекарственным покрытием (DES) (АР 22,2%; ОР 3,48 (0,95; 12,81); p=0,045), среднее давление в легочной артерии (А. Kitabatake) 21,6 мм рт. ст. и более (АР 16,1%; ОР 2,14 (1,14; 4,02); p=0,01), максимальная окклюзия, по данным коронарографии (АР 25,0%; ОР 2,25 (1,01; 5,01); p=0,04), конечный диастолический размер правого желудочка 30 мм и более (АР 32,1%; ОР 2,27 (1,1; 4,69); p=0,03), соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Ve/Va) менее 0,8 (АР 19,7%; ОР 2,02 (1,16; 3,49); p=0,01) и курение в анамнезе (АР 18,5%; ОР 1,62 (1,04; 2,53); p=0,03). **Выводы.** Ключевыми статистически значимыми факторами риска развития ЭРИ являются наличие тромбоэмболии, масса тела 104,0 кг и более и наличие гиподинамии с уровнями АР развития ЭРИ более 19,2%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития этих осложнений ИМ более чем в три раза. Сочетания перечисленных факторов перспективны для использования в прогностическом моделировании, с целью раннего выделения среди больных ИМ группы высокого риска развития ЭРИ для проведения своевременного превентивного лечения.

20935

Прогнозирование развития осложненного разрывом инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет

Сотников А. В.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Измуханов А. С.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Сахин В. Т.

ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России,
Санкт-Петербург

Гордиенко А. В.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Носович Д. В.

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Цель. Изучить влияние различных факторов на риск развития осложненного разрывом (РМ) инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин моложе 60 лет для прогностического моделирования этого осложнения и своевременной его профилактики. **Материалы и методы.** Исследованы результаты лечения 565 мужчин в возрасте 20–60 лет с верифицированным ИМ I типа (по IV универсальному определению этого заболевания, 2018) и скоростью клубочковой фильтрации СКД-EP1 30 и более мл/мин/1,73 м². Разрывы миокарда верифицировали при аутопсии. В исследуемую группу включили семь пациентов (средний возраст 52,4±6,0 лет) с ИМ, осложненным РМ. Контрольную группу составили 558 пациентов с ИМ без РМ (средний возраст 50,8±6,2 года; p=0,6). Наблюдение за пациентами проводили в течение 56 недель. Для математического описания риска развития ЛГ в завершении третьей недели ИМ на первом этапе с помощью бинарной логистической регрессии из аналитической базы выбирали показатели, имеющие достоверные связи с риском развития РМ. После выделяли наиболее чувствительные из них по отношению РМ. На втором этапе применяли пошаговую логистическую регрессию. Оценку качества полученных моделей выполняли с помощью ROC-анализа. **Результаты.** В окончательном варианте уравнение риска развития РМ (p) имеет следующий вид: $p = 1 / (1 + e^{-z})$, где $e = 2,72$; а Z – вспомогательная функция ($\chi^2 = 43,5$; $p < 0,0001$), которая описывается формулой: $Z = -19,2 + (15,66 \times \text{ГПЖ}) + (9,49 \times \text{ТЭ}) + (1,88 \times (\text{АКШ в анамнезе})) + (0,82 \times \text{ОСН по Т. Killip}) + (2,04 \times \text{Асистолия}) + (5,88 \times \text{Полная АВ блокада}) + (38,52 \times \text{Отек Легких})$, где: ГПЖ – признаки увеличения правого желудочка по электрокардиограмме (ЭКГ) (1 – нет; 2 – имеется); ТЭ1 – наличие тромбоемболий (1 – нет; 2 – имеется); АКШ – операции коронарного шунтирования в анамнезе (1 – нет; 2 – имеется); ОСН по Т. Killip – класс тяжести острой сердечной недостаточности по Т. Killip; Асистолия – наличие асистолии более трех секунд по ЭКГ (1 – нет; 2 – имеется); Полная АВ блокада – наличие полной атриовентрикулярной блокады по ЭКГ (1 – нет; 2 – имеется); Отек Легких – наличие отека легких среди осложнений ИМ (1 – нет; 2 – имеется). Значение $p < 0,5$ свидетельствует о низком риске развития РМ; $p \geq 0,5$ свидетельствует о высоком риске возникновения РМ в изучаемый период. Полученная диагностическая модель имеет чувствительность 80,0%, специфичность 99,5%. Ее отношение шансов составляет 804,00; а информационная способность – 99,3%. **Выводы.** Наиболее значимыми факторами риска развития РМ начальные пери-

оды ИМ у мужчин моложе 60 лет являются наличие АКШ в анамнезе; ГПЖ, асистолии и полных АВ блокад по ЭКГ; отека легких и ОСН (по Т. Killip) среди осложнений ИМ. Характеристики полученной прогностической модели позволяют рекомендовать ее применение в практической деятельности для выделения группы риска развития РМ в начальные периоды ИМ с целью своевременного проведения полноценной комплексной терапии этого патологического состояния.

20942

Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Алексеева Я. В.

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ

Вышлов Е. В.

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ

Мочула О. В.

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ

Усов В. Ю.

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ

Павлюкова Е. Н.

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ

Рябов В. В.

НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ

Марков В. А.

Томский НИМЦ

Актуальность. Одним из основных осложнений острого инфаркта миокарда (ИМ) является развитие сердечной недостаточности. Современные методики инвазивного и медикаментозного лечения во многом реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда у больных после ИМ. Однако до сих пор актуален вопрос, почему у исходно сопоставимых пациентов при применении оптимального лечения ремоделирование миокарда протекает неодинаково? Внедрение МРТ сердца с контрастным усилением в протокол обследования пациентов с ИМ позволило диагностировать микрососудистое повреждение, а также продемонстрировало его гетерогенность. В настоящее время недостаточно данных, относительно механизмов развития и прогностической важности фенотипов микрососудистого повреждения. **Цель.** Оценить влияние фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию ЛЖ у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материалы и методы.** В исследование последовательно включено 60 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в первые 12 часов от начала заболевания. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика, хроническая болезнь почек 4–5 стадии (СКФ < 30 мл/мин), острые

психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Всем пациентам была проведена реперфузионная терапия. На вторые сутки после ИМ всем пациентам выполнялось МРТ сердца с контрастированием гадолиний-содержащими препаратами. Феномен ГПМ визуализировался как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2 взвешенном режиме. Сократительная функция сердца оценивалась с использованием стандартного протокола ЭхоКГ на 7-е сутки после ИМ. Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам «Влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на течение воспалительного ответа при инфаркте миокарда». **Результаты.** Согласно данным МРТ сердца с контрастным усилением, общая частота встречаемости микрососудистого повреждения составила 68,3% (n=41). У 10 пациентов повреждение микроциркуляции было представлено изолированным феноменом микроваскулярной обструкции (МВО), что составило 16,7%. У 22 пациентов (70,9%), геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ) выявлялось в сочетании с МВО. У 9 пациентов (29%) визуализировался изолированный феномен ГПМ. У 19 пациентов микрососудистое повреждение отсутствовало, что составило 31,7% случаев. Более низкие значения ФВ ЛЖ (52% [48–58] vs 64,5% [60–68]) и увеличение КСО (53 мл [40–66] vs 35,5 мл [28,5–43], $p < 0,05$), КСИ (28,2 мл/м² [22,3–33,7] vs 19,5 мл/м² [16,1–22,4], $p < 0,05$) ассоциировались с сочетанием МВО с ГПМ. Помимо комбинации феноменов, при изолированной МВО установлены значимые различия по показателям ФВ ЛЖ (56% [51–61] vs 64% [60–68] $p < 0,05$) и КСО (40 мл [36–60] vs 35,5 мл [30–44]) с пациентами, у кого микрососудистое повреждение отсутствовало. В то же время, показатели объемных характеристик и ФВ ЛЖ при изолированном ГПМ были сопоставимы с группой, где феномены микрососудистого повреждения отсутствовали. **Заключение.** Выявление комбинации ГПМ и МВО, а также изолированной МВО, ассоциированы со снижением ФВ ЛЖ, при изолированном феномене ГПМ снижение сократительной функции ЛЖ выявлено не было.

20957

Роль бета-адренореактивности мембран эритроцитов в прогнозировании клинического течения хронической сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда

Гарганеева А. А.

Томский НИМЦ

Александренко В. А.

Томский НИМЦ

Кужелева Е. А.

Томский НИМЦ

Федюнина В. А.

Томский НИМЦ

Цель. Изучить взаимосвязь показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) через 6–12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). **Материалы и методы.** В исследование включено 60 пациентов через 6 месяцев после перенесенного ИМ. Ретроспективно через год после ИМ все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты со стабильным течением ХСН во втором полугодии после ИМ (n=47), во вторую группу – пациенты с неблагоприятным течением ХСН (увеличением ФК ХСН по NYHA на 1 и более) (n=13). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Всем пациентам на момент включения в исследование выполнялся анализ бета-адренореактивности по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокатора с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 10 и демо-версии IBM SPSS Statistics 20.0. **Результаты.** По клинической картине ИМ, развитию осложнений в остром периоде заболевания, степени выраженности коронарного атеросклероза исследуемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Группы также не имели статистически значимых различий по частоте наличия фоновой патологии. В то же время, у пациентов с неблагоприятным течением ХСН во втором полугодии после ИМ имелась тенденция к более частому наличию ожирения ($p = 0,073$). Кроме того, среди пациентов второй группы чаще (53,8%), чем среди пациентов первой группы (23,4%), встречались лица пожилого и старческого возраста ($p = 0,034$). При анализе уровня показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) через 6 месяцев после перенесенного ИМ было обнаружено, что величина данного показателя среди пациентов второй группы (58,8 (50,9; 78,0) усл.ед.) существенно превышала аналогичный показатель у пациентов в первой группе (46,8 (38,0; 66,3) усл.ед., $p = 0,025$), а величина β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед. с чувствительностью 72,3% и специфичностью 62,2% позволяла предсказывать прогрессирование ХСН через 6–12 месяцев после перенесенного ИМ. **Выводы.** Установлено, что пациенты с неблагоприятным клиническим течением ХСН после ИМ характеризуются значительно более высокими показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов, чем пациенты со стабильным течением ХСН, а величина β -АРМ равная или более 49,53 усл.ед. может быть ис-

пользована для прогнозирования течения ХСН в постинфарктном периоде.

20961

Высокий уровень гепсидина – маркер тяжести сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией хронических заболеваний

Соломахина Н. И.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва
Дементьева А. В.

ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 1 ДЗМ»,
Москва

Павлушина С. В.

ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 1 ДЗМ»,
Москва

Введение. Гепсидин – белок, признанный ведущим регулятором метаболизма железа, поскольку при его избытке нарушаются процессы всасывания и высвобождения железа запасов, что ведет к развитию анемии хронических заболеваний (АХЗ), которая у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), особенно пожилого и старческого возраста, увеличивает риски сердечно-сосудистых событий и ухудшает прогноз. **Цель:** проанализировать уровень гепсидина и его корреляции с тяжестью ХСН (количеством госпитализаций, функциональным классом (ФК) ХСН (NYHA), фракцией выброса (ФВ) и уровнем NT-proBNP) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и АХЗ. **Материал и методы.** Обследованы 90 пациентов с ишемической болезнью сердца в возрасте от 76 до 90 лет (ср. $85,5 \pm 1,57$). Из них: 35 пациентов (19 жен., 16 муж.) с ХСН III–IV ФК и АХЗ; 35 пациентов (19 жен., 16 муж.) с ХСН III–IV ФК без АХЗ и 20 пациентов (11 жен., 9 муж.) без ХСН и АХЗ, составивших контрольную группу (КГ). В группу ХСН с АХЗ включали пациентов с уровнем гемоглобина менее 12 г/дл, и нормальным или повышенным уровнем ферритина (>30 мкг/л) и отсутствием хронической кровопотери, в группу ХСН без анемии и КГ включали пациентов с уровнем гемоглобина более 12 г/дл и нормальным уровнем ферритина (30–200 мкг/л). В сыворотке крови исследовали ферритин (иммунотурбидиметрическим методом), гепсидин и NT-proBNP (методом твердофазного иммуноферментного анализа). Вероятность случайного различия средних (p) для двух групп определяли по тесту Стьюдента, для большего числа групп – при помощи однофакторного дисперсионного анализа с применением *post-hoc* тестов Ньюмена–Келлса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки степени монотонной связи использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r(S)$. **Результаты.** Уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ значи-

мо превышал уровень гепсидина у больных ХСН без анемии ($23,81 \pm 3,625$ нг/мл и $12,01 \pm 1,191$ нг/мл, $p = 0,008$) и пациентов КГ ($23,81 \pm 3,625$ нг/мл и $9,17 \pm 0,966$ нг/мл, $p = 0,003$). Уровень NT-proBNP у больных ХСН с АХЗ не значимо превышал уровень NT-proBNP у больных ХСН без анемии (1228 ± 258 фмоль/мл и 1028 ± 136 фмоль/мл, $p > 0,05$), и значимо – пациентов КГ (1228 ± 258 фмоль/мл и 63 ± 2 фмоль/мл, $p < 0,05$). По ФВ больные ХСН с АХЗ значимо не различались от больных ХСН без анемии ($45 \pm 1,7$ и $42 \pm 1,5\%$, $p > 0,05$), а также – пациентов КГ ($45 \pm 1,7$ и $62 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$). Выявлены положительные корреляции между уровнем гепсидина и количеством госпитализаций: $R(S) = 0,362$, $p(R) = 0,05$; уровнем гепсидина и ФК ХСН: $R(S) = 0,399$, $p(R) = 0,047$; уровнями гепсидина и NT-proBNP: $R(S) = 0,385$, $p(R) = 0,045$; и отрицательные корреляции между уровнем гепсидина и ФВ: $R(S) = -0,303$, $p(R) = 0,047$. У больных ХСН без анемии и пациентов КГ все корреляции незначимые. **Выводы.** Высокий уровень гепсидина и его значимые корреляции с количеством госпитализаций, ФК ХСН, уровнем NT-proBNP и ФВ указывают на возможность использования его в качестве маркера тяжести сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и АХЗ.

20963

Оценка мозгового натрийуретического пептида после реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда

Хоролец Е. В.

ФГБОУ ВО «РОСТГМУ» Минздрава России

Цель – изучить особенности мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от тактики ведения. **Материалы и методы.** Изучались 150 пациентов ОИМпST, диагноз подтвержден данными электрокардиограмм, лабораторными показателями маркеров некроза миокарда: тропонина I, креатининфосфокиназы (КФК), МВ-КФК. Пациенты разделены в зависимости от тактики ведения: тромболитическая терапия (ТЛТ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), фармако-инвазивная тактика (ТЛТ+ЧКВ). Оценивались клинические, лабораторные данные, включая NT-proBNP при госпитализации и выписки из стационара. Рассчитывался риск госпитальной летальности по шкале GRACE. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $61,70 \pm 2,96$ года, цифры систолического артериального давления (АД) $135,00 \pm 27,60$ мм рт ст, диастолического АД $81,91 \pm 14,92$ мм рт ст, частоты сердечных сокращений $81,62 \pm 18,50$ ударов в минуту соответствуют стабильной гемодинамики. Лабораторные данные: аланинаминотрансфераза $45,01 \pm 2,62$ ЕД/л, аспаратаминотрансфе-

раза $86,3 \pm 8,7$ ЕД/л, мочевины $6,6 \pm 2,3$ ммоль/л, креатинин $84,74 \pm 33,03$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации $81,17 \pm 1,98$ мл/мин/1,73 м². Уровень тропонина I $13,22 \pm 1,40$ нг/мл, активность КФК $320,21 \pm 35,64$ ЕД/л, МВ-КФК $61,60 \pm 14,93$ ЕД/л. По шкале госпитальной летальности GRACE средний бал составил $162,21 \pm 2,53$, что соответствует высокому риску больных ОИМпСТ. В общей группе пациентов ОИМпСТ средний уровень NT-proBNP при госпитализации составил выше нормы $2683,95 \pm 299,1$ пг/мл и не снизился $2489,4 \pm 275,1$ пг/мл в динамике госпитального лечения ($p > 0,05$). Полученные данные NT-proBNP в динамике отражают неблагоприятный прогноз больных ОИМпСТ. Значение NT-proBNP было выше нормальных значений уже в первые сутки остро-го инфаркта миокарда и не отличался за время стационарного лечения в группах ТЛТ ($1634,5 \pm 451,1$ пг/мл и $1351,3 \pm 380,2$ пг/мл) и ЧКВ ($1524,8 \pm 334,3$ пг/мл и $1390,1 \pm 343,3$ пг/мл) ($p > 0,05$). При этом у больных ОИМпСТ с фармако-инвазивной тактикой ведения было выявлено снижение NT-proBNP в 1,75 раза ($1184,9 \pm 361,9$ пг/мл и $677,8 \pm 187,70$ пг/мл) ($p < 0,05$) в течение стационарного наблюдения. Получены положительные корреляции: концентрации NT-proBNP при госпитализации с визитом выписки пациентов из стационара $r = 0,67$ ($p < 0,01$); уровень NT-proBNP в первые сутки заболевания с функциональным классом хронической сердечной недостаточности $r = 0,20$ ($p < 0,04$) и шкалой госпитальной летальности в стационаре GRACE $r = 0,38$ ($p < 0,01$).

Выводы. У пациентов ОИМпСТ уровень NT-proBNP увеличивается в первые сутки заболевания. Фармакоинвазивная тактика ведения пациентов ОИМпСТ приводит к снижению значений NT-proBNP и риска развития хронической сердечной недостаточности.

20943

Морфо-функциональные параметры миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и синусовым ритмом на фоне модуляции сердечной сократимости: 3 года наблюдения

Павловская А. В.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Лясникова Е. А.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Вандер М. А.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Трукшина М. А.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Галенко В. Л.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
Ситникова М. Ю.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Михайлов Е. Н.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Большинство протоколов, посвященных оценке эффектов модуляции сердечной сократимости (МСС), основаны на коротком периоде наблюдения, а данные о влиянии метода на ремоделирование миокарда продолжает изучаться. **Целью нашего исследования** явилась долгосрочная оценка структурно-функциональных параметров миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и синусовым ритмом на фоне МСС терапии. **Материалы и методы.** Включено 56 пациентов (возраст $53 \pm 10,4$ лет, 86% мужчины, ишемическая этиология ХСН 73%, АКШ/ЧКВ 54%, ИКД имели 21%, синусовый ритм 100%, ФВЛЖ (Simp) $25 \pm 6\%$, диастолическая дисфункция (ДД) I, II, III степени в 25%, 43%, 32% случаев соответственно, $VO_{2\text{peak}}$ $16,8 \pm 4,8$ мл/мин/кг, NT-proBNP $1087,5 [706,6; 1752,7]$ пг/мл, ФКХСН II/III (NYHA) которым было имплантировано устройство МСС Optimizer (Impulse Dynamics, Германия) в период с 12.2015 г. – 09.2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Период наблюдения составил 36–42 мес. В течение 3-х лет в рамках первичной профилактики ВСС ИКД были имплантированы ещё 20 пациентам. После имплантации системы МСС пациенты наблюдались у специалистов по лечению СН и ведению пациентов с имплантированными устройствами. Контрольные визиты в клинику с оценкой ЭхоКГ осуществлялись каждые 6 и 6–12 мес. на 1, 2 и 3 гг. наблюдения соответственно. ЭхоКГ исследование на всех визитах выполнялось одним оператором на аппарате VIVID9GE, USA (внутриоператорская вариабельность для оценки объёмных ЭхоКГ показателей $< 4\%$). В течение 3-х лет выживаемость пациентов на фоне МСС составила 80%. Наблюдалось достоверное снижение объёмных показателей ЛЖ и повышение ФВЛЖ ($p < 0,0001$). Значимые отличия данных показателей выявлялись в каждой временной точке наблюдения. Спустя 3 года на фоне МСС терапии в подгруппе выживших пациентов наблюдалось снижение встречаемости ДД III степени ($p = 0,002$), снижение конечно-систолического объёма ЛЖ $\geq 10\%$ отмечалось в 53% случаев к 6–12 мес. с сохранением устойчивости изменения показателя у 86% пациентов к концу наблюдения. Изменения функции правого желудочка (согласно показателю TAPSE) выявлено не было ($p = 0,2$).

Выводы. Долгосрочная МСС терапия у большинства пациентов СНнФВ II–III ФК была сопряжена с положительной динамикой и устойчивостью структурно-функциональных параметров миокарда. Необходимы дальнейшие исследования долгосрочного влияния МСС в отношении инверсии ремоделирования миокарда и ее влияния на прогноз на больших выборках с применением групп контроля.

20924

Возможности прогнозирования вариантов течения посткардиотомного синдрома после коронарных вмешательств у пациентов с коморбидной патологией

Иванчукова М. Г.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Лохина Т. В.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Цель: оценка влияния коморбидных состояний и психологического статуса больного на вероятность манифестации и пролонгации посткардиотомного синдрома в процессе реабилитации больных после коронарных вмешательств на стационарном этапе и в условиях домашней реабилитации. **Материалы и методы:** в исследовании участвовали 62 пациента (12 женщин и 50 мужчин) в возрасте 46–70 лет, перенесших коронарное шунтирование. Все больные перед плановым оперативным лечением обследованы на выявление коморбидной патологии, проводилась оценка с помощью индекса коморбидности Elixhauser, проходили психологическое тестирование по шкалам HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale) и SF36 (The Short Form-36) на выявление симптомов тревоги и депрессии в течение первого месяца после коронарного вмешательства. Также участникам исследования выполнены динамические УЗИ плевральных полостей, перикарда, стандартная клиничко-лабораторная оценка, выполнены пробы с физической нагрузкой в зависимости от функционального состояния реабилитанта и наличия ограничений: тредмил-тест, велоэргометрия, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивалось влияние сопутствующей патологии в состоянии компенсации на развитие посткардиотомного синдрома с учетом психологического статуса пациента, а также специфичность психометрических шкал. Все больные участвуют в комплексных программах реабилитации на стационарном этапе и в условиях домашней реабилитации. **Результаты:** пациенты с высоким риском согласно индексу Elixhauser (≥ 3 баллов) составили 28 человек (45,2%), проявления посткардиотомного синдрома выявлены у всех пациентов, однако активная медикаментозная терапия потребовалась 18 пациентам (64,3%), при этом анализ психологического статуса показал низкий уровень качества жизни согласно шкале SF36 у 15 представителей этой группы (53,6%), средний уровень качества жизни согласно шкале SF36 у 13 участников исследования (46,4%), субклинический уровень тревоги выявлен у 8 пациентов (28,6%), субклинический уровень депрессии по шкале HADS у 8 пациентов (28,6%), клинически значимый уровень тревоги у 5 (17,9%) и клиниче-

ски значимый уровень депрессии у 3 участников (10,7%). При этом все пациенты с клинически значимыми уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS потребовали более активной тактики, в том числе с применением медикаментозной терапии. У всех пациентов с высоким риском согласно индексу Elixhauser достоверно определялись более низкие показатели толерантности к физической нагрузке на уровне III ФК по NYHA. Пациенты со средним риском согласно индексу Elixhauser (2 балла) составили 12 человек (19,4%), проявления посткардиотомного синдрома выявлены у всех пациентов, однако активная медикаментозная терапия потребовалась 6 пациентам (50%), у двоих из которых выявлен выпот в перикард, у четырех выпот в плевральную полость, при этом анализ психологического статуса показал низкий уровень качества жизни согласно шкале SF36 у 6 представителей этой группы (50%), субклинический уровень депрессии у 4 пациентов (33,3%) и субклинический уровень тревоги выявлен у 2 пациентов (16,7%), клинически значимый уровень тревоги и депрессии по шкале HADS выявлен у 2 участников (16,7%), все пациенты с клинически значимыми уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS нуждались в более активной тактике ведения. Пациенты с низким риском согласно индексу Elixhauser (0–1 балл) составили 22 человека (35,5%), все имели проявления посткардиотомного синдрома в виде плеврального выпота, однако активная медикаментозная терапия потребовалась 3 пациентам (13,6%), при этом анализ психологического статуса у всех представителей этой группы показал низкий уровень качества жизни согласно шкале SF36, субклинический уровень тревоги и депрессии выявлен у 2 пациентов (9,1%), клинически значимый уровень тревоги и депрессии по шкале HADS выявлен у 2 пациентов (9,1%), которые и потребовали более активной тактики ведения. **Выводы:** на этапе планирования операций коронарного шунтирования и дальнейших этапах реабилитации можно прогнозировать выраженность и продолжительность проявлений посткардиотомного синдрома у пациентов с учетом индекса коморбидности Elixhauser и психометрических шкал, наибольшую информативность в этом направлении показала шкала HADS. Выделение группы больных высокого риска развития выраженного посткардиотомного синдрома позволит оптимизировать терапию, выработать специализированную тактику в отношении старости и целенаправленной диагностики плевральных, перикардальных выпотов на всех реабилитационных этапах после кардиохирургического стационара. Отдельные тестовые показатели могут использоваться в индивидуальном прогнозировании физической толерантности для оптимизации физической части реабилитационных программ, это особенно важно на этапе домашней реабилитации.

20952

Клинический случай расхождения показателей пикового поглощения кислорода и фракции выброса левого желудочка в динамике у пациентов с СНнФВ различного генеза на фоне кардиомодулирующей терапии и физической реабилитации

Галенко В. А.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России

Дзедоева А. Ю.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России

Леявина Т. А.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России

Ситникова М. Ю.

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России

Введение. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) и кардиомодулирующей терапии при проведении физической реабилитации (аэробных физических тренировок; ФР) в ряде случаев отмечается несоответствие между исходными значениями и/или динамикой пикового поглощения кислорода (VO_{2peak}) и ФВлж, что требует углубленного изучения. **Материалы и методы.** Проведен анализ данных пациентов с СНнФВ различного генеза, на фоне проводимой кардиомодулирующей терапии и физической реабилитации. Первый пациент: Мужчина 58 лет с ИБС, повторными инфарктами миокарда от 2013 г, 2015 г. (последний осложнился фибрилляцией желудочков, потребовавшей имплантации ИКД), оптимальной реваскуляризацией миокарда, имплантацией устройства Optimizer IVs. Несмотря на ОМТ и электрофизиологическую терапию сохранялось снижение ФВлж и клиника СНнФВ II ф.кл., в связи с чем пациенту был подобран режим физической реабилитации (ФР) на основании достижения лактатного порога в ходе кардиореспираторного тестирования (КРТ). Второй пациент (№ 2): Мужчина 37 лет с ДКМП, постмиокардитическим кардиосклерозом (миокардит от 2015 г.,

подтвержден данными МРТ сердца и эндомикардиальной биопсии), имплантацией ИКД в связи с регистрацией коротких неустойчивых ПЖТ на фоне ОМТ, имплантацией устройства для кардиомодулирующей терапии (Optimizer Smart) от 2017 г., заменой двух правожелудочковых электродов устройства Optimizer Smart от 2019 г. У данного пациента также на фоне ОМТ и электрофизиологической терапии отмечалось снижение ФВлж и клиника СНнФВ II ф.кл, в связи с чем после проведения КРТ был подобран режим ФР. Оценка динамики пикового поглощения кислорода (VO_{2peak}) и ФВлж проводилась каждые 6 мес., период наблюдения составил 12 месяцев. **Результаты.** Исходно ФВлж у первого пациента составила 31%, у второго – 24%, пиковое поглощение кислорода (VO_{2peak}) – 18,4 мл/кг/мин (55% от должных максимальных величин (МДВ)) и 21,5 мл/кг/мин (62% от МДВ), соответственно. Через 6 мес. ФР ФВлж у первого пациента существенно не изменилась (31%), тогда как у второго пациента возросла значимо до 31% ($p < 0,05$). VO_{2peak} у обоих пациентов возросло достоверно значимо: у первого пациента до 21,2 мл/кг/мин (87% от МДВ) и у второго – до 23,2 мл/кг/мин (69% от МДВ), ($p < 0,05$). Через 12 мес. ФР ФВлж существенно не изменилась ни у одного из пациентов и составила 32% и 33%, соответственно, тогда как по показателю VO_{2peak} отмечалось значимое увеличение до 32,1 мл/кг/мин (102% от МДВ) у первого пациента, что даже превышает возрастную норму. **Выводы.** 1. ФР, подобранная на основании достижения лактатного порога в ходе КРТ, оказывала положительное влияние на динамику уровня ФВ лж и VO_{2peak} более существенно вне зависимости от генеза ХСН; 2. Было выявлено расхождение между динамикой VO_{2peak} и ФВлж на фоне проводимой ФР, наблюдался достоверно значимый прирост и даже сверхнормализация VO_{2peak} , тогда как ФВлж менялась значительно меньше; 3. Выявленное расхождение в динамике ФВлж и VO_{2peak} в пользу последнего, может быть обусловлено вкладом в поглощение кислорода не только миокарда, а также скелетной мускулатуры и вероятным аэробным фенотипом пациентов (преобладание красных мышечных волокон, богатых миоглобином и митохондриями).

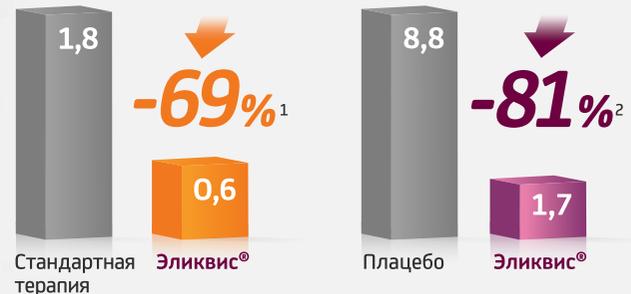
ЭЛИКВИС®

апиксабан

На всех этапах ведения пациентов с венозной тромбоемболией^{1,2}

Удобный прием с первого дня лечения: всегда два раза в день независимо от приема пищи!³

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СОР% **РЕЦИДИВ ВТЭ ИЛИ СМЕРТЬ ОТ ВТЭ, СОР%**



- Не требуется инъекций НМГ
- Короткий период применения высокой дозы (7 дней)
- Эффективность сопоставима с инъекционным НМГ при лечении острой ВТЭ¹
- Безопасность, сопоставимая с плацебо в продолженной профилактике²

ЛЕЧЕНИЕ

10 мг 2 раза в день
ОСТРАЯ ФАЗА
7 дней

5 мг 2 раза в день
ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
Как минимум 3 месяца**

2,5 мг 2 раза в день
ПРОДОЛЖЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА
Как минимум 6 месяцев

Эликвис® (апиксабан) стал ПОАК №1 в мире*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

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 или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклатанной 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), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного 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 внутриспinalные 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 терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (инсульты, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и 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 незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. 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 с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии 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 со полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

ВТЭ – венозная тромбозия. НМГ – низкомолекулярный гепарин, СОР – снижение относительного риска.
* Среди других прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по количеству дней назначения лечения пациентам под данным аналитическим платформой IQVIA MIDAS за II квартал 2019 года¹⁴.
** Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, при которых она должна продолжаться как минимум 3 месяца.



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-EU-RUS-1180 21.02.2021



ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта*¹

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС*¹

↓ 44%

снижению риска инсульта*¹



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений*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 профилактики острой ишемии конечности 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 коагулопатией, 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 внутримозговом 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 норэпинефрина (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 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, а также часто отмечаются случаи генерализованного кровотечения (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка*, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечения из ран), гематома. *Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

¹Фатальные, внутречерепные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца. 1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

