

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

3'2021
Том 61

СПЕКТ-ТРЕКИНГ СТРЕСС-ЭХОКГ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА
В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ СТЕНОЗА КА

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ
ПО ИНТЕНСИВНОСТИ РЕЖИМОВ
НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ
В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХСН

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ НОВОЙ ФОРМЫ
ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ ХСН В РФ

EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC
ON PERFORMANCE MEASURES IN ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA
С СУБКЛИНИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

BLOOD UREA NITROGEN IS ASSOCIATED
WITH LONG-TERM ALL-CAUSE MORTALITY
IN STABLE ANGINA PECTORIS PATIENTS:
8-YEAR FOLLOW-UP RESULTS

ОСОБЕННОСТИ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ

ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19
У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
С ТЯЖЕЛОЙ СС ПАТОЛОГИЕЙ



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

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

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

[illegible]

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

увеличение ЧС с 2,7% до 37,5% ($p < 0,001$) за год терапии альфа-1-адреноблокатором.

Ссылки: 1. Pinsky A et al. Canadian Journal of Cardiology. doi:10.1016/j.cjcc.2017.07.313; 2. одноцентровое исследование у пациентов с СНФВ, продолжительность 1 год, n=60, 2. Juppalli J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821. PROVE-HF: многоцентровое проспективное одностороннее открытое исследование у пациентов с СНФВ, продолжительность наблюдения 52 недели, n=794; 3. исследование по прогнозу сердечной недостаточности M3 PRO. <http://crossinstitute.org.uk/ilecomend/134>, 4. McMurray J.J.V. et al. NEJM. 2014; 371: 993-1004. PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое сопоставимо-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНФВ, медиана наблюдения 27 месяцев, n=8442.

Сокращения: ЧСН – утолщенная стенка левого желудочка; СНФВ – фиброз миокарда.

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

3'2021

Том 61

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных
подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.03.2021. Тираж 17 500 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Спекл-трекинг стресс-эхокардиография с использованием тредмил-теста в оценке функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий <i>Степанова А. И., Радова Н. Ф., Алехин М. Н.</i>	4
Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц различных категорий риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при использовании калькулятора Aterostop <i>Зубарева М. Ю., Малышев П. П., Аншелес А. А., Сергиенко И. В.</i>	12
Эффективность модуля принятия решений в персонализированном выборе антикоагулянта <i>Горбунова Е. В., Дуванова С. П., Филимонов К. М., Мамчур С. Е., Макаров С. А.</i>	18
Сравнение различных по интенсивности режимов нейромышечной электростимуляции в реабилитации пациентов пожилого возраста с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности <i>Велиев Г. О. оглы, Вайсман Ю. Д., Патченская И. В., Полтавская М. Г.</i>	23
Результаты компьютерной томографической коронарографии в сопоставлении с таблицей предтестовой вероятности хронического коронарного синдрома <i>Чепурненко С. А., Насытко А. Д., Шавкута Г. В., Костенко В. Л.</i>	30
Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина <i>Азарков Н. М., Охотников О. И., Корнеева С. И., Москалёва Е. О., Москалёв А. А., Коломиец В. И., Маркелова А. М., Маркелова Е. А.</i>	36
Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации <i>Фомин И. В., Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Погребецкая В. А.</i>	42
Effect of COVID-19 Pandemic on Performance Measures in Acute Myocardial Infarction <i>Miguel Alejandro Rodríguez-Ramos.</i>	52
Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки <i>Акопян А. А., Кириллова К. И., Стражеско И. Д., Самоходская Л. М., Орлова Я. А.</i>	57

Blood urea nitrogen is associated with long-term all-cause mortality in stable angina pectoris patients: 8-year follow-up results <i>Mustafa Çetin, Turan Erdoğan, Ali Gökhan Özyıldız, Savaş Özer, Ahmet Çağrı Aykan, Tuncay Kırış.</i>	66
--	----

Модифицированный протокол чреспищеводной электростимуляции предсердий при стресс-эхокардиографии – альтернативный способ повышения информативности пробы для выявления скрытой коронарной недостаточности <i>Саидова М. А., Ботвина Ю. В., Шитов В. Н., Атабаева Л. С.</i>	71
--	----

Оценка социально-экономических выгод от внедрения менеджмента крови пациентов в практику оперативных вмешательств по поводу ишемической болезни сердца (I20–I25) <i>Голухова Е. З., Купряшов А. А., Хичева Г. А., Кукунина Е. В., Волкова О. И., Курилович Е. О., Попович Л. Д.</i>	77
--	----

ОБЗОРЫ

Особенности антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением артерий <i>Грачев В. Г., Веденская С. С., Смоленская О. Г.</i>	87
--	----

Роль селена в кардиологии <i>Куропаткина Т. А., Медведева Н. А., Медведев О. С.</i>	96
--	----

Анализ оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации в сравнении с практикой в странах Европы и в США <i>Медведева Е. А., Звартау Н. Э., Виллевальде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Федоренко А. А., Карлина В. А., Зайцев В. В., Ендубаева Г. В., Панарина С. А., Ерастов А. М.</i>	105
--	-----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Осложненное течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старческого возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией <i>Болдуева С. А., Русяжкова И. А., Захарова О. В., Рождественская М. В.</i>	115
---	-----

Степанова А. И.¹, Радова Н. Ф.^{1,2}, Алехин М. Н.^{1,2}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

СПЕКЛ-ТРЕКИНГ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕПЕНИ СТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Цель	Определение диагностических возможностей глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) левого желудочка (ЛЖ) при стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с использованием тредмил-теста в диагностике функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий (КА).
Материал и методы	В исследование был включен 121 пациент (73 мужчины, средний возраст 68,3±7,7 года), с подозрением или с ранее установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС). Всем пациентам проводили спекл-трекинг стресс-ЭхоКГ (технология отслеживания пятен в двухмерном серошкальном ультразвуковом изображении) с использованием тредмил-теста и коронарографию. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности стеноза КА по шкале Gensini.
Результаты	ГПСД ЛЖ в покое статистически значимо не различалась между исследуемыми группами пациентов. После прекращения нагрузки ГПСД ЛЖ у пациентов с выраженным стенозом КА была статистически значимо ниже, чем у пациентов без стеноза КА и с умеренным стенозом КА – 15,9±4,6% в сравнении с 20,6±3,7% (p<0,001) и 19,6±3,0% (p=0,003) соответственно. ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки менее 16,9% позволяла предполагать выраженный стеноз КА с чувствительностью 80% и специфичностью 70% (площадь под кривой AUC 0,76±0,06 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,63–0,89; p<0,001). В группе пациентов без стеноза КА наблюдался статистически значимый прирост ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки (с 19,1±3,1 до 20,6±3,7; p=0,04).
Заключение	Оценка ГПСД ЛЖ и ее динамики при стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста может быть перспективной у пациентов с ИБС, поскольку у большинства пациентов с выраженным стенозом КА ГПСД ЛЖ снижена в исходном состоянии и уменьшается в ответ на нагрузку. ГПСД ЛЖ у пациентов без поражения КА после прекращения нагрузки увеличивается.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; спекл-трекинг; стресс-эхокардиография; тредмил-тест; глобальная продольная систолическая деформация
Для цитирования	Stepanova A. I., Radova N. F., Alekhin M. N. Speckle Tracking Stress Echocardiography on Treadmill in Assessment of the Functional Significance of the Degree of Coronary Artery Disease. Kardiologiya. 2021;61(3):4–11. [Russian: Степанова А. И., Радова Н. Ф., Алехин М. Н. Спекл-трекинг стресс-эхокардиография с использованием тредмил-теста в оценке функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий. Кардиология. 2021;61(3):4–11].
Автор для переписки	Степанова Анна Игоревна. E-mail: fr.anya.dz@gmail.com

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смертности в мире [1]. В связи с этим ранняя диагностика ИБС относится к числу актуальных задач современной кардиологии. Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) позволяет неинвазивно оценивать систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и проводить раннюю диагностику ИБС [2]. Однако, поскольку визуальная оценка нарушений локальной сократимости (НЛС) является субъективной и зависит от опыта врача, количественная оценка сократимости миокарда ЛЖ приоритетна для стресс-ЭхоКГ.

Среди технологий, позволяющих количественно оценивать сократимость ЛЖ, одной из наиболее перспективных на данный момент является технология спекл-трекинг (технология отслеживания пятен в двухмерном серошкальном ультразвуковом изображении). Анализ движения пя-

тен в двухмерном серошкальном ультразвуковом изображении позволяет оценивать степень изменения длины сегмента миокарда (его деформацию) во время сердечного цикла [3]. Технология спекл-трекинг дает возможность количественно оценивать глобальную и регионарную деформацию в нескольких направлениях – продольном, циркулярном и радиальном [4]. Функция миокарда обусловлена совокупностью этих разнонаправленных деформаций, однако за счет продольного расположения субэндокардиальных волокон миокарда показатели продольной деформации миокарда ЛЖ наиболее чувствительны к ишемическим изменениям и способны отражать ранние проявления ИБС [3].

У больных ИБС глобальная продольная систолическая деформация (ГПСД) ЛЖ имеет диагностическое и прогностическое значение [5–7]. Наряду с этим в отдельных исследованиях продемонстрировано, что ГПСД ЛЖ может быть

использована для оценки функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий (КА) при спекл-трекинг стресс-ЭхоКГ [8–12]. Эти исследования в основном выполнялись при пробах с введением добутина, но также есть отдельные работы с использованием пробы с физической нагрузкой на велоэргометре [8–12]. Поскольку физическая нагрузка на беговой дорожке наиболее физиологична, актуальным является исследование возможностей спекл-трекинг стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста.

Цель исследования

Определение возможностей ГПСД ЛЖ при стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста в диагностике функциональной значимости степени стеноза КА.

Материал и методы

В наблюдательное сравнительное одноцентровое исследование были включены 138 госпитализированных пациентов с подозрением на ИБС или с ранее установленным диагнозом ИБС. Критериями исключения из исследования являлись неоптимальная визуализация сердца и невозможность выполнения расчета ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки при выполнении стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста. В связи с этим 17 пациентов были исключены из исследования: 10 – из-за неоптимальной визуализации, 7 – вследствие ограничения по частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Таким образом, были проанализированы данные 121 пациента в возрасте от 50 до 84 лет (средний возраст $68,3 \pm 7,7$ года), 48 (39,7%) женщин и 73 (60,3%) мужчины. За 48 ч до проведения спекл-трекинг стресс-ЭхоКГ пациентам отменяли прием бета-адреноблокаторов. Антиангинальные препараты, принимаемые пациентами, отменяли в день проведения стресс-ЭхоКГ. У всех пациентов определяли претестовую вероятность ИБС в соответствии с европейскими рекомендациями 2019 г. [13].

Всем пациентам выполняли инструментальные исследования: электрокардиографию, трансторакальную ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста. Состояние коронарного русла оценивали с помощью коронарографии (КГ), выраженность стеноза КА определяли по шкале Gensini.

По результатам КГ все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены 44 пациента без стеноза КА по данным протоколов КГ (0 баллов по шкале Gensini). Во 2-ю группу вошли 57 пациентов с умеренным стенозом КА (<34 баллов по шкале Gensini). В 3-ю группу были объединены 20 пациентов с выраженным стенозом КА (≥ 35 баллов по шкале Gensini). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группах пациентов с умеренным и выраженным стенозом КА преобладали мужчины. В группе с выраженным стенозом КА пациенты были несколько старше.

Группы были в целом сопоставимы по индексу массы тела, частоте предварительного или установленного диагноза ИБС, стенокардии напряжения I–II функционального класса в анамнезе, диагностированной гипертонической болезни, нарушений ритма сердца в анамнезе, фибрилляции предсердий в анамнезе, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких. Процент претестовой вероятности ИБС был статистически значимо выше в группе пациентов с выраженным стенозом КА в сравнении с группой без поражения КА ($p=0,02$).

Стресс-ЭхоКГ выполняли в соответствии с общепринятыми правилами проведения на ультразвуковой системе Vivid E95 [14]. Тредмил-тест выполняли на аппарате Series 2100 GE Healthcare, использовали протокол Bruce с регистрацией ЭКГ и ЧСС в покое и во время на-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследованных групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=57)	3-я группа (n=20)	p
Женщины	26 (59)	18 (32)	4 (20)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,39$
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	63,0 $\pm$ 8,2	64,6 $\pm$ 10,0	69,1 $\pm$ 9,1	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,24$
Индекс массы тела, кг/м ² (M $\pm$ SD)	28,7 $\pm$ 4,7	29,0 $\pm$ 4,6	26,7 $\pm$ 3,9	$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}=0,30$ $p_{2-3}=0,15$
Претестовая вероятность ИБС (%), Ме [Q1; Q3]	16,0 [6,0; 27,0]	22,0 [11,0; 27,0]	24,0 [22,0; 44,0]	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,18$
ИБС (предполагаемая или установленная)	37 (88,1)	43 (76,8)	18 (90,0)	$p_{1-2}=0,19$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{2-3}=0,30$
Гипертоническая болезнь	31 (70,5)	48 (84,2)	16 (80,0)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{1-3}=0,35$ $p_{2-3}=0,99$
Стенокардия напряжения I–II ФК по данным анамнеза	19 (45,2)	21 (37,5)	8 (40,0)	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=0,99$ $p_{2-3}=0,78$
НПС в анамнезе	12 (28,6)	13 (23,2)	4 (20,0)	$p_{1-2}=0,64$ $p_{1-3}=0,75$ $p_{2-3}=0,99$
ФП в анамнезе	7 (16,7)	12 (21,1)	4 (20,0)	$p_{1-2}=0,61$ $p_{1-3}=0,72$ $p_{2-3}=0,99$
Бронхиальная астма	1 (2,4)	3 (5,4)	1 (5,0)	$p_{1-2}=0,63$ $p_{1-3}=0,53$ $p_{2-3}=0,99$
ХОБЛ	3 (7,1)	7 (12,5)	1 (5,0)	$p_{1-2}=0,50$ $p_{1-3}=0,99$ $p_{2-3}=0,67$

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; НПС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

грузки, артериальное давление (АД) измеряли ручным тонометром на всех ступенях нагрузки.

Использовали протокол стресс-ЭхоКГ с регистрацией показателей в исходном состоянии и сразу после прекращения тредмил-теста. После прекращения нагрузки использовали непрерывную регистрацию цифровых данных ЭхоКГ с последующим выбором наиболее качественных клипов. При этом регистрировали 5 позиций: из верхушечного доступа длинную ось ЛЖ, позиции на 4 и 2 камеры, из парастернального доступа длинную ось ЛЖ и короткую ось на уровне папиллярных мышц ЛЖ. Время записи всех необходимых клипов не превышало 1,5 мин после прекращения тредмил-теста ($0,51 \pm 0,39$ мин).

При визуальной оценке НЛС в покое и после прекращения нагрузки рассчитывали индекс НЛС (ИНЛС) ЛЖ [14]. Рассчитывали силу сокращения ЛЖ в покое и после нагрузки как отношение систолического АД к конечному систолическому объему ЛЖ [15]. Контрактивный резерв ЛЖ рассчитывали, как отношение силы сокращения ЛЖ после прекращения нагрузки к значению силы сокращения ЛЖ до нагрузки [15].

Наряду с визуальной оценкой сократимости ЛЖ при стресс-ЭхоКГ рассчитывали показатели продольной деформации ЛЖ. Для этого использовали клипы верхушечных позиций с частотой кадров не менее 50 в секунду. Продольную систолическую деформацию оценивали с помощью программного обеспечения прибора Vivid E95 с применением алгоритма Automated functional imaging (AFI). Проводили оценку ГПСД ЛЖ и локальной продольной систолической деформации (ЛПСД) ЛЖ [4]. Рассчитывали дельту ГПСД ЛЖ как разность между ГПСД ЛЖ в исходном состоянии и после прекращения нагрузки.

КГ выполнялась по методу Judkins независимым интервенционным хирургом в течение 3 мес до или после проведения стресс-ЭхоКГ. Оценку выраженности стеноза КА проводили по шкале Gensini: 0 баллов – без стеноза КА, 1–34 балла – умеренный стеноз КА, ≥ 35 баллов – выраженный стеноз КА [16].

Перед выполнением исследования у всех пациентов было получено информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 23.0. Для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков был использован критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные данные были представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) и оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описы-

вали при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [$Q1$; $Q3$] и оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для нивелирования эффекта множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Категориальные показатели выражали в процентах. Статистическую значимость различий долей определяли по критерию хи-квадрат Пирсона. Был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых для значений ГПСД ЛЖ в покое и после прекращения нагрузки, ИНЛС ЛЖ в покое и после прекращения нагрузки, а также для дельты ГПСД ЛЖ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении спекл-трекинг стресс-ЭхоКГ были проанализированы 4114 сегментов. В покое количественные показатели ЛПСД ЛЖ не удалось получить для 15 сегментов, после прекращения нагрузки – для 40 сегментов.

Показатели стресс-ЭхоКГ представлены в табл. 2.

При проведении стресс-ЭхоКГ число пациентов, достигших субмаксимальной ЧСС, пациентов с жалобами на болевые ощущения в области сердца и одышку во время проведения нагрузки статистически значимо не различалось между группами. Типичная ангинозная боль была зарегистрирована лишь у 2 пациентов в группе с выраженным стенозом КА. Продолжительность нагрузки, средний уровень нагрузки, АД в покое и после нагрузки, а также ЧСС в покое были сопоставимы во всех группах пациентов. Достигнутая ЧСС на максимуме нагрузки была статистически значимо ниже в группе с выраженным стенозом КА по сравнению с группой без стеноза КА ($p = 0,03$). В группе с выраженным стенозом КА пациентов с положительным результатом стресс-ЭхоКГ было статистически значимо больше, чем в группе без поражения КА ($p = 0,04$).

По результатам стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста и данных КГ, у 88,6% пациентов из 1-й группы были основания для пересмотра предварительного диагноза ИБС. У 11,4% пациентов с положительным результатом стресс-ЭхоКГ без поражения КА имелись основания для предположения о наличии ИБС с неизмененными КА. В исследуемых группах пациентов обращает внимание относительно небольшое число лиц с ангинозной болью, несмотря на то что, по данным анамнеза, стенокардия напряжения встречалась от 37,5 до 45,2% случаев.

При оценке контрактильного резерва не отмечено статистически значимых различий между группами пациентов.

В группе с выраженным стенозом КА определялись статистически значимо большие значения ИНЛС ЛЖ после прекращения нагрузки по сравнению с группами без стеноза КА и с умеренным стенозом КА – $1,14 \pm 0,20$ в сравнении с $1,00 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) и $1,01 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) соответственно. Для оценки диагностического значения ИНЛС ЛЖ по-

Таблица 2. Данные стресс-эхокардиографии

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=57)	3-я группа (n=20)	p
САД в покое, мм рт. ст. (M±SD)	127,2±12,9	128,7±14,6	127,2±11,7	P ₁₋₂ =0,49 P ₁₋₃ =0,82 P ₂₋₃ =0,62
САД при постнагрузке, мм рт. ст. (M±SD)	180,0±24,3	179,7±27,6	172,5±17,2	P ₁₋₂ =0,69 P ₁₋₃ =0,20 P ₂₋₃ =0,39
ДАД в покое, мм рт. ст. (M±SD)	77,6±8,4	77,3±9,8	76,0±7,7	P ₁₋₂ =0,77 P ₁₋₃ =0,46 P ₂₋₃ =0,65
ДАД при постнагрузке, мм рт. ст. (M±SD)	83,2±11,7	82,3±11,8	81,7±10,0	P ₁₋₂ =0,83 P ₁₋₃ =0,92 P ₂₋₃ =0,96
ЧСС в покое, уд/мин (Me, Q1–Q3)	67,0 [62,0; 75,5]	68,0 [63,0; 74,0]	65,0 [58,5; 71,5]	P ₁₋₂ =0,45 P ₁₋₃ =0,55 P ₂₋₃ =0,23
ЧСС при постнагрузке, уд/мин (Me, Q1–Q3)	133,0 [126,5; 139,5]	133,0 [122,0; 141,0]	121,0 [107,0; 133,0]	P ₁₋₂ =0,73 P ₁₋₃ =0,03 P ₂₋₃ =0,06
Болевые ощущения в грудной клетке	3 (6,8)	6 (10,5)	3 (15,0)	P ₁₋₂ =0,72 P ₁₋₃ =0,36 P ₂₋₃ =0,68
Ангинозная боль, купированная нитратами	–	–	2 (10)	–
«Новые нарушения ритма сердца»	31 (70,5)	38 (66,7)	12 (60,0)	P ₁₋₂ =0,83 P ₁₋₃ =0,56 P ₂₋₃ =0,59
Из которых:				
• Единичная/парная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия	31 (100)	37 (97,4)	12 (100)	P ₁₋₂ =0,67 P ₁₋₃ =0,56 P ₂₋₃ =0,79
• Пробежки ЖТ	–	1 (2,6)	–	–
Одышка	19 (44,2)	21 (36,8)	12 (60,0)	P ₁₋₂ =0,53 P ₁₋₃ =0,28 P ₂₋₃ =0,33

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИНАС ЛЖ – индекс нарушений локальной сократимости левого желудочка; ГПСД ЛЖ – глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое.

сле прекращения нагрузки в выявлении стеноза КА был выполнен ROC-анализ. Было получено низкое качество модели, площадь под кривой (AUC) составила 0,59±0,05. При анализе диагностического значения ИНАС ЛЖ в выявлении выраженного стеноза КА было получено хорошее качество модели (AUC 0,78±0,07) с чувствительностью и специфичностью 66 и 88% соответственно для значения 1,02.

При оценке динамики ИНАС ЛЖ в группах пациентов без поражения КА и с умеренным поражением КА статистически значимый прирост значений не зарегистрирован. У пациентов с выраженным стенозом КА выявлен статистически значимый прирост ИНАС ЛЖ (1,03±0,09 в сравнении с 1,14±0,20; p=0,03).

ГПСД ЛЖ в покое статистически значимо не различалась между группами пациентов. После прекращения нагрузки у пациентов с выраженным стенозом КА ГПСД ЛЖ была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без сте-

Таблица 2. Продолжение

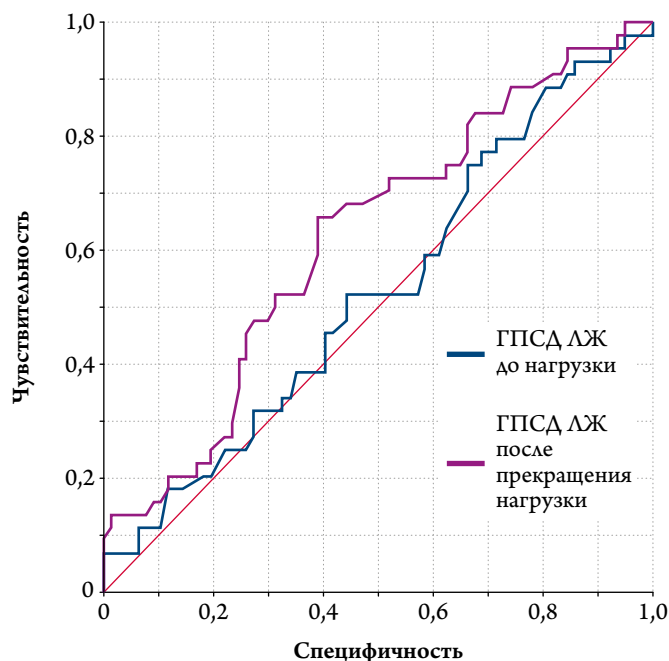
Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=57)	3-я группа (n=20)	p
Достижение субмаксимальной ЧСС	35 (79,5)	41 (71,9)	11 (55,0)	P ₁₋₂ =0,48 P ₁₋₃ =0,21 P ₂₋₃ =0,51
Средний уровень нагрузки, METS (Me, Q1–Q3)	7,0 [4,6; 7,0]	7,0 [4,6; 7,0]	4,6 [4,6; 7,0]	P ₁₋₂ =0,71 P ₁₋₃ =0,18 P ₂₋₃ =0,18
Время нагрузки, мин (Me, Q1–Q3)	5,4 [4,3; 6,4]	5,4 [4,4; 7,1]	4,4 [3,2; 6,2]	P ₁₋₂ =0,50 P ₁₋₃ =0,17 P ₂₋₃ =0,11
Положительный результат тредмил-теста	5 (11,4)	15 (26,3)	7 (35)	P ₁₋₂ =0,77 P ₁₋₃ =0,11 P ₂₋₃ =0,15
Положительный результат стресс-эхокардиографии	5 (11,4)	8 (14,0)	8 (40,0)	P ₁₋₂ =0,23 P ₁₋₃ =0,04 P ₂₋₃ =0,78
ИНАС ЛЖ в покое, баллы (M±SD)	1,00±0,01	1,00±0,01	1,03±0,09	P ₁₋₂ =0,25 P ₁₋₃ =0,01 P ₂₋₃ =0,01
ИНАС ЛЖ после прекращения нагрузки, баллы (M±SD)	1,00±0,03	1,01±0,04	1,14±0,20	P ₁₋₂ =0,38 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001
Контрактивный резерв (M±SD)	1,6±0,5	1,6±0,6	1,5±0,4	P ₁₋₂ =0,81 P ₁₋₃ =0,58 P ₂₋₃ =0,42
ГПСД ЛЖ в покое, % (M±SD)	19,1±3,1	19,0±2,7	17,8±2,8	P ₁₋₂ =0,98 P ₁₋₃ =0,16 P ₂₋₃ =0,15
ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки, % (M±SD)	20,6±3,7	19,6±3,0	15,9±4,6	P ₁₋₂ =0,25 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ =0,003
Дельта ГПСД ЛЖ, % (Me, Q1–Q3)	–1,6 [–3,4; 0,8]	–1,1 [–2,5; 1,9]	1,7 [–0,6; 3,5]	P ₁₋₂ =0,22 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ =0,02

ноза КА и с умеренным стенозом КА – 15,9±4,6% в сравнении с 20,6±3,7% (p<0,001) и 19,6±3,0% (p=0,003) соответственно.

При оценке динамики изменения ГПСД ЛЖ в группе пациентов без стеноза КА наблюдался статистически значимый прирост ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки (с 19,1±3,1 до 20,6±3,7%; p=0,04). В группе пациентов с умеренным стенозом КА также наблюдался прирост ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки, однако был менее выражен и не был статистически значимым в сравнении с исходными значениями (с 19,0±2,7 до 19,6±3,0%; p=0,25). В группе с выраженным стенозом КА ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки снижалась, в отличие от первых двух групп, однако статистически незначимо (с 17,8±2,8 до 15,9±4,6%; p=0,15).

Для оценки диагностического значения ГПСД ЛЖ в выявлении стеноза КА был выполнен ROC-анализ (рис. 1). При анализе диагностического значения ГПСД ЛЖ в выявлении стеноза КА получено низкое и среднее

Рисунок 1. ROC-кривая, демонстрирующая возможности показателя ГПСД ЛЖ до и после прекращения нагрузки в оценке стеноза КА



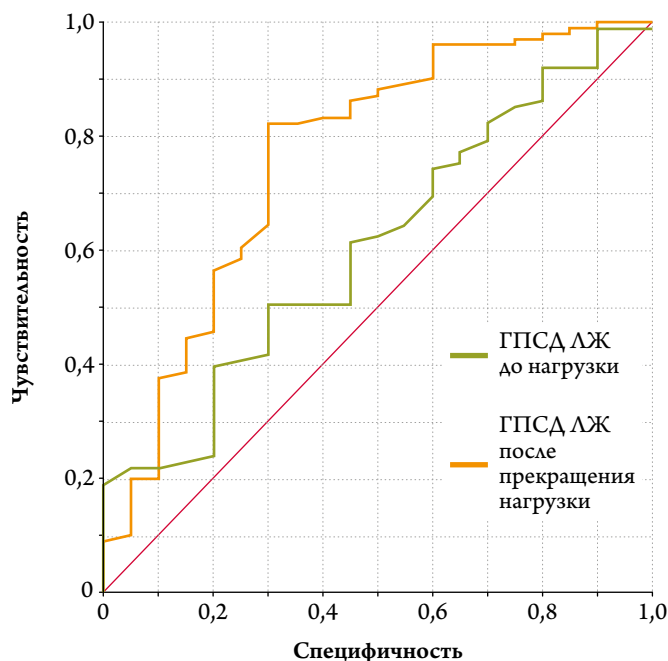
ГПСД ЛЖ до нагрузки: AUC $0,52 \pm 0,05$; 95% ДИ $0,42-0,63$ ($p=0,59$). ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки: AUC $0,62 \pm 0,05$; 95% ДИ $0,52-0,72$ ($p=0,02$). ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ЛЖ – левый желудочек; КА – коронарные артерии; ДИ – доверительный интервал

качество модели как в покое, так и после прекращения нагрузки, площадь под кривой (AUC) составила $0,52 \pm 0,05$ и $0,62 \pm 0,05$ соответственно.

На рис. 2 представлена ROC-кривая в оценке выраженного стеноза КА с использованием ГПСД ЛЖ. Оценка показателя ГПСД ЛЖ до нагрузки выявила среднее качество модели в оценке выраженности стеноза КА (AUC $0,63 \pm 0,06$) с максимальной чувствительностью 73% и специфичностью 51% при ГПСД ЛЖ 19,0%. По данным оценки ГПСД ЛЖ, после прекращения нагрузки было получено хорошее качество модели (AUC $0,76 \pm 0,06$) с чувствительностью и специфичностью 80 и 70% соответственно для ГПСД ЛЖ 16,9%.

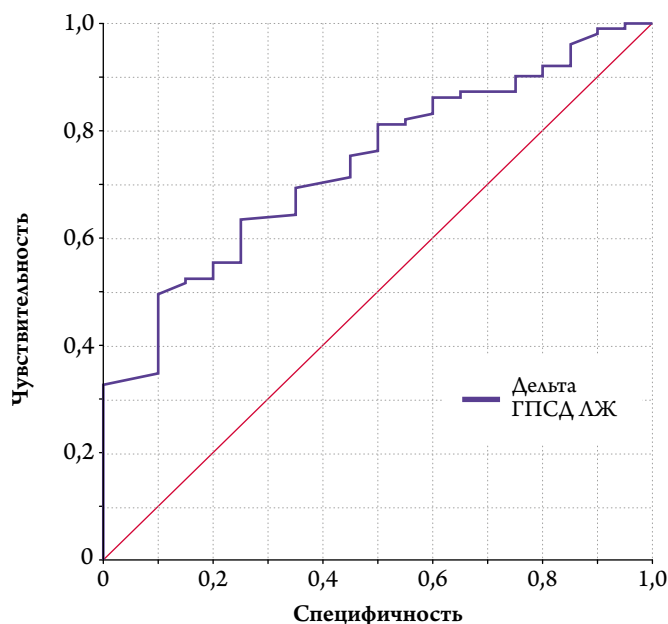
Дельта ГПСД ЛЖ была выше в группе пациентов с выраженным стенозом КА в сравнении с группами пациентов без стеноза КА и с умеренным стенозом КА – 1,7% [$-0,6$; $3,5$], в сравнении с $-1,6\%$ [$-3,4$; $0,8$] ($p<0,001$) и $-1,1\%$ [$-2,5$; $1,9$] ($p=0,02$) соответственно. При оценке дельты ГПСД ЛЖ в выявлении стеноза КА получено низкое качество модели (AUC $0,54 \pm 0,05$). На рис. 3 представлена ROC-кривая, демонстрирующая возможности дельты ГПСД ЛЖ в оценке выраженного стеноза КА. При определении диагностической значимости дельты ГПСД ЛЖ в оценке выраженного стеноза КА получено хорошее качество модели (AUC $0,73 \pm 0,05$), а чувствительность и специфичность составили 73 и 63% соответственно для значения $-0,3$.

Рисунок 2. ROC-кривая, демонстрирующая возможности показателя ГПСД ЛЖ до и после прекращения нагрузки в оценке выраженного стеноза КА



ГПСД ЛЖ до нагрузки: AUC $0,63 \pm 0,06$; 95% ДИ $0,47-0,73$ ($p=0,12$). ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки: AUC $0,76 \pm 0,06$; 95% ДИ $0,63-0,89$ ($p<0,001$). ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ЛЖ – левый желудочек; КА – коронарные артерии; ДИ – доверительный интервал.

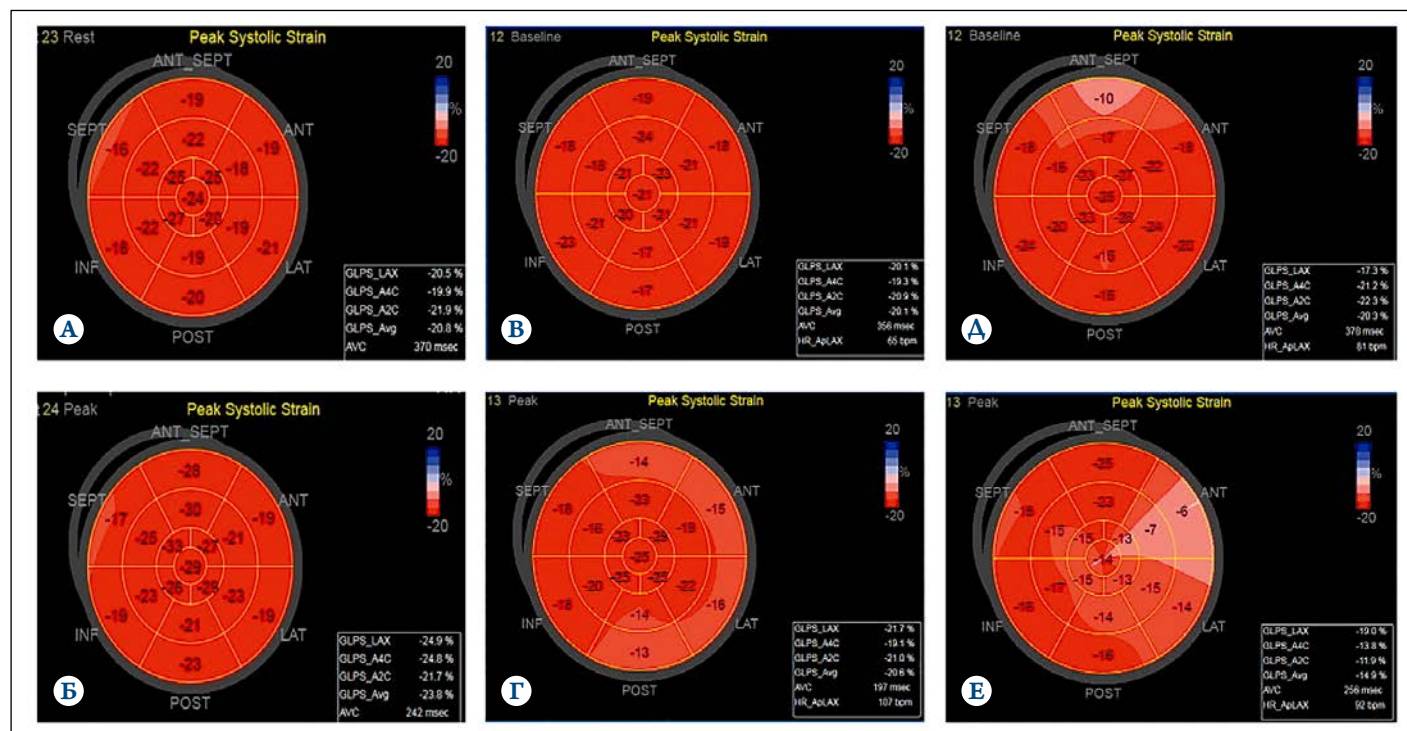
Рисунок 3. ROC-кривая, демонстрирующая возможности дельты ГПСД ЛЖ в оценке выраженного стеноза КА



AUC $0,73 \pm 0,05$; 95% ДИ $0,63-0,84$ ($p=0,001$). ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ЛЖ – левый желудочек; КА – коронарные артерии; ДИ – доверительный интервал.

В группе с гемодинамически значимым поражением КА у 14 пациентов ГПСД ЛЖ составила менее 16,9%, у 6 – более 16,9%. По клиническим и антропометрическим дан-

Рисунок 4. Клинический пример оценки ГПСД ЛЖ в покое и после прекращения нагрузки при спекл-трекинг стресс-эхокардиографии с использованием тредмил-теста



А, Б – без поражения КА; В, Г – 60% стеноз правой КА; Д, Е – многососудистое поражение коронарного русла. ГПСД ЛЖ – глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка; КА – коронарные артерии.

ным, а также по результатам стресс-ЭхоКГ пациенты статистически значимо не различались. Единственным показателем, статистически значимо различавшимся у этих пациентов, был ИНЛС ЛЖ после прекращения нагрузки – пациенты с ГПСД ЛЖ <16,9% имели статистически значимо большие значения, чем пациенты с ГПСД ЛЖ >16,9% (1,19±0,23 и 1,04±0,04 соответственно; $p=0,04$).

Динамика ГПСД ЛЖ у 3 пациентов из обследованных групп представлена на рис. 4.

Как представлено на рис. 4, при стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста наибольший прирост ГПСД ЛЖ наблюдался у пациента без стенозирующего поражения КА, минимальный прирост – у пациента с умеренным стенозом КА, а у пациента с выраженным стенозом КА отмечено снижение ГПСД ЛЖ.

Исходя из полученных данных, показатели ГПСД ЛЖ и ИНЛС ЛЖ, оцененные после прекращения нагрузки, статистически значимо различались между группой пациентов с выраженным стенозом КА и группами без поражения КА и с умеренным поражением КА. При оценке динамики ИНЛС ЛЖ было зарегистрировано отсутствие статистически значимого прироста в группах без поражения КА и с умеренным поражением КА и статистически значимый прирост в группе с выраженным стенозом КА. Оценка динамики ГПСД ЛЖ позволила выявить статистически значимый прирост значений в группе без поражения КА, статистически незначимый прирост ГПСД

ЛЖ в группе с умеренным поражением КА и статистически незначимое снижение ГПСД ЛЖ в группе с выраженным стенозом КА. При оценке диагностического значения показателей ГПСД ЛЖ и ИНЛС ЛЖ в выявлении выраженного стеноза КА для ГПСД ЛЖ была получена более высокая чувствительность, чем для ИНЛС ЛЖ (80 и 66% соответственно), однако специфичность была ниже (70 и 88% соответственно). У отдельных пациентов с выраженным стенозом КА ГПСД ЛЖ может быть не снижена.

Обсуждение

В нашем исследовании значения ГПСД ЛЖ в покое в группе пациентов с выраженным стенозом КА были меньше, чем в других группах пациентов, однако это различие не было статистически значимым. Это согласуется с результатами некоторых исследований, в которых у пациентов со стенозом КА регистрировалась сниженная ГПСД ЛЖ по данным ЭхоКГ в покое [17, 18]. При стресс-ЭхоКГ на этапе постнагрузки ГПСД ЛЖ в группе пациентов с выраженным стенозом КА оказалась статистически значимо ниже, чем в других группах. Это согласуется с данными исследования С. Aggeli и соавт. [19], в котором при стресс-ЭхоКГ с введением добутина ГПСД ЛЖ у пациентов со стенозом КА и без стеноза КА также достоверно различались лишь на пике нагрузки (18,95±4,34 и 23,16±3,30% соответственно; $p<0,001$).

В исследовании V. Uusitalo и соавт. [20] при стресс-ЭхоКГ с добутамином аналогичным образом различия между группами пациентов со стенозом КА и без стеноза КА были установлены лишь на этапе постнагрузки ($17,2 \pm 4,0$ и $19,8 \pm 2,1\%$, соответственно; $p=0,01$).

Стресс-ЭхоКГ позволяет оценить изменения показателей продольной систолической деформации в ответ на нагрузку. В нашем исследовании зарегистрирован прирост ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки в группах без стеноза КА ($с\ 19,1 \pm 3,1$ до $20,6 \pm 3,7\%$; $p=0,04$) и с умеренным стенозом КА ($с\ 19,0 \pm 2,7$ до $19,6 \pm 3,0\%$; $p=0,25$). В нескольких исследованиях у пациентов без стеноза КА при стресс-ЭхоКГ на пике нагрузки также был продемонстрирован прирост ГПСД ЛЖ [19, 21, 22]. В исследовании С.Д. Пирцхалава и соавт. [22], оценивавшим ГПСД ЛЖ при стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста и тканевой доплерографии, в группе пациентов без ИБС был зарегистрирован прирост значений на максимуме нагрузки ($с\ 20,0 \pm 1,7$ до $21,6 \pm 4,1\%$; $p=0,03$). Схожие данные представлены в работе С. Aggeli и соавт. [19], в которой зарегистрирован прирост ГПСД ЛЖ у пациентов без стеноза КА ($с\ 21,59 \pm 2,33$ до $23,16 \pm 3,30\%$) [19, 22].

По нашим данным, при стресс-ЭхоКГ прирост показателя визуальной оценки НЛС, в качестве которого мы использовали ИНЛС ЛЖ, наблюдался только у пациентов с выраженным стенозом КА. Визуальная оценка НЛС ЛЖ служит основным критерием преходящей ишемии миокарда при стресс-ЭхоКГ. Однако следует отметить, что в последние годы в ряде исследований показано существенное снижение частоты положительных проб при стресс-ЭхоКГ при использовании в качестве критерия преходящей ишемии миокарда визуальной оценки НЛС [23, 24]. В связи с этим постоянно идет поиск новых показателей для оценки функциональной значимости степени стеноза КА при стресс-ЭхоКГ, и большое внимание уделяется оценке показателей продольной систолической деформации ЛЖ. В недавно опубликованном мета-анализе К. Gupta и соавт. [25] показано, что анализ деформации миокарда во время стресс-ЭхоКГ выполним и обладает более высокой диагностической точностью для выявления клинически значимой ИБС по сравнению с визуальной оценкой только НЛС. По нашим данным, в группе пациентов с выраженным стенозом КА наблюдалось снижение ГПСД ЛЖ по сравнению с исходной, хотя оно и не достигало статистической значимости ($17,8 \pm 2,8$ в сравнении с $15,9 \pm 4,6\%$; $p=0,15$). Несмотря на это, по данным ROC-анализа, значение ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки менее $16,9\%$ позволяло предполагать выраженный стеноз КА с чувствительностью 80% и специфичностью 70% ($AUC\ 0,76 \pm 0,06$). Полученное нами значение ГПСД ЛЖ $16,9\%$ очень близко к значению, полученному в исследовании М. J. Mansour

и соавт. [11], в котором стресс-ЭхоКГ выполнялась с использованием физической нагрузки на полулежащем велоэргометре с постоянной регистрацией эхокардиографических данных. При этом показатели чувствительности и специфичности, как в исследовании М. J. Mansour и соавт. [11], так и по данным мета-анализа К. Gupta и соавт. [25], были выше, чем полученные нами. Вероятно, это обусловлено особенностями стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста, а именно тем, что регистрация данных для расчета ГПСД ЛЖ при этом виде нагрузки проводится сразу после прекращения пробы, а не на пике нагрузки, как это выполнялось в исследовании М. J. Mansour и соавт. и в других исследованиях, включенных в мета-анализ К. Gupta и соавт., где большинство проб выполнялось с введением фармакологических препаратов [11, 25]. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные исследования Y. Yu и соавт. [26], в котором обнаружено, что ГПСД ЛЖ у пациентов с множественным стенозом КА снижалась уже на первых ступенях нагрузки с введением добутина (10 мкг/кг/мин), еще до появления видимых НЛС.

Поскольку прослеживается определенная динамика в изменении ГПСД ЛЖ и ИНЛС ЛЖ, можно предположить, что оценка этих двух показателей позволяет наиболее точно оценивать сократимость миокарда ЛЖ. Это нашло подтверждение и в исследовании А. С. Ng и соавт. [27], в котором продемонстрировано, что визуальная оценка НЛС и показатель ГПСД ЛЖ в целом сопоставимы, а их комбинация при пробе с добутамином имела наибольшую чувствительность, специфичность и диагностическую точность в оценке выраженного стеноза КА.

Выводы

1. Значение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка после прекращения нагрузки менее $16,9\%$ позволяет предполагать выраженный стеноз коронарных артерий с чувствительностью 80% и специфичностью 70% ($AUC\ 0,76 \pm 0,06$; 95% доверительный интервал $0,63-0,89$; $p<0,001$).
2. У 70% пациентов с выраженным стенозом коронарных артерий глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка снижена в исходном состоянии и уменьшается в ответ на нагрузку.
3. У пациентов с неизмененными коронарными артериями при спекл-трекинг стресс-эхокардиографии с использованием тредмил-теста наблюдается прирост глобальной продольной систолической деформации левого желудочка.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.11.20

- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease: Analysis of Data From the World Health Organization and Coronary Artery Disease Risk Factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12(6):e005375. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375
- Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(9):1021–41. DOI: 10.1016/j.echo.2007.07.003
- Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2016;37(15):1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Cha M-J, Kim H-S, Kim SH, Park J-H, Cho G-Y. Prognostic power of global 2D strain according to left ventricular ejection fraction in patients with ST elevation myocardial infarction. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0174160. DOI: 10.1371/journal.pone.0174160
- Hubbard RT, Arciniegas Calle MC, Barros-Gomes S, Kukuzke JA, Pellikka PA, Gulati R et al. 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography predicts severe coronary artery disease in women with normal left ventricular function: a case-control study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):231. DOI: 10.1186/s12872-017-0656-5
- Billehaug Norum I, Ruddox V, Edvardsen T, Otterstad JE. Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis. A systematic review. *BMC Medical Imaging*. 2015;15(1):25. DOI: 10.1186/s12880-015-0067-y
- Rumbinaite E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Vieželis M, Čeponienė I, Lapinskas T, Žvirblytė R et al. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina*. 2016;52(6):331–9. DOI: 10.1016/j.medici.2016.11.005
- Nishi T, Funabashi N, Ozawa K, Nishi T, Kamata T, Fujimoto Y et al. Regional layer-specific longitudinal peak systolic strain using exercise stress two-dimensional speckle-tracking echocardiography for the detection of functionally significant coronary artery disease. *Heart and Vessels*. 2019;34(8):1394–403. DOI: 10.1007/s00380-019-01361-w
- Park JH, Woo JS, Ju S, Jung SW, Lee I, Kim JB et al. Layer-specific analysis of dobutamine stress echocardiography for the evaluation of coronary artery disease. *Medicine*. 2016;95(32):e4549. DOI: 10.1097/MD.0000000000004549
- Mansour MJ, AlJaroudi W, Hamoui O, Chaaban S, Chammas E. Multimodality imaging for evaluation of chest pain using strain analysis at rest and peak exercise. *Echocardiography*. 2018;35(8):1157–63. DOI: 10.1111/echo.13885
- Ejlertsen JA, Poulsen SH, Mortensen J, May O. Diagnostic value of layer-specific global longitudinal strain during adenosine stress in patients suspected of coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33(4):473–80. DOI: 10.1007/s10554-016-1022-x
- 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
- 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
- Picano E, Bombardini T, Kovačević Preradović T, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Ciampi Q. Left ventricular contractile reserve in stress echocardiography: the bright side of the force. *Kardiologia Polska*. 2019;77(2):164–72. DOI: 10.5603/KP.a2019.0002
- Gavrilova N.E., Metelskaya V.A., Perova N.V., Yarovaya E.B., Boytsov S.A., Mazaev V.P. Factor analysis and individual prognosis for the patients with first revealed arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(6):24–9. [Russian: Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(6):24–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29
- Moustafa S, Elrabat K, Swailem F, Galal A. The correlation between speckle tracking echocardiography and coronary artery disease in patients with suspected stable angina pectoris. *Indian Heart Journal*. 2018;70(3):379–86. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.09.220
- Gaibazzi N, Pigazzani F, Reverberi C, Porter TR. Rest global longitudinal 2D strain to detect coronary artery disease in patients undergoing stress echocardiography: a comparison with wall-motion and coronary flow reserve responses. *Echo Research and Practice*. 2014;1(2):61–70. DOI: 10.1530/ERP-14-0020
- Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, Panagopoulou V, Kastellanos S, Toutouzias K et al. Two-dimensional speckle tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;13(1):43. DOI: 10.1186/s12947-015-0038-z
- Uusitalo V, Luotolahti M, Pietilä M, Wendelin-Saarenhovi M, Hartiala J, Saraste M et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking during Dobutamine Stress Echocardiography in the Detection of Myocardial Ischemia in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(5):470–479.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2015.12.013
- Hwang H-J, Lee H-M, Yang I-H, Lee JL, Pak H-Y, Park C-B et al. The Value of Assessing Myocardial Deformation at Recovery after Dobutamine Stress Echocardiography. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2014;22(3):127–33. DOI: 10.4250/jcu.2014.22.3.127
- Pirtskhalava S.D., Asymbekova E.U., Akhmedyarova N.K., Rakhimov A.Z., Buziashvili V.Yu., Tugeeva E.F. et al. Changes in myocardial deformation of the left ventricle in patients with ischemic heart disease under stress echocardiography. *Clinical Physiology of Circulation*. 2018;15(4):249–60. [Russian: Пиртхалава С.Д., Асымбекова Э.У., Ахмедьярова Н.К., Рахимов А.З., Бузиашвили В.Ю., Тугеева Э.Ф. и др. Изменения деформации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца при стресс-эхокардиографии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2018;15(4):249–60]. DOI: 10.24022/1814-6910-2018-15-4-249-260
- Cortigiani L, Ramirez P, Coltelli M, Bovenzi F, Picano E. Drop-off in positivity rate of stress echocardiography based on regional wall motion abnormalities over the last three decades. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(4):627–32. DOI: 10.1007/s10554-018-1501-3
- Barbieri A, Mantovani F, Bursi F, Bartolacelli Y, Manicardi M, Lauria M et al. 12-year Temporal Trend in Referral Pattern and Test Results of Stress Echocardiography in a Tertiary Care Referral Center with Moderate Volume Activities and Cath-lab Facility. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2018;28(1):32–8. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_48_17
- Gupta K, Kakar TS, Gupta A, Singh A, Gharpure N, Aryal S et al. Role of left ventricle deformation analysis in stress echocardiography for significant coronary artery disease detection: A diagnostic study meta-analysis. *Echocardiography*. 2019;36(6):1084–94. DOI: 10.1111/echo.14365
- Yu Y, Villarraga HR, Saleh HK, Cha SS, Pellikka PA. Can ischemia and dyssynchrony be detected during early stages of dobutamine stress echocardiography by 2-dimensional speckle tracking echocardiography? *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2013;29(1):95–102. DOI: 10.1007/s10554-012-0074-9
- Ng ACT, Sitges M, Pham PN, Tran DT, Delgado V, Bertini M et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *American Heart Journal*. 2009;158(5):836–44. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.09.010

Зубарева М. Ю., Малышев П. П., Аншелес А. А., Сергиенко И. В.

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

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КАЛЬКУЛЯТОРА Aterostop

Цель	Анализ первых результатов применения калькулятора Aterostop для комплексной оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).
Материал и методы	В одномоментном исследовании у 460 практически здоровых лиц и пациентов с установленным ССЗ атеросклеротического генеза проведен анализ основных и дополнительных факторов риска с использованием приложения (калькулятора) Aterostop, разработанного в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва.
Результаты	К категориям очень высокого и экстремального риска относились 45,4% обследуемых лиц. Возраст, частота курения, артериальной гипертензии и сахарного диабета (СД) увеличивались по мере увеличения риска; для СД был характерен экспоненциальный рост. Прием гиполипидемических препаратов на момент исследования отметили 129 (28%) человек, у них уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови были достоверно ниже, чем у не получавших лечения. Однако степень достижения целевого уровня была обратно пропорциональна риску: наибольшее число лиц с достигнутыми целевыми уровнями ХС ЛНП отмечалось в категории низкого, а наименьшее – в категории экстремального риска (75% против 3,7%, соответственно).
Заключение	Полученные с помощью калькулятора Aterostop результаты подтверждают данные более ранних исследований о недостаточной эффективности проводимых мер первичной и вторичной профилактики ССЗ атеросклеротического происхождения, что требует более тесного и плодотворного сотрудничества врача и больного.
Ключевые слова	Атеросклероз; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; факторы риска; холестерин
Для цитирования	Zubareva M.Y., Malyshev P.P., Ansheles A.A., Sergienko I.V. Assessment of Risk Factors for Atherosclerosis in Individuals of Different Categories of Cardiovascular Risk Using the Aterostop Calculator. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):12–17. [Russian: Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Аншелес А.А., Сергиенко И.В. Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц различных категорий риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при использовании калькулятора Aterostop. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):12–17].
Автор для переписки	Малышев Павел Прокопьевич. E-mail: pavel-malyshev@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения Европы [1] и России. Смертность от ССЗ, вызванных атеросклерозом, в нашей стране остается на высоком уровне. С наличием ССЗ связаны как высокий уровень инвалидизации населения, так и значительные материальные затраты. Известно, что развитие атеросклероза связано с факторами риска (ФР), среди которых основными являются пожилой возраст, повышение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов, не относящихся к липопротеинам высокой плотности (ХС не-ЛВП), снижение уровней ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), курение и семейный анамнез ССЗ атеросклеротического происхождения [2]. Риск развития ССЗ особенно возрастает при наличии нескольких ФР. Устранение имею-

щихся у пациента ФР составляет основу профилактики и лечения ССЗ атеросклеротического происхождения в настоящее время.

Сотрудниками ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ кардиологии») было разработано приложение Aterostop – инновационный программный продукт для комплексной оценки риска развития ССЗ – так называемого сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Данное приложение, учитывающее новые рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза [4], позволяет не только оценивать риск, но и определять достижение пациентом целевых уровней ХС ЛНП в плазме крови, а также предоставляет рекомендации по коррекции гиполипидемической терапии. Калькулятор реализован в виде браузерной веб-версии, а также мобильного приложения для платформ Android и iOS. Важно отметить, что данное приложение предназначено для ис-

пользования не только специалистами, но и обычными гражданами, что значительно повышает уровень информированности населения о персональном ССР и возможных мерах по его снижению.

Цель

Анализ первых результатов использования калькулятора (приложения) Aterostop для оценки ССР, распространенности основных ФР, степени их коррекции, уровней ХС ЛНП в плазме крови, получения информации о достижении целевого уровня ХС ЛНП соответственно категории риска на достаточно крупной выборке лиц в рамках как первичной, так и вторичной профилактики атеросклероза.

Материал и методы

Калькулятор (Приложение) Aterostop представляет собой форму для самостоятельного заполнения пользователем, включающую данные анамнеза и ряд количественных показателей. На основании полученных из формы данных согласно алгоритму работы приложения рассчитывается категория риска у конкретного пациента, даются оценка достижения целевого уровня ХС ЛНП и рекомендации для его достижения (при необходимости). Приложение реализовано в виде кросс-платформенного интернет-ресурса (URL: <https://aterostop.ru/calc/>), находящегося в открытом доступе, а также в виде бесплатного мобильного приложения Aterostop, устанавливаемого на любое устройство под управлением операционных систем Android или iOS с официальных магазинов PlayMarket (Google) и AppStore (Apple) соответственно. Приложение оперирует обезличенной информацией и в перспективе позволит мониторировать распределение фенотипов атеросклероза и ФР развития ССЗ на уровне популяционных когорт, предупреждает о необходимости изменять терапию только согласно рекомендациям лечащего врача, имеет понятный и простой интерфейс.

Алгоритм работы приложения осуществляется следующим образом: указываются необходимые данные о пациенте, рассчитываются промежуточные параметры по определенным формулам, после чего рассчитываются окончательные параметры. По значениям окончательных параметров пациенту предоставляется текстовая выписка, включающая информацию о ССР, достижении целевых уровней ХС ЛНП в плазме крови и изменения гиполлипидемической терапии.

По результатам расчета параметров пользователю выводится один из вариантов вероятности угрожающего жизни сердечно-сосудистого осложнения (ССО) в ближайшие 10 лет. Второй блок выдачи результатов субъекту включает рекомендации по терапии дислипидемии и профилактике ССО. Третий блок оценивает достижение пациентом целевых уровней ХС ЛНП и предлагает вари-

анты изменения гиполлипидемической терапии. Четвертый блок включает расчет дополнительных параметров: индекса массы тела (ИМТ) с указанием наличия дефицита или избыточной массы тела, а также рассчитывает скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI с указанием стадии ХБП.

По результатам расчета параметров пользователю выводится один из следующих вариантов вероятности угрожающего жизни ССО в ближайшие 10 лет: низкий риск (<1%); умеренный риск (1–4%), высокий риск (5–9%), очень высокий риск (10–45%), экстремальный риск (>45%), и соответствующие целевые уровни ХС ЛНП: $\leq 3,0$ ммоль/л; $\leq 2,6$ ммоль/л; $\leq 1,8$ ммоль/л; $\leq 1,4$ ммоль/л; $\leq 1,0$ ммоль/л, оптимально – $\leq 1,0$ ммоль/л.

Оценка данных, внесенных пользователями в мобильное приложение Aterostop в течение 2019–2020 гг., проводилась в сентябре 2020 г. В ходе набора выявляли сомнительные данные, касающиеся как незаполненных модулей, так и их неточного заполнения. В итоговый анализ были включены показатели 460 мужчин и женщин.

Исследование выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica («Statsoft», США). Собранные данные были представлены различными шкалами, как непрерывными величинами, так и бинарными. Основными инструментами анализа были описательная статистика, проверка гипотез с использованием статистических критериев и графические представления. Для количественных переменных проводили оценку нормальности распределения показателей с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для межгрупповых сравнений использовали t-критерий при нормальном распределении переменных или критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. В зависимости от вида распределения количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ или медианы и межквартильного интервала – $Me [Q_1; Q_3]$. Для анализа качественных данных применяли подсчет абсолютных и относительных частот. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В анализ были включены данные 460 мужчин и женщин. Распределение лиц по категориям ССР показало, что в категорию низкого риска вошли 96 человек, умеренного – 100, высокого – 55, очень высокого – 135 и экстремального риска – 74 пациента. К категориям очень высокого и экстремального риска относились 45,4% обследуемых лиц (рис. 1).

Возраст обследованных лиц составил от 19 до 90 лет с медианой 53,5 [39; 65] года. Данные по возрастному

Рисунок 1. Распределение включенных в исследование лиц (n=460) по категориям риска



Рисунок 3. Распределение лиц разного пола соответственно категории риска

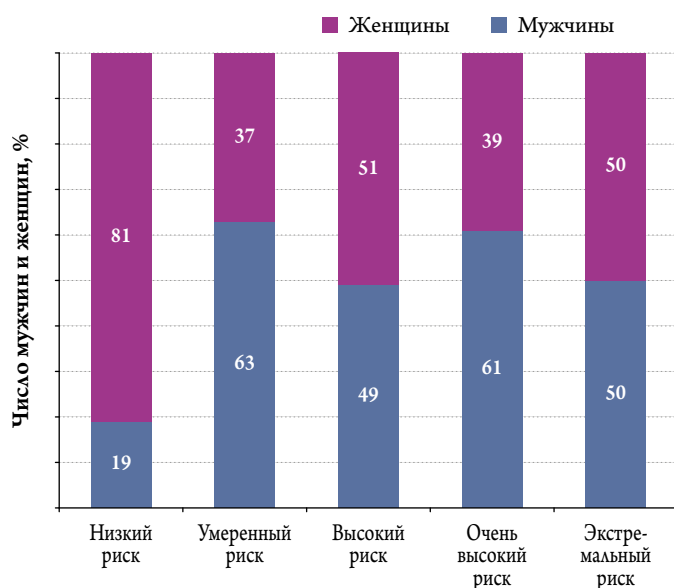
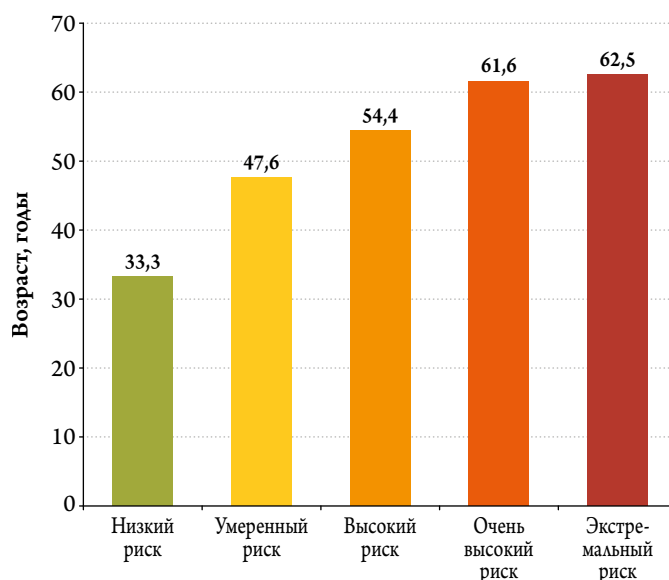


Рисунок 2. Средний возраст обследованных лиц в соответствии с категорией риска



составу в соответствии с категорией риска представлены на рис. 2. Они согласуются с известным положением о том, что увеличение возраста напрямую связано с повышением ССР.

Обследованные лица разного пола были представлены в равных долях: 49,6% мужчин и 50,4% женщин. При гендерном анализе соответственно категории риска в группе низкого риска, как и ожидалось, преобладали женщины (рис. 3).

Курение, АГ и СД относятся к главным ФР развития ССЗ атеросклеротического происхождения. Постепенное увеличение распространенности этих ФР в соответствии с категорией риска показано на рис. 4; что касается СД, то для него был характерен экспоненциальный рост.

Рисунок 4. Распространенность основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний соответственно категории риска

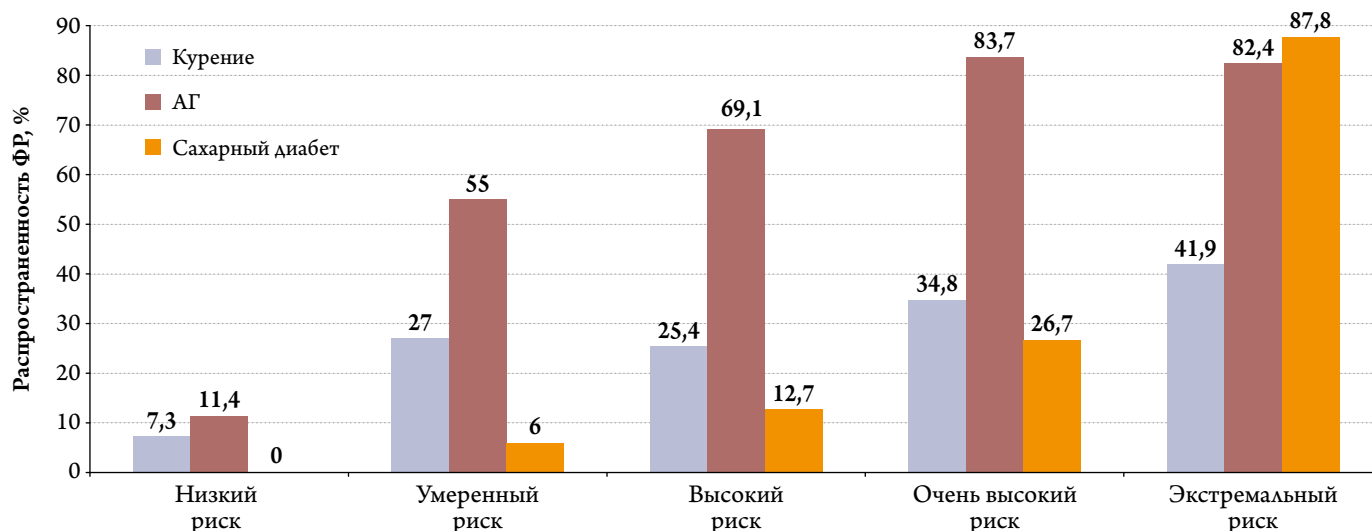


Рисунок 5. Распространенность курения среди лиц разного пола соответственно категории риска

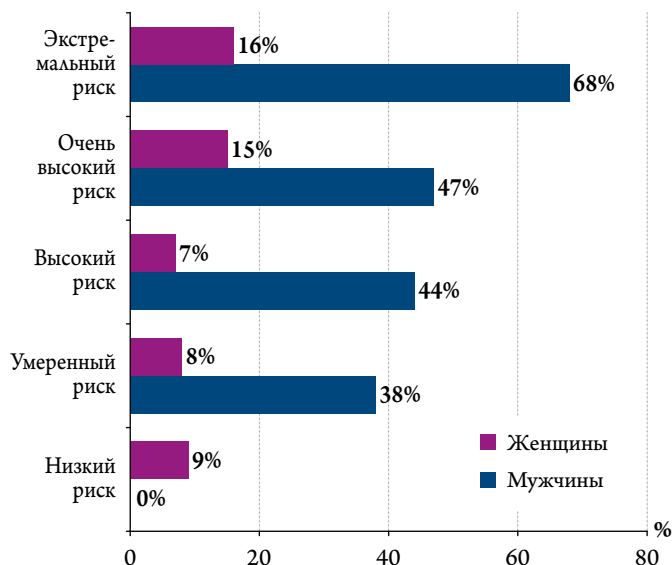
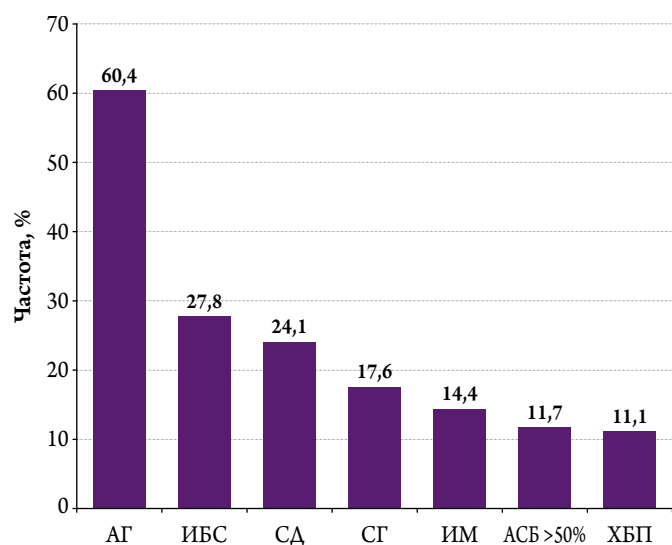


Рисунок 6. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения и других заболеваний/патологических состояний, способствующих их развитию, в популяции обследованных лиц (n=460)

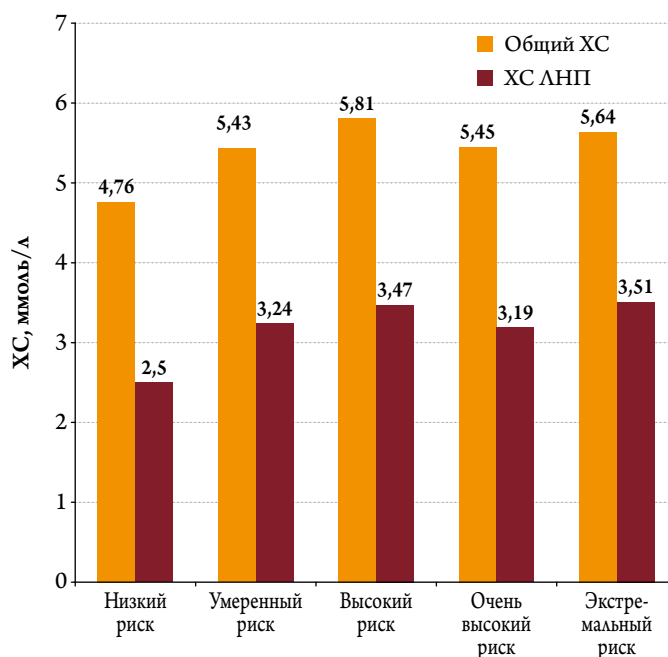


АГ – артериальная гипертензия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СГ – семейная гиперхолестеринемия; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

При гендерном анализе во всех категориях риска, исключая низкий риск, распространенность курения была выше среди мужчин (рис. 5).

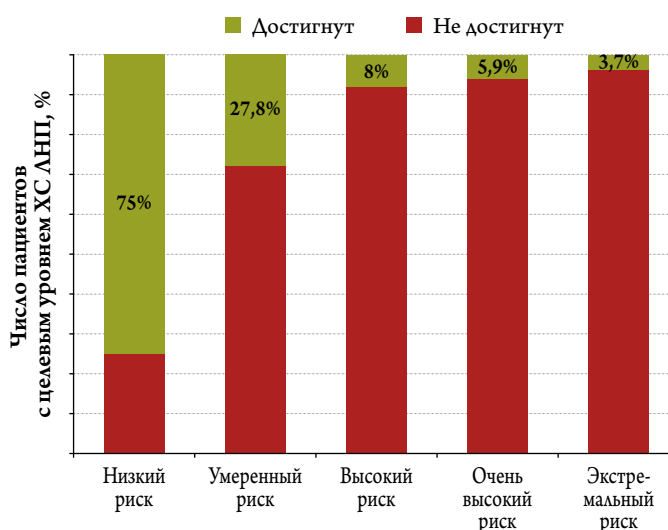
Окружность талии (ОТ), которая в норме не должна превышать 102 и 88 см у мужчин и женщин соответственно, в нашем исследовании составила в среднем $94,1 \pm 13,3$ см у мужчин и $86,1 \pm 16,9$ см – у женщин. Средние значения другого дополнительного ФР – ИМТ были повышены во всех категориях риска, кроме низкого: 24,1;

Рисунок 7. Средние уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме у обследованных лиц соответственно категории риска



ХС – холестерин, ЛНП – липопротеины низкой плотности.

Рисунок 8. Достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови в зависимости от категории риска



27,9; 27,8; 28,9 и 30,2 кг/м² в категориях низкого, умеренного, высокого, очень высокого и экстремального риска соответственно.

ССЗ атеросклеротического генеза или другие заболевания/патологические состояния, способствующие их развитию, во всей популяции включенных в исследование лиц представлены на рис. 6.

В группе обследуемых лиц частота оперативных вмешательств на сосудах составила: транслуминальной бал-

Таблица 1. Сравнение средних уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности плазмы при наличии/в отсутствие гиполипидемической терапии

Показатель	Мужчины		Женщины	
	терапия (–) (n=60)	терапия (+) (n=71)	терапия (–) (n=67)	терапия (+) (n=58)
Общий холестерин, ммоль/л	5,31±1,12	5,1±1,32	5,58±1,21	5,05±1,33*
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,0; 2,13]	1,81 [1,34; 2,2]	1,7 [1,15; 2,73]	1,7 [1,27; 2,0]
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,49±1,21	2,99±1,26*	3,37±1,61	2,82±1,12**
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,16±0,37	1,18±0,36	1,63±0,57	1,61±0,63

* – p=0,01, ** – p=0,02. ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности.

лонной коронарной ангиопластики со стентированием – 10,7%, коронарного шунтирования – 3,3%, реваскуляризации в связи с периферическим атеросклерозом – 1,7%.

Особый интерес при использовании описываемого калькулятора представляли полученные данные по оценке липидного состава крови. Средние уровни общего ХС и ХС ЛНП соответственно категории риска показаны на рис. 7.

Факт приема гиполипидемических препаратов на момент пользования калькулятором отметили 129 (28%) пациентов, отрицали гиполипидемическую терапию – 127 (27,6%), не представили данных 204 (44,3%). Сравнение показателей липидного состава крови у лиц, находящихся на гиполипидемической терапии и без нее, показало достоверно более низкие уровни ХС ЛНП у получавших лечение независимо от пола (табл. 1). Однако анализ достижения целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от категории риска показал, что степень достижения целевого уровня была обратно пропорциональна риску: наибольшее число лиц с достигнутым уровнем ХС ЛНП отмечалось в категории низкого, а наименьшее – экстремального риска (рис. 8).

Обсуждение

В отечественной медицинской практике отсутствуют примеры реализации комплексных алгоритмов расчета ССР, предоставляющих гражданам объективную информацию, с одной стороны, основанную на крупных популяционных исследованиях, и, с другой стороны, доступных для самостоятельного использования для скрининга вероятных ССЗ и их осложнений. Хорошо известна шкала оценки прогноза развития фатальных ССО в общей популяции в течение ближайших 10 лет (Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE), который учитывает 5 клинико-демографических характеристик: пол, возраст (40 лет и старше), статус курения, уровень общего ХС и уровень систолического артериального давления (АД) [5]. Этот способ оценки сопоставим по своей сути с калькулятором Aterostop и является его прототипом. Недостатком шкалы SCORE можно считать небольшой охват, поскольку эта оценка риска предназначена для лиц европейской популяции не моложе 40 лет без установленных ССЗ. За-

дачей создания Aterostop была разработка комплексной оценки ССР с определением целевых уровней ХС ЛНП и возможной коррекции индивидуальной гиполипидемической терапии. Это достигается тем, что при данном способе оценки риска используются некоторые дополнительные данные (семейного и персонального анамнеза гиперхолестеринемии и ССЗ, уровней общего ХС и ХС ЛНП в плазме крови), оценивается вероятность наличия семейной гиперхолестеринемии, осуществляется количественная (в баллах) оценка риска возникновения угрожающего жизни ССО в ближайшие 10 лет, а также определяется целевой уровень ХС ЛНП и его достижение/недостижение у пациента, на основании чего проводится коррекция гиполипидемической терапии.

Данная работа продемонстрировала, что при использовании приложения Aterostop может быть получена ценная практическая информация как на индивидуальном, так и на более высоком (когортном) уровне. Проведенное исследование показало, что почти у 50% воспользовавшихся калькулятором лиц было установленное ССЗ атеросклеротического генеза. Возраст закономерно увеличивался с утяжелением риска, свидетельствуя в очередной раз, что является одной из наиболее устойчивых детерминант ССР. Значительные гендерные различия (с преобладанием женщин) отмечались только в категории низкого риска, тогда как в других категориях риска соотношение между полами выравнивалось, что, возможно, было связано с наступлением менопаузы и утратой защитного влияния эстрогенов у женщин. Так, средний возраст лиц в категории высокого риска составил 54,4 года, что для большинства лиц женского пола ассоциируется с прекращением менструального цикла и наступлением менопаузы.

Главные ФР, такие как курение, АГ и СД, продемонстрировали линейный рост частоты по мере усиления ССР, однако для СД был отмечен экспоненциальный рост. Гендерный анализ показал, что во всех категориях риска, кроме категории низкого риска, в которой курящих мужчин не было, частота курения была значительно выше среди мужчин. Полученные нами результаты согласуются с данными регистра ESC-EORP EUROASPIRE V, обобщившего результаты опросов, проведенных в 27 странах у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом.

По данным этого исследования, у большинства пациентов сохранялся нездоровый образ жизни, включая курение, нездоровое питание и гиподинамию; у большинства больных также не удалось достичь целевых уровней АД [6].

Увеличение среднего значения ОТ у женщин (86,1 см) свидетельствовало, что среди них чаще встречались лица с абдоминальным типом ожирения и, вероятно, с метаболическим синдромом. Учитывая показатели ИМТ, для лиц большинства категорий, кроме низкого риска, характерной была избыточная масса тела.

Как отмечено ранее, почти 50% анализируемых лиц составили пациенты с ССЗ атеросклеротического генеза, чаще в виде ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда. Высокой оказалась также частота тяжелого наследственного липидного нарушения – семейной гиперхолестеринемии, однако для подтверждения этого диагноза требуются участие подготовленного медицинского персонала (врача-липидолога) и/или анализ ДНК.

Особый интерес представляли данные по оценке липидного состава крови обследованных лиц. Известно, что целевой уровень ХС ЛНП в плазме крови зависит от категории риска – и он тем ниже, чем выше риск. Однако при первом же взгляде на полученные данные видно, что такой тенденции не отмечалось; более того, во всех категориях риска, начиная с категории умеренного риска и заканчивая экстремальным риском, средний уровень ХС ЛНП (3,19–3,51 ммоль/л) был выше, чем в категории низкого риска (2,5 ммоль/л), что свидетельствует либо о неадекватности гиполипидемической терапии, либо об ее отсутствии. И хотя сравнение показателей липидного состава крови у лиц, получающих гиполипидемиче-

скую терапию и без нее, показало достоверно более низкие уровни ХС ЛНП в плазме у получавших лечение лиц, независимо от пола, анализ показал, что процент достижения целевых уровней ХС ЛНП снижался по мере утяжеления риска, несмотря на то что все пациенты из группы очень высокого и экстремального риска должны были получать медикаментозную гиполипидемическую терапию. По сравнению с данными российской части исследования DYSIS, опубликованными в 2012 г. [7], процент лиц, достигших целевых уровней ХС ЛНП в плазме (соответственно категории риска), по данным калькулятора Aterostop оказался несколько ниже: <1,8 ммоль/л – 12,2 и 8%, <2,6 ммоль/л – 30,3 и 27,9%, соответственно. Однако целевого уровня ХС ЛНП <3,0 ммоль/л, который сейчас рекомендован для категории низкого риска, удалось достичь большему числу лиц по сравнению с выборкой в DYSIS – 75 и 53,4%, соответственно.

Заключение

Результаты, полученные с помощью калькулятора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний Aterostop, в целом подтверждают данные более ранних исследований о недостаточной эффективности проводимых мер первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического происхождения, что требует более тесного и плодотворного сотрудничества врача и больного.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European cardiovascular disease statistics 2017 edition. European Heart Network, Brussels. Av at: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>. 2017. [192p]
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AL et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease - Executive Summary. Endocrine Practice. 2017;23(4):479–97. DOI: 10.4158/EP171764.GL
3. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Boytsov S.A. Mobile application “Aterostop” for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population. Therapeutic Archive. 2021; (in press). [Russian: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Бойцов С.А. Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в Российской популяции. Терапевтический архив. 2021. (в печати)]
4. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
6. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
7. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78

Горбунова Е. В., Дуванова С. П., Филимонов К. М., Мамчур С. Е., Макаров С. А.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ВЫБОРЕ АНТИКОАГУЛЯНТА

Цель	Оценить эффективность модуля принятия решений в выборе перорального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий.
Материал и методы	Обследованы 638 больных с фибрилляцией предсердий в возрасте $68,2 \pm 4,5$ года. Использовались шкалы CHA ₂ DS ₂ -VASc, HAS-BLED, 2MACE, калькулятор клиренса креатинина и опросник Мориски–Грина.
Результаты	У 311 (48,75%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, персистирующая – у 138 (21,6%), длительно персистирующая – у 44 (6,9%), постоянная – у 145 (22,7%) больных. Средняя оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc составила 4,82 балла, по шкале HAS-BLED – 2,9 балла и 2MACE – 2,28 балла, приверженность к лечению – 3,52 балла. Ривароксабан принимали 172 (26,9%) пациента, апиксабан – 166 (26%), дабигатран – 84 (13,2%), варфарин – 210 (32,9%), ацетилсалициловую кислоту – 6 (1%).
Заключение	Разработанный модуль принятия решений основан на научном обосновании персонализированного выбора перорального антикоагулянта, способствует актуализации знаний по основным вопросам назначения.
Ключевые слова	Персонализированный выбор антикоагулянта; фибрилляция предсердий; алгоритм
Для цитирования	Gorbunova E.V., Duvanova S.P., Filimonov K.M., Mamchur S.E., Makarov S.A. Efficiency of the Decision-Making Module in the Personalized Choice of an Anticoagulant. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):18–22. [Russian: Горбунова Е.В., Дуванова С.П., Филимонов К.М., Мамчур С.Е., Макаров С.А. Эффективность модуля принятия решений в персонализированном выборе антикоагулянта. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):18–22].
Автор для переписки	Горбунова Елена Владимировна. E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Введение

В настоящее время при лечении больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в арсенале врача имеется несколько пероральных антикоагулянтов. Правильный выбор антикоагулянта позволяет избежать нежелательных явлений и улучшить прогноз. Антикоагулянты могут вызвать геморрагические осложнения, а при недостаточной дозировке имеется высокий риск развития тромботических осложнений. Если для антагониста витамина К – АВК (варфарина) требуются контроль международного нормализованного отношения (МНО) и строгий учет особенностей пищевого и лекарственного взаимодействия [1], то для прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) не обязателен контроль показателей свертываемости крови. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и опыт клинической практики диктуют приоритетность назначения ПОАК [2].

В рамках реализации гранта Российского кардиологического общества кардиологами Кузбасского научного общества разработан модуль принятия решений «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий», который представляет собой программу ЭВМ, основанную на алгоритме выбора ПОАК при ФП с учетом клинических рекомендаций, стандартов и ин-

струкций по применению антикоагулянта (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» № 2019662306 от 20.09.2019). Внесенная в электронную амбулаторную карту врачом информация учитывается в выборе антикоагулянта при формировании регистра больных с ФП (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронный регистр пациентов с фибрилляцией предсердий» № 2019662305 от 20.09.2019).

Цель исследования

Оценить эффективность модуля «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» при анализе соответствия рекомендуемого и самостоятельно назначенного кардиологом антикоагулянта.

Материал и методы

С июля 2019 г. по март 2020 г. в исследовании приняли участие 638 человек, включенных в регистр больных с ФП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, соответствовало Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием

человека». Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Алгоритм выбора антикоагулянта основан на рекомендациях Европейского общества кардиологов и инструкции по применению антикоагулянтов. В новых рекомендациях по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов приводится принцип – сначала надо подтвердить аритмию, охарактеризовать ФП, затем назначить антикоагулянтную терапию, проводить контроль симптомов и лечение сопутствующей патологии [3].

Алгоритм профилактики инсульта и тромбоемболий включает несколько шагов. Пациентам с механическими протезами и умеренным и тяжелым митральным стенозом назначается варфарин. В других случаях сначала выявляются пациенты с низким риском развития инсульта, им не назначается антикоагулянтная и антитромботическая терапия. Затем оценивается возможность профилактики инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, по числу баллов определяется класс показаний к назначению ПОАК или АВК при соблюдении времени терапевтического диапазона выше 70%.

Непременным условием является коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений по шкале HAS-BLED, которую в модуле принятия решений учитывали при формировании заключения кардиолога. В алгоритме использован калькулятор расчета клиренса креатинина, в прогнозировании риска развития коронарных осложнений применяли шкалу 2MACE. Приверженность к терапии оценивали с помощью опросника Мориски–Грина.

При качественном анализе соотношения антикоагулянтов, рекомендуемых программой ЭВМ и реально назначенных врачами на амбулаторном приеме, строили таблицы сопряженности с последующим применением критерия хи-квадрат Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05. Применяли стандартный пакет программ Statistica v. 8.0.

Результаты

В исследовании на базе поликлиники кардиологического диспансера с июля 2019 г. по март 2020 г. приняли участие 638 человек (из них 56,7% женщин), внесенных в регистр больных с ФП, в возрасте 68,2±4,5 года. У 311 (48,75%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, персистирующая – у 138 (21,6%), постоянная – у 145 (22,7%) больных. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4,82 балла, HAS-BLED – 2,9 балла, 2MACE – 2,28 балла, приверженность к лечению – 3,52 балла.

Признаки хронической сердечной недостаточности регистрировали по классификации NYHA: функциональный класс (ФК) I у 56 (8,8%) пациентов,

ФК II – у 451 (70,7%), ФК III – у 120 (18,8%) и ФК IV – у 11 (1,72%). Гипертоническая болезнь отмечалась у 588 (92,2%) больных, из них стадия II – у 147 (23,04%), стадия III – у 434 (68%). Данные о перенесенном ишемическом инсульте имелись у 64 (10%) пациентов, заболевании периферических артерий – у 44 (6,9%), сахарном диабете (СД) – у 103 (16,14%). Злокачественные новообразования диагностировались в 23 (3,6%) случаях. Основной причиной ФП была ишемическая болезнь сердца (48,1%), при этом инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 22,47% больных. Среди обследуемых у 27 (8,8%) выполнено коронарное шунтирование, у 64 (20,8%) – чрескожное коронарное вмешательство со стентированием.

В настоящем исследовании был проведен анализ фактически назначенной антикоагулянтной терапии и рассчитанной терапии при использовании персонализированного подхода. Ривароксабан принимали 172 (26,9%) пациента, апиксабан – 166 (26%), дабигатран – 84 (13,2%), варфарин – 210 (32,9%) больных, 6 (1%) пациентов использовали в лечении ацетилсалициловую кислоту.

На основании разработанного нами алгоритма следовало рекомендовать прием ривароксабана в 2 раза чаще ($p=0,0002$), реже на 10% назначать апиксабан ($p=0,0771$), уменьшить на 15% ($p=0,0150$) прием варфарина (рекомендовать его больным с протезированными клапанами сердца и митральным стенозом средней и тяжелой степени) и не назначать при ФП ацетилсалициловую кислоту.

Обсуждение

Подводя итог изложенному, следует отметить, что назначение ривароксабана среди ПОАК является приоритетным по ряду причин. Прежде всего это связано с тем, что распространенность ФП увеличивается с возрастом [4]. Следует признать, что возраст является одним из важных факторов развития острых сосудистых катастроф: чем старше возраст больного, тем больше риск. В возрасте 80–90 лет каждый четвертый пациент может перенести инсульт, если не получает лечение [5]. Кроме того, возраст старше 65 лет, являясь одновременно фактором риска развития ишемических и геморрагических осложнений, в большей степени повышает риск развития кардиоэмболических осложнений, что нашло подтверждение в общепринятых шкалах оценки риска у пациентов с ФП [3].

В исследовании ROCKET AF было показано, что применение ривароксабана по сравнению с варфарином в популяции пожилых пациентов с ФП (средний возраст 73 года) сопровождалось снижением риска развития кардиоэмболических осложнений с одновременным снижением риска наиболее тяжелых геморрагических осложнений, включая фатальные кровотечения [6]. Положительные эффекты, связанные с применением ривароксабана в популяциях пожилых пациентов из ис-

следования ROCKET AF, были подтверждены и в исследованиях реальной клинической практики, в которые включались пациенты еще более пожилого возраста. Так, в программе PREFER in AF, в которой приняли участие пациенты в среднем возрасте 80 лет, применение ривароксабана приводило к снижению общего числа осложнений (ишемических и геморрагических) на 42% [7]. По данным исследования SAFIR AC [8], в популяции пациентов гериатрических практик Франции (средний возраст 86 лет) было показано, что ривароксабан статистически значимо снижал риск тяжелых кровотечений в сравнении с варфарином, в том числе внутричерепных.

Известные факторы риска кровотечения во время лечения антикоагулянтами во многом аналогичны факторам, способствующим возникновению тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. По данным Шведского когортного исследования, в котором приняли участие более 150 тыс. пациентов с ФП, при терапии ПОАК основной конечной точкой была чистая польза, определяемая как количество предотвращенных ишемических инсультов с помощью антикоагулянтов за вычетом количества избыточных внутричерепных кровотечений [9].

Риск развития тромбоэмболических осложнений всегда выше, чем риск кровотечений, у пациентов с ФП, даже при высоких балльных оценках по шкале HAS-BLED. При этом высокий риск развития геморрагических осложнений не должен быть основанием для воздержания от назначения ПОАК, поскольку совокупная клиническая польза от их применения выше у пациентов именно с высоким риском развития геморрагических осложнений [3].

При высоком риске кровотечений с целью профилактики геморрагических осложнений проводится коррекция модифицируемых факторов риска и более частое последующее наблюдение. К модифицируемым факторам относятся артериальная гипертензия/повышение систолического артериального давления, прием сопутствующей антиагрегантной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем, «переходная» терапия гепарином, опасные хобби/виды деятельности, лабильное МНО [3].

Согласно последним рекомендациям от 2020 г., лечение пациентов с ФП – это не только профилактика инсульта, но также комплексная защита пациента, включающая, помимо назначения антикоагулянтов, управление факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, коррекцию образа жизни, повышение приверженности пациентов к лечению. Большое внимание уделяется сопутствующим заболеваниям, а именно, СД – одному из самых частых сопутствующих заболеваний при ФП. Данные популяционных исследований демонстрируют, что СД является независимым фактором риска развития ФП [10]. У пациентов с СД и ФП значительно выше риск

развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин, чем у пациентов без СД. Именно у пациентов с СД и ФП хуже прогноз: на 61% выше риск смерти от любых причин, на 77% – смерти от сердечно-сосудистых причин, на 68% чаще прогрессирует хроническая сердечная недостаточность и развивается инсульт [11].

Сочетание высокого риска инсульта и хронической болезни почек способствует увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений и инсульта. Применение ривароксабана у пациентов при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин сопровождалось гораздо большей безопасностью в сравнении с варфарином при сопоставимой эффективности. Особенно значимым являлось снижение на 61% риска фатальных кровотечений при терапии ривароксабаном [12].

Высокий потенциал применения ривароксабана в дозировке 15 мг в день у пациентов с ФП подтвержден в нескольких исследованиях реальной клинической практики, в которых на фоне приема ПОАК отмечался более низкий риск развития острого повреждения почек и терминальной стадии почечной недостаточности [13, 14].

Определение клиренса креатинина по Кокрофту–Голту при назначении ПОАК является обязательным. В нашем алгоритме для удобства применяется калькулятор для расчета клиренса креатинина. При подборе дозы ривароксабана учитывается только клиренс креатинина, не требуется анализ таких факторов, как возраст пациента и масса тела.

В алгоритме выбора антикоагулянта для оценки риска развития тяжелых коронарных осложнений у больных с ФП применялась шкала 2MACE, разработанная в 2016 г. D. Pastori и соавт. [15], в которой при стратификации риска присваивалось 2 балла при метаболическом синдроме и возрасте ≥ 75 лет; по одному баллу – при инфаркте миокарда/реваскуляризации, застойной сердечной недостаточности (фракция выброса $\leq 40\%$), тромбоэмболии (инсульт/транзиторная ишемическая атака). При сумме баллов 3 и более риск развития тяжелого коронарного осложнения возрастал почти в 4 раза по сравнению с меньшим числом баллов.

Мета-анализ 28 РКИ показал, что риск развития инфаркта миокарда на фоне терапии ривароксабаном снижается на 22% и увеличивается на 30% при приеме дабигатрана [16]. Следовательно, с уверенностью можно утверждать, что наличие данных о снижении риска сосудистых катастроф является критерием выбора ПОАК [17, 18].

Не менее важная задача для практикующего врача – повышение приверженности к лечению и профилактика когнитивного дефицита у пациентов с ФП [3]. В ряде исследований было показано, что ФП вследствие нарушения гемодинамики на 40–60% способствует повышению риска развития когнитивных нарушений [19–22].

Среди механизмов развития когнитивного дефицита на фоне ФП самыми главными являются микроэмболия

и гипоперфузия головного мозга [23]. Данные исследований показывают, что применение ПОАК может сопровождаться снижением риска развития когнитивного дефицита у пациентов с ФП даже в случаях низкого риска инсульта, не требующего антикоагулянтной терапии. В то же время у пациентов, принимающих АВК, низкое время в целевом диапазоне МНО либо супратерапевтические показатели МНО связаны с повышенным риском развития деменции. Терапия ПОАК имеет преимущество перед АВК в плане профилактики когнитивного дефицита, который, в свою очередь, снижает приверженность к лечению [24].

Результаты общенационального исследования, проведенного в Нидерландах, свидетельствовали, что в течение 4 лет наблюдения чуть более 25% пациентов прекратили прием ПОАК, и преждевременная отмена антикоагулянтной терапии сопровождалась повышением риска развития инсульта почти на 50% и смерти более чем в 2 раза [3]. В то же время однократный прием ривароксана сопровождался меньшей вероятностью преждевременной отмены препарата в сравнении с прямыми антикоагулянтами с двукратным режимом дозирования [25].

Данный факт подтверждает известное исследование повседневной клинической практики XANTUS Pooled, в котором к окончанию года терапии 77% пациентов продолжали принимать препарат, и примерно такое же число пациентов были удовлетворены результатами лечения [2, 26].

Ривароксан имеет удобную календарную упаковку, однократный режим дозирования, непосредственно перед приемом пищи таблетка может быть измельчена и смешана с водой или жидкой пищей [27].

В исследовании рассматривалось взаимодействие ПОАК с лекарственными препаратами. У ривароксана отсутствует взаимодействие с амиодароном, верапамилом и хинидином, что в значительной степени обуславливает его преимущество по сравнению с другими ПОАК [28].

Заключение

Разработанный персонализированный подход к подбору антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий основан на алгоритме комплексного принятия решений с учетом клинических рекомендаций, оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений, коронарных событий, подсчета клиренса креатинина, особенностей лекарственного взаимодействия и оценки приверженности к лечению.

Модуль принятия решений «Персонализированный выбор антикоагулянта при фибрилляции предсердий» направлен на оптимизацию работы врача, позволяет осуществлять анализ качества оказания специализированной медицинской помощи, как по каждому отдельно пациенту, так и у всех внесенных в регистр больных. Анализ регистра позволяет получить информацию о количестве пациентов с тахикардией, принимающих тот или иной антикоагулянт, оценить реальность и предложить пути к улучшению прогноза жизни. Обосновывает рекомендации по первичной и вторичной профилактике острых тромботических событий при минимизации числа геморрагических осложнений.

Разработанный модуль принятия решений может быть использован врачами других специальностей, принимающими участие в назначении антикоагулянтов. Анализ регистра больных с фибрилляцией предсердий позволяет оценить эффективность оказания медицинской помощи как в одном медицинском учреждении, так и во всем регионе, помогает разработать мероприятия по профилактике осложнений антикоагулянтной терапии, улучшает качество и прогноз жизни пациентов с фибрилляцией предсердий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Mamchur S.E., Kudryavtseva N.G., Salahov R.R. Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:26–33. [Russian: Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Мамчур С.Е., Кудрявцева Н.Г., Салахов Р.Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:26–33]
- Camm A, Coleman C, Larsen T, Nielsen P, Tamayo C. Understanding the Value of Real-World Evidence: Focus on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation with Rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(S 01):S45–60. DOI: 10.1055/s-0038-1635084
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*. 2014;114(9):1453–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.STR.22.8.983
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16(1):6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
- Hanon O, Jeandel C, Jouanny P, Paccalin M, Puisieux F, Krolak-Salmont P et al. Anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: position paper. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2019;17(4):341–55. DOI: 10.1684/pnv.2019.0834

9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079
10. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
11. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1128–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp055
12. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp342
13. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):1078–83. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013
14. Bonnemeyer H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany – A retrospective cohort study. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;23:100367. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100367
15. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Internal and Emergency Medicine*. 2016;11(2):199–204. DOI: 10.1007/s11739-015-1326-1
16. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
17. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
18. Tornay A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
19. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial Fibrillation and Cognitive Disorders in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(4):387–90. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04695.x
20. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914–22. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38
21. Kokkinidis DG, Zareifopoulos N, Theochari CA, Arfaras-Melainis A, Papanastasiou CA, Uppal D et al. Association Between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment in Individuals With Prior Stroke: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Stroke*. 2020;51(6):1662–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027815
22. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(12):1556–64. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.024
23. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *American Heart Journal*. 2015;169(4):448–56. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.015
24. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, Tse G, Lau WCY, Wong ICK et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;96:1–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.025
25. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013–2014 Data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23(9):958–67. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.958
26. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, Lanan F, Haas S, Amarencu P et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(2):141–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058
27. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does Packaging with a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(1):62–73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.003
28. Lau WCY, Douglas IJ, Wong ICK, Smeeth L, Lip GYH, Leung WK et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks among patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulants: A population-based study. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):33–40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.07.034

Велиев Г. О. оглы, Вайсман Ю. Д., Патченская И. В., Полтавская М. Г.

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

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПО ИНТЕНСИВНОСТИ РЕЖИМОВ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Сравнение нейромышечной электростимуляции (НМЭС), различной по интенсивности вызванных мышечных сокращений, по ее переносимости и влиянию на физическую работоспособность у пожилых пациентов, госпитализированных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Материал и методы	В исследование включены 22 пациента в возрасте старше 60 лет, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Начиная с 2–3-х суток пребывания в стационаре и до выписки им проводилась НМЭС с применением такого режима стимуляции, который сами пациенты выбирали по результатам первого сеанса: большей интенсивности, с достижением максимально переносимого сокращения мышц (1-я группа), или меньшей интенсивности, с достижением видимого/определяемого пальпаторно сокращения мышц (2-я группа). До начала и после окончания тренировок проведены тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и оценка общего самочувствия с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).
Результаты	НМЭС меньшей интенсивности выбрали большее число пациентов (14 по сравнению с 8), преимущественно женщины. Группы не различались по возрасту, сопутствующей патологии, функциональному состоянию. В обеих группах достигнут существенный прирост дистанции ТШХ: на 7,3 [5,6; 17,6] и 9,8 [7,0; 9,9] % соответственно ($p > 0,05$) и баллов ВАШ без существенной разницы между группами. Среди пациентов, приверженных продолжению НМЭС после выписки, 69% составляли пациенты из группы менее интенсивной стимуляции.
Заключение	НМЭС меньшей интенсивности (с достижением видимого мышечного сокращения) у пожилых пациентов с декомпенсацией ХСН характеризуется лучшей переносимостью и более высокой приверженностью к ней, чем НМЭС более высокой интенсивности (с достижением максимально переносимого мышечного сокращения), но не уступает последней по эффективности.
Ключевые слова	Нейромышечная электростимуляция; хроническая сердечная недостаточность; кардиореабилитация
Для цитирования	Veliev G.O. oglu, Weissman Yu.D., Patchenskaya I.V., Poltavskaya M.G. Comparison of Different Intensity Modes of Neuromuscular Electrical Stimulation in the Rehabilitation of Elderly Patients With Decompensated Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):23–29. [Russian: Велиев Г.О. оглы, Вайсман Ю.Д., Патченская И.В., Полтавская М.Г. Сравнение различных по интенсивности режимов нейромышечной электростимуляции в реабилитации пациентов пожилого возраста с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):23–29].
Автор для переписки	Велиев Габиль Орхан оглы. E-mail: judy50@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) отличается неблагоприятным прогнозом и высокой распространенностью. Число пациентов с ХСН увеличивается в первую очередь в связи со старением населения, и среди лиц старше 70 лет ее распространенность достигает 10% и более [1].

ХСН сопровождается снижением толерантности к физическим нагрузкам, причиной которого служат не только снижение сердечного выброса, но и структурно-функциональные изменения скелетных мышц [2–5]. Основным рекомендованным методом реабилитации являются дозированные физические тренировки, способствующие повышению физической работоспособности,

качества жизни и даже улучшению прогноза [4]. Вместе с тем проведение тренировок сопряжено с рядом ограничений, включая отсутствие условий, крайне низкую толерантность к нагрузкам и нежелание, в первую очередь, у наиболее тяжелых, пожилых и детренированных пациентов. Помимо этого, физические тренировки не показаны при острой сердечной недостаточности и декомпенсации ХСН. В связи с этим в качестве альтернативного, дополнительного или начального метода кардиореабилитации изучается нейромышечная электростимуляция (НМЭС), не требующая усилий от пациентов, не сопровождающаяся существенной гемодинамической нагрузкой, но, по данным ряда авторов, сравнимая с физическими тренировками по влиянию на мышечную силу и толе-

рантность к нагрузкам. Однако универсального подхода к процедуре проведения НМЭС не существует. Применяемые методики весьма разнообразны по продолжительности, вовлеченным мышцам, характеристикам электродов и стимулирующих импульсов, интенсивности вызванного мышечного сокращения [4, 6, 7].

Цель исследования

Сравнение НМЭС, различной по интенсивности вызванных мышечных сокращений, по ее переносимости и влиянию на физическую работоспособность у пожилых пациентов, госпитализированных с ХСН.

Материал и методы

В исследование были включены 22 пациента (11 мужчин и 11 женщин), госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Критериями включения служили декомпенсация ХСН и возраст старше 60 лет. Критериями исключения были острые инфекционные или воспалительные заболевания, диагностированный венозный тромбоз, клинически проявляющийся облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, выраженные отеки ног, препятствующие эффективной миостимуляции. Данное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Начиная со 2–3-х суток пребывания в стационаре и до выписки помимо оптимальной медикаментозной терапии проводилась НМЭС с применением электромиостимулятора СТИМУЛ-01 НЧ, разработанного в Государственном Научном центре Российской Федерации Института медико-биологических проблем РАН, 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. Методика НМЭС более подробно описана в предыдущей статье [8].

Перед началом НМЭС пациентам разъясняли механизмы ее действия, цели исследования, необходимость сообщать врачу обо всех неприятных ощущениях и возможных изменениях самочувствия, целесообразность достижения значимых мышечных сокращений, постепенного увеличения амплитуды стимуляции для достижения эффекта. В отсутствие у пациентов дополнительных вопросов они подписывали добровольное информированное согласие. Пациенты также были проинформированы, что в любой момент они могут отказаться от дальнейшего участия в тренировках.

На первом занятии амплитуда НМЭС подбиралась индивидуально с учетом силы мышечного ответа и уровня болевого порога. Нарастивание амплитуды прекращалось по желанию пациента. После дополнительного мотивирования пациента и устранения мешающих факторов производилась попытка постепенного увеличения амплитуды до достижения максимально переносимого безболезненного эффективного, пальпаторно и визуально определяемого мышечного сокращения. При необходимости проводилась коррекция интенсивности в целом или по отдельным группам мышц. При последующих тренировках за основу бралась амплитуда сокращения, подобранная при первом занятии. После адаптации пациента амплитуда могла быть дополнительно увеличена, чтобы поддерживать максимально возможный уровень мышечного сокращения. Любое дополнительное увеличение амплитуды осуществлялось исходя из возможностей пациента и уменьшалось до предшествующих значений по его первому требованию. После первого занятия пациенту предлагалось выбрать, будет ли при последующих тренировках амплитуда сокращений нарастиваться по описанной схеме до максимально переносимой (1-я группа), или будет оставаться на уровне пальпаторно и визуально определяемого сокращения без дополнительного увеличения (2-я группа).

Первая тренировка являлась пробной и продолжалась 30 мин. Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли перед началом стимуляции, а также через 10–15 мин после начала тренировки. В процессе тренировки через 10–15 мин после начала контролировали состояние пациента, при наличии дискомфорта корректировали интенсивность сокращений. Занятия проводились 5 дней в неделю. Длительность тренировки постепенно нарастивали до 90 мин (у 2 пациентов). Остальные отказались от увеличения продолжительности сеанса более 1 ч.

После окончания тренировок оценивали их переносимость и эффективность на основании динамики расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), субъективной оценки самочувствия пациентами с использованием 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), согласно которой 0 соответствует наихудшему, а 10 – наилучшему самочувствию.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics версия 23.0. Данные представлены в виде среднего значения, статистической погрешности среднего ($M \pm m$) и медианы. Для анализа различий использовали U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Динамику показателей оценивали с помощью рангового критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Более интенсивный режим тренировок выбрали 8 пациентов (1-я группа), менее интенсивный – 14 пациентов (2-я группа). Характеристики пациентов двух групп представлены в табл. 1. Во 2-ю группу вошли преимущественно женщины, лица с большим индексом массы те-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН

Показатель	Группа максимально переносимой НМЭС (n=8)	Группа с видимым сокращением скелетных мышц при НМЭС (n=14)	Р
Пол			
мужской	6 (75%)	5 (35,7%)	0,164
женский	2 (25%)	9 (64,3%)	
Возраст, годы	77,2 [67; 86]	77,8 [68,5; 78,5]	0,289
Масса тела, кг	80,0 [63,5; 102,5]	83,0 [76,5; 92,5]	0,234
ИМТ, кг/м ²	28,0 [26,8; 31,7]	33,95 [22,5; 36,1]	0,172
АГ	7 (87,5%)	12 (85,7%)	0,12
ИБС	5 (62,5%)	10 (71,43%)	0,158
ФП	3 (37,5%)	4 (28,57%)	0,13
III ФК по NYHA	6 (75%)	11 (78,57%)	0,1
IV ФК по NYHA	2 (25%)	2 (14,28%)	0,15
ФВ ЛЖ, %	32,3±3,5	30,8±6,1	0,1
Петлевые диуретики	8 (100%)	14 (100%)	0,16
Ингибиторы АПФ/БРА	7 (87,5%)	13 (92,86%)	0,11
Бета-адрено-блокаторы	7 (87,5%)	13 (92,86%)	0,13
АМКР	7 (87,5%)	11 (78,57%)	0,2
Статины	7 (87,5%)	11 (78,57%)	0,159
Систолическое АД, медиана, мм рт. ст.	128,6 [114,4; 135,7]	140,0 [137,2; 141,7]	0,13
Диастолическое АД, медиана, мм рт. ст.	81,8 [70,1; 86,8]	87,8 [86,8; 87,9]	0,18
ЧСС, медиана, уд./мин	69,5 [65,5; 73,4]	65,1 [64,3; 65,1]	0,11
Не выполнили ТШХ	3 (37,5%)	5 (35,7%)	0,27
ТШХ до начала тренировок, м	345 [305; 435]	410 [380; 440]	0,1
Оценка общего самочувствия по ВАШ до начала тренировок, баллы	5,0 [4; 5,5]	7,0 [6,5; 7,0]	0,1

В таблицах данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала, а также в виде абсолютного числа (5) или среднего ± стандартная ошибка среднего. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НМЭС – нейромышечная электростимуляция; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

ла, однако по этим и другим характеристикам пациенты двух групп существенно не различались. От выполнения ТШХ отказались 3 пациента из 1-й группы и 5 пациентов из 2-й группы в связи с невозможностью проходить расстояние из-за выраженных симптомов ХСН, сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата и нервной системы, астении и детренированности.

У большинства пациентов число тренировок составляло от 6 до 9, по этому показателю и средней общей продолжительности НМЭС группы не различались. Достигнутая амплитуда стимуляции всех мышечных групп была ожидаемо выше у пациентов 1-й группы, однако различия были статистически незначимыми (табл. 2).

Один пациент из 1-й группы отказался от продолжения НМЭС после первого сеанса в связи с болями в мышцах на следующий день после сеанса. Следует отметить, что этот пациент во время процедуры повысил интенсивность стимуляции до наиболее высоких значений, вероятнее всего, в связи со значительным снижением болевой чувствительности на фоне нейропатии. Отказались также 2 пациентки возрастом 68 и 85 лет из 2-й группы в связи с неприятными ощущениями в мышцах даже при минимальной амплитуде стимуляции.

Таблица 2. Характеристика курсов тренировок НМЭС

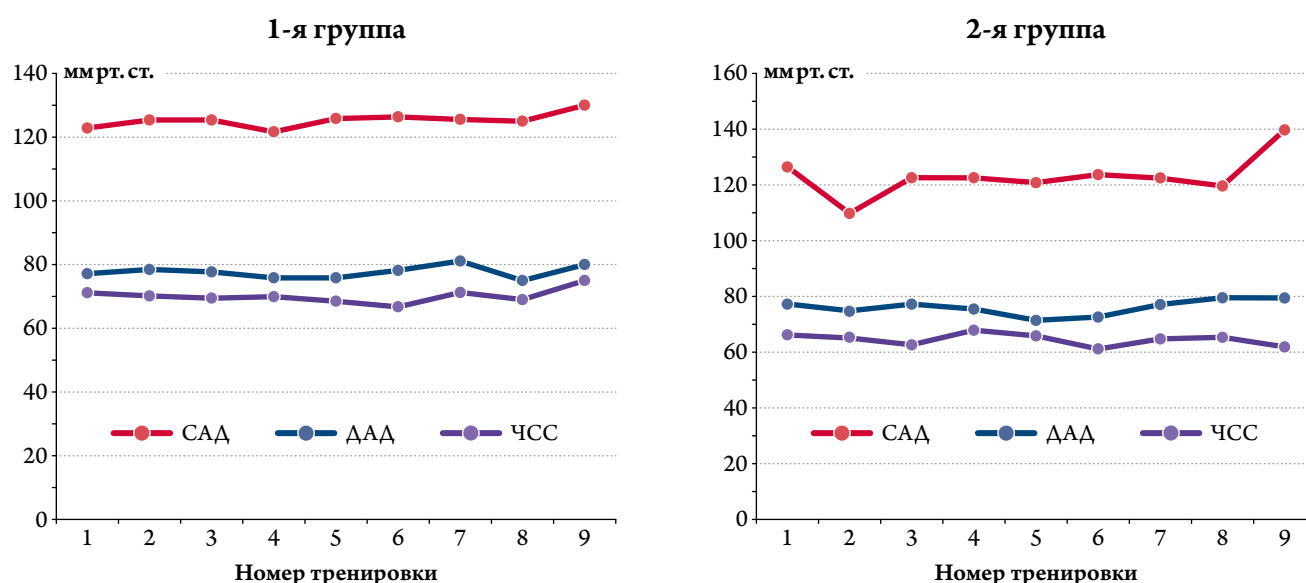
Показатель	Группа максимально переносимой НМЭС (n=8)	Группа с видимым сокращением скелетных мышц при НМЭС (n=14)	Р
Число тренировок НМЭС	7,0 [6,5; 7,5]	9,0 [8,0; 9,5]	0,1
Общая длительность НМЭС, мин	480 [413; 560]	540 [525; 560]	0,13
Отказались от НМЭС	1 (12,5%)	2 (14,3%)	0,1
Отказались бы при возможности продолжения НМЭС	2 (24,5%)	1 (7,7%)	0,1
Приверженность НМЭС	5 (62,5%)	11 (78,6%)	0,14

Средние амплитуды стимуляции по группам мышц, вольт

левое бедро, ПП	20,0 [17,4; 22,9]	22,7 [21,1; 23,4]	0,1
левое бедро, ЗП	20,0 [15,6; 22,6]	19,6 [18,5; 21,1]	0,167
левая голень, ПП	23,8 [16,5; 24,9]	18,9 [21,0; 24,9]	0,1
левая голень, ЗП	23,0 [15,0; 23,7]	19,8 [19,8; 21,3]	0,23
правое бедро, ПП	20,0 [15,2; 22,3]	19,7 [19,7; 21,1]	0,14
правое бедро, ЗП	21,0 [15,0; 22,4]	22,0 [20,6; 22,2]	0,178
правая голень, ПП	23,0 [16,5; 23,7]	19,9 [19,3; 21,6]	0,13
правая голень, ЗП	22,2 [16,2; 23,6]	19,7 [18,4; 21,6]	0,195

НМЭС – нейромышечная электростимуляция; ПП – передняя поверхность; ЗП – задняя поверхность.

Рисунок 1. Оценка реакции сердечно-сосудистой системы после каждой тренировки у группы максимально переносимой нейромышечной электростимуляции и с видимым сокращением скелетных мышц



САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Указаны средние величины для всех показателей. Цифры, представленные на горизонтальной оси, обозначают номер тренировки, а по вертикальной оси – количественное измерение артериального давления. Различия между последовательными измерениями и между группами статистически незначимы.

Таблица 3. Изменение функциональных показателей к концу лечения

Показатель	ТШХ после окончания тренировок, м	ΔТШХ после окончания тренировок, % от исходного	ВАШ после окончания тренировок, баллы	ΔВАШ после окончания тренировок, % от исходного
Группа максимально переносимой НМЭС (n=8)	380,0 [340,0; 452,5]	+ 7,3 [5,6; 17,6]	7 [5,5; 8,5]	50,0 [40,0; 7,5]
Группа с видимым сокращением скелетных мышц при НМЭС (n=14)	450 [417,5; 470,0]	+ 9,8 [7; 9,9]	8,0 [8,0; 8,5]	28,6 [21,45; 30,97]
p	0,13	0,125	0,1	0,15

НМЭС – нейромышечная электростимуляция; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

При выписке изъявили желание продолжить стимуляционные тренировки 16 (72,7%) пациентов. Помимо отказавшихся ранее не продолжили бы НМЭС 2 пациента из 1-й группы и 1 пациент из 2-й группы. Таким образом, в группе большей интенсивности приверженность НМЭС составила 62,5%, а в группе меньшей интенсивности – 78,5% ($p > 0,05$).

Реакция АД и ЧСС на НМЭС не различалась в обеих группах (рис. 1).

У пациентов обеих групп на фоне лечения существенно улучшилось функциональное состояние: увеличилось расстояние, пройденное в ТШХ, и улучшилось общее самочувствие. По приросту пройденного расстояния и количества баллов ВАШ пациенты двух групп существенно не различались (табл. 3). Все лежащие пациенты, не выполнявшие ТШХ при поступлении, к выписке были активизированы как минимум в пределах палаты.

Обсуждение

Известно, что снижение физической работоспособности у больных с ХСН связано не только с резервами сердечно-сосудистой системы, но и с функциональными возможностями скелетной мускулатуры. Вследствие нарушения перфузии, влияния нейрогуморальных факторов и воспалительных цитокинов в скелетных мышцах развивается миопатия, для которой характерны трансформация волокон миозина, увеличение ядер апоптоза, деформация и набухание миофибрилл, снижение активности ферментов, изменение pH, уменьшение эффективно работающих митохондрий, капилляров, а также снижение общей мышечной массы. В результате снижаются сила и выносливость мышц, прогрессирует детренированность, которая с течением времени ведет от невозможности выполнять привычные нагрузки к ограничениям даже в самообслуживании. Мышечная дисфункция способствует усилению симпа-

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СНИЖАЕТ СС РИСКИ НА 31%¹



ФЕНОФИБРАТ

(ТРАЙКОР®), %



↓ 25



↓ 35



↓ 50



↑ 30

ТРАЙКОР® НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ^{1,2}

Трайкор®, 145 мг. Международное непатентованное наименование: фенофибрат. Регистрационный номер: ЛСР-002450/08. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. **Фармакодинамика:** В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20-25 % и триглицеридов на 40-55 % и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10-30 %. Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПНП-холестерина и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипидопотеинемию, например, при сахарном диабете 2-го типа. Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 5,2 %, P=0,0003) в исследовании FIELD. **Показания к применению:** гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидопотеинемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидопотеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени - класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозы препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией на арахис, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственными продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. С осторожностью: у пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Беременность. Потенциальный риск для человека не известен. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии фенофибратом и глитазонами следует контролировать концентрацию холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания*:** Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симvastатином. Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 2,3 ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 0,88 ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % в группе комбинации фенофибрата с симvastатином по сравнению с группой монотерапии симvastатином. Функция печени: Пациенты с нарушениями функции печени. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор® у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Побочное действие: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз; повышение уровня гомоцистеина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии фенофибратом и глитазонами следует контролировать концентрацию холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Условия отпуска*** отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по применению. СИП от 08.10.2020 г. на основании ИМП от 24.09.2020 г.

ОХ – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, СС – сердечно-сосудистый.
1. Keating G. M., Croom K. F., Fenofibrate. A Review of Its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. Drugs 2007; 67 (1): 121–153. 2. Fehrer M. D., Cadeake M., Faxon J., Cox A., Packard C. J. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15: 395–9.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (4 95) 258-42-81, www.ru.abbott



тического тонуса и тем самым ухудшает течение ХСН [9]. Большинство пациентов с ХСН – лица пожилого и старческого возраста, и в развитии миопатии значительную роль играет старческая саркопения – дегенеративная потеря мускулатуры, ухудшение качества мышечных волокон и снижение силы сокращения мышц. В наиболее неблагоприятных условиях находятся госпитализированные пациенты, в частности, в связи с декомпенсацией ХСН, у которых в связи с детренированностью происходит стремительная потеря мышечной массы. Результат этого – резкое снижение функциональных возможностей пациента, несмотря на успешное лечение основного заболевания [10, 11]. Все это обосновывает необходимость включения пациентов с ХСН в программы кардиореабилитации в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. Как правило, пациенты, имеющие сочетание старческой саркопии и кардиальной патологии, детренированы и не способны выполнять даже минимальные физические упражнения, показанные им в рамках вторичной профилактики. Для таких пациентов возможно применение НМЭС.

В первую очередь данный метод использовался в спортивной медицине, неврологии, травматологии, где высокую эффективность показала высокочастотная НМЭС [12]. При ХСН преимущественно исследуется низкочастотная НМЭС с учетом ее лучшей переносимости и более высокой приверженности к ней. Эффективность НМЭС исследована в ряде неконтролируемых исследований, а также в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых стимуляцию сравнивали с отсутствием тренировок или с имитацией стимуляции, а также с обычными физическими тренировками [13]. Эти исследования показывают, что НМЭС у больных с ХСН по эффективности сопоставима с обычными физическими тренировками, причем по влиянию на пиковое потребление кислорода уступает, а по влиянию на мышечную силу, выполнение тестов с дозированной ходьбой и показатели качества жизни не уступает им [13–16].

Применяемые различными авторами методики НМЭС весьма разнообразны и различаются по техническим характеристикам стимулов и интенсивности стимуляции. Предполагается, что более интенсивные режимы стимуляции могут быть более эффективными, однако переносятся хуже, чем НМЭС умеренной интенсивности. Вопросы переносимости особенно актуальны у более пожилых, ослабленных и менее мотивированных пациентов.

В литературе мы не нашли исследований, в которых бы сравнивались две эффективные методики НМЭС, различающиеся по интенсивности стимуляции. В связи с этим в данной работе мы сравнили у пожилых больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, переносимость и эффективность коротких госпитальных курсов НМЭС большей интенсивности – с достижением максимально

переносимого мышечного сокращения, и меньшей интенсивности – с достижением видимого и пальпируемого сокращения. В обеих группах существенно улучшилось функциональное состояние пациентов, как по данным субъективной оценки своего состояния в баллах, так и по увеличению расстояния, пройденного в ТШХ, без существенной разницы между группами. Следует отметить, что амплитуда стимулирующих импульсов в группе более интенсивной стимуляции недостоверно превышала эти показатели в группе менее интенсивной стимуляции.

Оба режима стимуляции удовлетворительно переносились и не вызывали существенной реакции АД и ЧСС, что согласовывается с результатами, полученными другими исследователями, например Т. Kondo и соавт. [16].

Вместе с тем пациенты, которым предоставлялась возможность выбора интенсивности НМЭС, в большинстве выбирали менее интенсивный режим. В итоге приверженность более интенсивному режиму составила 62,5%, а менее интенсивному – 78,6% ($p > 0,05$). Среди пациентов, изъявивших желание продолжить при возможности процедуры НМЭС после выписки, 69% составляли лица, выбравшие более щадящий режим.

Заключение

У пожилых пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности нейромышечная электростимуляция меньшей интенсивности (с достижением видимого мышечного сокращения) может быть лучше по переносимости, чем нейромышечная электростимуляция более высокой интенсивности (с достижением максимально переносимого мышечного сокращения), но не уступает последней по эффективности. Применение методик нейромышечной электростимуляции меньшей интенсивности может быть одним из способов повышения приверженности пациентов с хронической сердечной недостаточностью программам кардиореабилитации.

Ограничения исследования

Отсутствует группа сравнения или плацебо, что определялось целью исследования, предполагавшей сравнение двух эффективных режимов стимуляции. Доказательства эффективности НМЭС у больных с ХСН показаны ранее в плацебо-контролируемых исследованиях. Небольшое число пациентов и короткий срок лечения в данной пилотной работе могли отразиться на достоверности различий между группами пациентов. В дальнейшем планируется продолжение исследований с включением большего числа пациентов и группы плацебо.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 15.11.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA et al. Reduced Peripheral Skeletal Muscle Mass and Abnormal Reflex Physiology in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2006;114(2):126–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605980
3. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. DOI: 10.1136/bmj.37938.645220.EE
4. 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/rhfj.2017.1.2339
5. Zizola C, Schulze PC. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(5):623–30. DOI: 10.1007/s10741-012-9353-8
6. Sumin A.N. Local trainings using electrical stimulation of skeletal muscles in patients with CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10(1):37–42. [Russian: Сумин А.Н. Локальные физические тренировки с применением электростимуляции скелетных мышц у больных ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2009;10(1):37–42]
7. Sillen MJH, Speksnijder CM, Eterman R-MA, Janssen PP, Wagers SS, Wouters EFM et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature. *Chest*. 2009;136(1):44–61. DOI: 10.1378/chest.08-2481
8. Poltavskaya M.G., Sviridenko V.P., Kozlovskaya I.B., Brand A.V., Andreev D.A., Patchenskaya I.V. et al. Comparison of the Efficacy of Neuromuscular Electrostimulation and Interval Exercise Training in Early Rehabilitation of Patients Hospitalized with Decompensation of Chronic Heart Failure. *Human Physiology*. 2018;44(6):67–78. [Russian: Полтавская М.Г., Свириденко В.П., Козловская И.Б., Бранд А.В., Андреев Д. А., Патченская И.В. и др. Сравнение эффективности нейромышечной электростимуляции и интервальных физических тренировок в ранней реабилитации пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Физиология человека*. 2018;44(6):67–78]. DOI: 10.1134/S0131164618060097
9. Arena R, Pinkstaff S, Wheeler E, Peberdy MA, Guazzi M, Myers J. Neuromuscular Electrical Stimulation and Inspiratory Muscle Training as Potential Adjunctive Rehabilitation Options for Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2010;30(4):209–23. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3181c56b78
10. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
11. Sumin A.N. Cardiac Rehabilitation at the turn of the decade. *Medical business*. 2011;4:43–9. [Russian: Сумин А.Н. Актуальные вопросы физической реабилитации в кардиологии на рубеже десятилетий. *Лечебное Дело*. 2011;4:43–9]
12. Nuhr MJ. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2004;25(2):136–43. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.027
13. Ploesteanu RL, Nechita AC, Turcu D, Manolescu BN, Stamate SC, Berteanu M. Effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with heart failure - review. *Journal of Medicine and Life*. 2018;11(2):107–18. PMID: 30140316
14. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004473. DOI: 10.1161/JAHA.112.004473
15. Ennis S, McGregor G, Hamborg T, Jones H, Shave R, Singh SJ et al. Randomised feasibility trial into the effects of low-frequency electrical muscle stimulation in advanced heart failure patients. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016148. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016148
16. Kondo T, Yamada S, Tanimura D, Kazama S, Ishihara T, Shimojo M et al. Neuromuscular electrical stimulation is feasible in patients with acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(5):975–82. DOI: 10.1002/ehf2.12504

Чепурненко С. А.¹, Насытко А. Д.², Шавкута Г. В.², Костенко В. Л.¹¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия² ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ КОРОНАРОГРАФИИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ТАБЛИЦЕЙ ПРЕДЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Цель	Сопоставить результаты компьютерной томографической коронарографии (КТКГ) с таблицей предестовой вероятности хронического коронарного синдрома (ХКС) с учетом следующих ключевых вариантов: аномалии, микрососудистое поражение, необструктивное или обструктивное атеросклеротическое поражение.
Материал и методы	С помощью компьютерного томографического сканера PHILIPS Brilliance iCT SP 128 обследовано 50 пациентов (30 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 30 до 67 лет. Высокая предестовая вероятность ишемической болезни сердца выявлена в 44% случаев, средняя – в 40%.
Результаты	По данным КТКГ, патологии в коронарных артериях (КА) не выявлено в 28% случаев. Гипоплазии КА выявлены в 4% случаев. В 22% случаев обнаружены мышечные мостики, суживающие просвет КА в систолу в среднем на 40–50%. В 26% случаев в КА выявлены минимальные и начальные стенозы. В 20% случаев обнаружены умеренные и выраженные стенозы. В 1 случае тотальная окклюзия ОБ. При этом кальцинаты встречались в 9,1% случаев в группе больных с мышечными мостиками, в 61,5% у больных с минимальными и начальными стенозами, и в 80% случаев у пациентов с умеренными и выраженными стенозами. В группе с «чистыми» КА и аномалиями развития кальцинаты обнаружены не были. Средний показатель предестовой вероятности был самым высоким в группе больных с умеренными и выраженными стенозами – $22,5 \pm 13,13$. Он был достоверно выше, чем в группе с мышечными мостиками ($p=0,045$) и аномалиями развития КА ($p=0,01$). В то же время достоверно не отличался от группы с «чистыми» КА и группы с минимальными и начальными стенозами. По результатам исследований в 2 случаях выполнены операции шунтирования КА, в 5 случаях – стентирование КА.
Заключение	Таким образом, таблица предестовой вероятности ишемической болезни сердца не позволяет провести дифференциальный диагноз и оценить характер поражения КА при сопоставлении с результатами КТКГ.
Ключевые слова	Компьютерная томографическая коронарография; инвазивная коронарография; хронический коронарный синдром; предестовая вероятность; мышечный мостик; стенозы коронарных артерий
Для цитирования	Chepurnenko S.A., Nasytko A.D., Shavkuta G.V., Kostenko V.L. Results of Computed Tomographic Coronary Angiography in Comparison With the Table of Pretest Probability of Chronic Coronary Syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):30–35. [Russian: Чепурненко С.А., Насытко А.Д., Шавкута Г.В., Костенко В.Л. Результаты компьютерной томографической коронарографии в сопоставлении с таблицей предестовой вероятности хронического коронарного синдрома. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):30–35].
Автор для переписки	Насытко Алина Дмитриевна. E-mail: rainbow98al@gmail.com

В диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) используют как традиционную инвазивную коронарографию (ИКГ), так и неинвазивную компьютерную томографическую коронарографию (КТКГ) [1, 2]. ИКГ является «золотым стандартом» для диагностики ИБС благодаря превосходному разрешению при визуализации коронарных артерий (КА) для катетерного или операционного вмешательства [3]. Смертность от ИКГ – достаточно редкое явление, однако различные кардиальные и внекардиальные осложнения встречаются часто [4].

За последние десятилетия КТКГ стала эффективным неинвазивным методом визуализации поражения КА [5, 6]. Радиационное воздействие уменьшилось, и с помощью современных сканеров можно получить КТКГ с лу-

чевой нагрузкой 2–3 мЗв. В результате КТКГ внедряется во все большем количестве клиник по всему миру [7].

КТКГ позволяет получить качественную оценку поражения КА и предоставляет количественную информацию об атеросклеротических бляшках (АСБ) в стенке сосуда. Внедрение технологии мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), такой как МСКТ с 64 срезами, 128 срезами, 256 срезами, а теперь и 320 срезами, обеспечило высокую диагностическую точность КТКГ [8].

В то же время ряд вопросов при использовании КТКГ остаются нерешенными. Метод не может быть использован у больных с тахиформой трепетания или фибрилляции предсердий, при высоком индексе Агатстона (≥ 600), выраженном нарушении функции почек, а также аллергии на йод [9]. Одним из глав-

ных ограничений для получения КТ-изображений КА хорошего качества является выраженный кальциноз артерий [10].

КТКГ уступает внутрисосудистому ультразвуковому исследованию с программой виртуальной гистологии в плане оценки стабильности покрышки бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом [11, 12]. В то же время дальнейшие исследования «кольцевидного усиления» рентгеновской плотности по периферии АСБ, неровности внутреннего контура бляшки дадут возможность применять КТКГ для выявления пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений [10]. Дальнейших исследований требует оценка функциональной значимости стенозов с помощью определения внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования [13, 14].

Ишемическая депрессия сегмента ST-T по данным холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) имеет низкую прогностическую вероятность внезапной кардиальной смерти и низкий процент подтверждения стенозирующего поражения КА. В то же время в амбулаторной практике ХМ ЭКГ остается одним из самых доступных исследований и широко используется у всех пациентов с болевым синдромом. В результате обнаруживается большое количество находок изменений конечной части желудочкового комплекса, которые не всегда подтверждаются клинической симптоматикой, но требуют объяснений в диагнозе. Нагрузочные пробы выполняются не во всех амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях. Кроме того, при сравнении диагностической эффективности КТКГ и стандартного теста с физической нагрузкой у пациентов с низкой и средней предтестовой вероятностью (ПВ) ИБС именно КТКГ продемонстрировала значительное преимущество в способности прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с функциональными стресс-тестами [15, 16]. Доступность стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) ограничивается возможностями стационара. В связи с этим в поликлинической практике возникает необходимость в универсальном и доступном для амбулаторного обследования методе, позволяющем ответить на вопрос: есть ли у пациента поражение КА, или преходящая депрессия сегмента ST-T на ЭКГ обусловлена другими причинами.

Цель

Сопоставить результаты КТКГ с таблицей предтестовой вероятности хронического коронарного синдрома (ХКС) с учетом следующих ключевых вариантов: аномалии, микрососудистое поражение, необструктивное или обструктивное атеросклеротическое поражение.

Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов (30 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 30 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил $51,62 \pm 8,98$ года.

Исследование проводилось в период с января 2019 г. по август 2020 г. Критерии включения пациентов:

- 1) типичный болевой синдром в отсутствие ишемической депрессии сегмента ST-T по данным велоэргометрии (ВЭМ) или ХМ ЭКГ;
- 2) атипичный болевой синдром и/или одышка при наличии преходящей депрессии сегмента ST-T по результатам ВЭМ или ХМ ЭКГ;
- 3) бессимптомная преходящая депрессия сегмента ST-T по результатам ВЭМ или ХМ ЭКГ;
- 4) зоны локальной гипокинезии по данным ЭхоКГ без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и рубцовых изменений на ЭКГ.

Критерии исключения: подтвержденный ИМ в анамнезе, типичный болевой синдром или одышка при наличии преходящей депрессии сегмента ST-T по результатам ВЭМ или ХМ ЭКГ. Такие пациенты госпитализировались сразу для проведения ИКГ. В исследование не включали пациентов моложе 18 лет, беременных женщин, больных с непереносимостью йодсодержащих контрастных препаратов в анамнезе, страдающих хронической болезнью почек 3Б стадии и выше, имеющих гемодинамическую нестабильность, фракцию выброса левого желудочка $<35\%$.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение КТКГ и ИКГ. Получено одобрение локального этического комитета.

Перед началом исследования у каждого пациента оценивали ПВ ИБС и дополнительные детерминанты клинической вероятности коронарной болезни сердца. Оценивали основные антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер. Всем пациентам проводили запись ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ по стандартным методикам, ВЭМ или тредмил-тест в отсутствие противопоказаний. Лицам, соответствующим критериям включения, выполняли КТКГ. Результаты КТКГ сопоставляли с оценкой ПВ.

У всех обследуемых имелся синусовый ритм. Пациенты с частотой сердечных сокращений >70 уд/мин получали в отсутствие противопоказаний перорально метопролол в дозе 50 мг однократно за 45 мин до сканирования.

Сканирование осуществляли с помощью 128-срезового КТ сканера (PHILIPS Brilliance iCT SP 128) при задержке дыхания и проспективной синхронизации с ЭКГ в диапазоне 70–80% интервала R–R. За один оборот рентгеновской трубки одновременно выполнялись 128 срезов толщиной 0,5 мм.

В начале исследования выполнялись топограммы в боковой и прямой проекциях, по которым устанавливались границы зоны интереса (от бифуркации трахеи и до нижней границы сердца). КТКГ выполняли при внутривенном введении 80 мг неионного йодсодержащего кон-

трастного препарата с концентрацией 350 мг йода/мл, вводимого со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Исследование начиналось автоматически при достижении порогового значения рентгеновской плотности в просвете нисходящей аорты 300 HU.

В случае необходимости в течение 1 мес после КТКГ выполняли ИКГ.

Данные КТ артериального русла изучали по аксиальным срезам. Оценку просвета КА выполняли по сегментам согласно классификации Общества специалистов по компьютерной томографии (SCCT) [17, 18]. Для определения степени стеноза КА использовали систему классификации, предложенную SCCT:

- 0 – стеноз отсутствует;
- 1–24% – минимальный стеноз или бляшка без стеноза. Минимальная необструктивная ИБС;
- 25–49% – начальный стеноз. Начальная необструктивная ИБС;
- 50–69% – умеренный стеноз. Показано выполнение функциональных проб;
- 70–99% – выраженный стеноз. Показано выполнение ангиографии или функциональных проб;
- стеноз ствола левой КА (ЛКА) >50% или трехсосудистый стеноз (>70%). Рекомендована ИКГ;
- стеноз 100% (тотальная окклюзия). Показано выполнение ИКГ и/или определение жизнеспособности миокарда.

Использовали только изображения хорошего и отличного качества. Анализировали все артерии диаметром более 2,0 мм.

Среди направленных на КТКГ пациентов у 37,2% имелся атипичный болевой синдром при наличии ишемической депрессии сегмента ST–T по данным ХМ ЭКГ. У 13,95% пациентов обнаружена безболевого ишемия миокарда, 46,51% жаловались на типичные приступы стенокардии без ишемических изменений по данным ХМ ЭКГ.

У обследованных пациентов нарушения реполяризации на ЭКГ покоя выявлены в 18,6% случаев. Диффузные изменения в миокарде обнаружены в 13,95% случаев, гипертрофия миокарда левого желудочка – в 23,3%, нарушение внутрижелудочковой проводимости – в 2,3%. ЭКГ не имела патологических изменений у 27,9% пациентов.

Увеличение толщины интимы–медии >1,0 мм выявлено в 18,6% случаев. АСБ в брахиоцефальных артериях (БЦА) обнаружены в 27,9% случаев, в артериях нижних конечностей – в 4,7%.

По данным ЭхоКГ, гипокинезия отдельных сегментов миокарда определялась в 37,2% случаев.

У всех пациентов оценивали ПВ ИБС с помощью on-line калькулятора [19]. Определяли также дополнительные детерминанты клинической вероятности ИБС [20]. Высокая ПВ ИБС выявлена в 44% случаев, сред-

няя – в 40%, низкая – в 16%. Все пациенты были разделены на группы. Распределение на группы осуществлялось следующим образом. В 1-ю группу вошли 11 человек с мышечными мостиками. Во 2-ю группу включены 13 пациентов с минимальными и начальными стенозами. В 3-ю группу – 10 пациентов с умеренными и выраженными стенозами, тотальной окклюзией. В 4-ю группу вошли 14 пациентов с «чистыми» КА. В 5-ю – 2 пациента с аномалиями КА.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 12.0. Данные представлены в виде таблицы. Нормальность распределения признаков проводилась при помощи W-теста Шапиро–Уилка. Для определения достоверности различий количественных показателей использовался U-критерий Манна–Уитни. Учитывая множественность групп сравнения, использован также однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для сравнения частоты выявления качественных показателей использовали критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты КТКГ у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Патология в КА не выявлена в 26% случаев. Гипоплазия КА имела в 4% случаев. В 22% случаев обнаружены мышечные мостики (ММ), суживающие просвет КА в систолу в среднем на 40–50%. Кальцинаты в КА обнаружены в 34% случаев. При этом в 1 случае (9,1%) в группе больных с ММ, в 8 случаях (61,5%) у больных с минимальными и начальными стенозами, и в 8 случаях (80%) у пациентов с умеренными и выраженными стенозами. В группе с «чистыми» КА и в группе с аномалиями развития кальцинаты обнаружены не были.

Во 2-й группе (пациенты с минимальными и начальными стенозами) минимальные стенозы (1–24% поражения) передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) выявлены в 1 случае. Минимальных поражений ОВ и правой КА не найдено. Начальные стенозы (25–49%) ствола ЛКА выявлены в 1 случае (4,2%), ПМЖВ в 11 случаях (84,6%), ОВ в 3 случаях (23,1%), ПКА в 5 случаях (38,5%).

В 3-й группе умеренный стеноз 50–69% ствола ЛКА выявлен в 1 случае (10%). В 2 случаях выявлены умеренные стенозы ПМЖВ (20%). В 3 случаях (30%) выявлены умеренные стенозы ОВ, в 2 случаях (20%) – умеренные стенозы ПКА. Выраженные стенозы (70–99%) выявлены в ПМЖВ в 2 случаях (20%), в ОВ в 1 случае (10%), в ПКА в 3 случаях (30%). В 1 случае (10%) обнаружена окклюзия ОВ. В 1 случае (10%) выраженные стенозы встречались в 3 сосудах (ПМЖВ, ОВ и ПКА одновременно). Наряду с умеренными и выраженными стенозами в 3-й группе встречались и начальные стенозы. В ПМЖВ в 4 случаях

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от изменений по данным компьютерной томографической коронарографии

Показатель	Мышечные мостики, n=11 (1)	Минимальный и начальный стенозы, n=13 (2)	Умеренный стеноз, выраженный стеноз, тотальная окклюзия, n=10 (3)	«Чистые» коронарные артерии, n=14 (4)	Аномалии развития коронарных артерий, n=2 (5)
Возраст, годы	47,45±9,53	50,15±9,52	60±6,59 p ₁₋₃ =0,003; p ₂₋₃ =0,01 p ₃₋₄ =0,001; P _A =0,006	49,93±6,53	54±0
Пол: • мужской • женский	63,64% 36,36%	76,92 23,08	50% 50% p ₂₋₃ =0,049	57,14% 43,88%	0 100%
ИМТ, кг/м ²	31,18±4,85	31,36±7,27	28,70±3,33	29,01±5,49	30,12±4,45
ОТ, см	106,63±18,04	109,5±15,39	100,57±11,82	96,54±15,04	101±2,43
ОБ, см	107,63±9,18	110,8±15,04	106,86±8,71	106±7,85	116±3,47
Болевой синдром: • типичный, % • атипичный, % • безболевого ишемия, %	54,55 45,45 –	38,5 30,8 30,8 p ₁₋₂ =0,004	60 30 10	35,71 57,15 7,14 p ₂₋₄ =0,03	0 50 50
Одышка, %	0	15,38 p ₁₋₂ =0,001	10 p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,285	0 p ₂₋₄ =0,001	0
Предстесовая вероятность, %	12,55±11,05	15,92±12,03	22,5±13,13 p ₁₋₃ =0,045	14,28±10,28	7,5±3,47 p ₃₋₅ =0,01
Предстесовая вероятность: • низкая <5% • умеренная 5–15% • высокая >15%	27,27 36,36 36,36	15,38 46,15 38,46	0 30 70 p ₁₋₃ =0,029; p ₂₋₃ =0,004	7,14 50 42,86 p ₃₋₄ =0,001	0 100 0
ЭКГ: • ГЛЖ, % • нарушение процессов реполяризации, % • диффузные изменения в миокарде, %	36,36 45,45 9,1	23,08 30,76 7,69	30 – 20	35,7 21,43 14,29	0 50 50
Депрессия ST–T при нагрузке, %	36,36	7,69 p ₁₋₂ =0,01	30 p ₂₋₃ =0,04	35,7 p ₂₋₄ =0,009	50
Увеличение ТИМ >0,9 мм, %	18,18	0	30	21,43	0
Бляшки в БЦА, %	18,18	23,08	50 p ₁₋₃ =0,03	14,29 p ₃₋₄ =0,007	0
Зоны гипокинезии по данным ЭхоКГ, %	36,36	46,15	30	35,71	0

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD.

P_A – достоверная разница, рассчитанная по one-way ANOVA; p₁₋₂ – достоверная разница между 1-й и 2-й группами; p₁₋₃ – достоверная разница между 1-й и 3-й группами; p₁₋₄ – достоверная разница между 1-й и 4-й группами; p₂₋₃ – достоверная разница между 2-й и 3-й группами; p₂₋₄ – достоверная разница между 2-й и 4-й группами; p₃₋₄ – достоверная разница между 3-й и 4-й группами.

ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ЭКГ – электрокардиограмма; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ТИМ – толщина интимы-меди; БЦА – брахиоцефальные артерии; ЭхоКГ – эхокардиография.

(40%), в ОБ в 3 случаях (30%), в ПКА в 1 случае (1%). В 1 случае (10%) обнаружен минимальный стеноз ПМЖВ.

В 7 случаях (70%) пациенты 3-й группы направлены на ИКГ в связи с обнаружением выраженных стенозов. По результатам инвазивной коронарографии в 2 случаях выполнены операции шунтирования КА, в 5 случаях – стентирование КА. В 2 случаях ИКГ потребовалась в связи с нечеткой визуализацией ПМЖВ и ОБ ЛКА.

При анализе группы пациентов с ММ установлено, что по локализации чаще всего ММ находились в ПМЖВ (72,7%). В 27,27% случаев при сокращении миокарда в месте ММ возникало сужение просвета коронарной артерии на 40–50%,

в 63,63% случаев – 30% и менее. Сочетание ММ и стенозов КА выявлено в 27,27% случаев. Начальные стенозы ПМЖВ обнаружены в 3 случаях (27,3%), ОБ в 2 случаях (18,2%).

По возрасту пациенты с ММ достоверно не отличались от пациентов 2-й и 4-й групп, но были достоверно моложе, чем пациенты 3-й группы. Преобладали пациенты мужского пола (63,64%).

Типичный и атипичный болевой синдром встречался одинаково часто, однако у пациентов отсутствовали безболевого ишемия миокарда и одышка. Разница была достоверной как со 2-й, так и с 3-й группами. Преходящая депрессия сегмента ST–T в группе с ММ встречалась достоверно чаще, чем во

2-й группе. В сравнении с 3-й группой и «чистыми» КА разница не была достоверной. Данный факт объясняется особенностями трансмиокардиального хода КА, приводящего к сдавливанию КА при физических нагрузках. В результате возникают клинические проявления и изменения на ЭКГ, аналогичные наблюдаемым при гемодинамически значимом стенозе КА. Отсутствие достоверной разницы с чистыми КА объясняется микрососудистым поражением коронарного русла.

Во 2-й группе с минимальными и начальными стенозами преобладали мужчины (76,92%). Типичный болевой синдром встречался практически одинаково часто (38,5%), как и атипичный (30,8%), и безболевого ишемия миокарда (30,8%). При этом частота развития одышки (15,38%) была достоверно выше, чем в группе с ММ, «чистыми» КА и умеренными и выраженными стенозами. Средний показатель ПВ по всем группам не отличался от такового в группе с ММ и «чистыми» КА, но был достоверно ниже, чем в группе с гемодинамически значимыми стенозами. При этом преобладали пациенты с умеренной ПВ (46,15%).

Частота выявления зон гипокинезии по данным ЭхоКГ в группах не различалась. Трехсосудистое поражение КА (ПМЖВ, ОВ и ПКА) выявлено в 7,69% случаев, двухсосудистое – в 38,46%, в 1 случае имелся стеноз ствола АКА. Кальцинозы КА обнаружены в 61,54% случаев.

Характерной особенностью для пациентов с умеренными и выраженными стенозами КА (3-я группа) являлся возраст. Пациенты 3-й группы были достоверно старше, чем в других группах. По сравнению с группой с минимальными и начальными стенозами в 3-й группе достоверно чаще встречались женщины. Характерной особенностью являлось также преобладание типичного болевого синдрома (60%). Атипичный болевой синдром встречался в 2 раза реже (30%), однако в 10% случаев наблюдались и безболевого эпизоды. Преобладали пациенты с высокой ПВ (70%). Частота выявления высокой ПВ была достоверно выше, чем в 4 остальных группах. Низкая ПВ у пациентов с умеренными и выраженными стенозами КА не встречалась.

Преходящая ишемическая депрессия сегмента ST–T отмечена в 30% случаев, что было достоверно чаще, чем в группе с минимальными и начальными стенозами. Это объяснялось меньшей выраженностью атеросклеротического поражения КА во 2-й группе. По сравнению с 1-й и 4-й группами разница была недостоверной. В то же время в группе с умеренными и выраженными стенозами КА достоверно чаще, чем в 1-й и 4-й группах, встречались АСБ в сонных артериях (50%).

Особенностью пациентов с «чистыми» КА являются достоверно более высокая по сравнению со 2-й группой частота развития безболевого ишемия миокарда, отсутствие одышки, более высокая по сравнению со 2-й группой частота выявления ишемической депрессии ST–T при нагрузке и меньшая частота выявления АСБ по сравнению с группой с умеренными и выраженными стенозами. Ишемическая де-

прессия без поражения КА объясняется микрососудистым поражением и в 1 случае – пролапсом митрального клапана.

Обсуждение

Как следует из результатов исследования, КТКГ позволила не только выделить пациентов с угрозой развития коронарных осложнений, но провести дифференциальную диагностику в амбулаторных условиях, не прибегая к ИКГ. В нашем исследовании обнаружено большое число пациентов с ММ (22%). По данным литературы, имеются большие различия по частоте выявления ММ. В Японии трансмиокардиальный ход КА выявлен у 57 (30,3%) из 188 пациентов с ИБС [21]. Миокардиальные мосты выявлены у 336 из 2462 пациентов с ИБС (13,6%) в популяции Китая [22] и в 22,5% случаев у пациентов с ИБС в Саудовской Аравии [23]. Распространенность ММ значительно варьирует – от 3,5 до 58%. Этот широкий разброс может быть объяснен различными поколениями аппаратов КТ, используемых в исследованиях; при более быстром получении изображения, требующем более короткого времени задержки дыхания, артефакты и неверные интерпретации значительно уменьшаются [24]. Как следует из литературы, при КТКГ вероятность обнаружения ММ выше, чем при традиционной ИКГ [25].

Необходимость проведения ИКГ после КТКГ в нашем исследовании была низкой, что позволило избежать дополнительных финансовых затрат, связанных с госпитализацией, и возможных осложнений, обусловленных инвазивной процедурой [5]. Экономическая модель здравоохранения с использованием ИКГ в качестве эталонного стандарта показала, что при ПВ ИБС до 70% и ниже КТКГ позволила снизить затраты на пациента с истинно положительным диагнозом. При ПВ ИБС 70% и выше ИКГ была связана с более низкой стоимостью затрат на пациента с истинно положительным диагнозом [25].

В 4 случаях при низкой ПВ был выявлен коронарный атеросклероз, требующий лечения. В 28% случаев преходящая депрессия сегмента ST–T не подтверждалась находками на КТКГ и была обусловлена микрососудистым поражением КА (26%) и в 1 (2%) случае пролапсом митрального клапана. При этом у 6 (12%) пациентов при высокой ПВ ИБС АСБ и аномалии развития обнаружены не были.

Заключение

Таким образом, таблица предтестовой вероятности ишемической болезни сердца не позволяет провести дифференциальный диагноз и оценить характер поражения коронарных артерий при сопоставлении с результатами компьютерной томографической коронарографии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.07.20

- Zaghloul SM, Hassan W, M Reda A, M Sultan G, A Salah M, O Balubid H et al. CT Coronary Angiography versus Coronary Angiography to Detect Specificity and Sensitivity of CT Coronary. *Clinical Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2019;3(1):1–6. DOI: 10.33805/2639.6807.116
- Ternovoy S.K., Nikonova M.E., Akchurin R.S., Fedotenkov I.S., Shiryayev A.A. Possibilities of multislice computed tomography in the assessment of the coronary bed and ventriculography in comparison with interventional coronary ventriculography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2013;3(1):28–36. [Russian: Терновой С.К., Никонова М.Э., Акчурин Р.С., Федотенков И.С., Ширяев А.А. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке коронарного русла и вентрикулографии в сравнении с интервенционной коронаровентрикулографией. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013;3(1):28–36]
- Kohsaka S, Makaryus A. Coronary Angiography Using Noninvasive Imaging Techniques of Cardiac CT and MRI. *Current Cardiology Reviews*. 2008;4(4):323–30. DOI: 10.2174/157340308786349444
- Tavakol M, Ashraf S, Brenner SJ. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Global Journal of Health Science*. 2011;4(1):65–93. DOI: 10.5539/gjhs.v4n1p65
- Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JMcB, Mark D, Min J, O'Gara P et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(22):1864–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.005
- Sinityn V.E., Ternovoy S.K., Ustyujanin D.V., Veselova T.N., Matchin Yu.G. Diagnostic Value of CT Angiography in Coronary Arteries Stenoses Detection. *Kardiologiya*. 2008;48(1):9–14. [Russian: Синицын В.Е., Терновой С.К., Устюжанин Д.В., Веселова Т.Н., Матчин Ю.Г. Диагностическое значение КТ-ангиографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Кардиология. 2008;48(1):9–14]
- Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2018;39(41):3689–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy581
- Joshi H, Shah R, Prajapati J, Bhangdiya V, Shah J, Kandre Y et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography as compared to conventional angiography in patients undergoing noncoronary cardiac surgery. *Heart Views*. 2016;17(3):88–91. DOI: 10.4103/1995-705X.192555
- Ternovoy S.K., Shabanova M.S., Gaman S.A., Merkulova I.N., Shariya M.A. Role of computed tomography in the detection of unstable atherosclerotic plaques of the coronary arteries: comparison of the results of computed tomography and intravascular ultrasound. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2016;6(3):68–79. [Russian: Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий: сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2016;6(3):68–79]. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68-79
- Ternovoy S.K., Veselova T.N. Detection of unstable plaques in coronary arteries using multislice computed tomography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(1):7–14. [Russian: Терновой С.К., Веселова Т.Н. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2014;4(1):7–14]
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57–185. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536
- Ternovoy S.K., Veselova T.N., Shabanova M.S., Chepovskiy A.M. Evaluation of transluminal attenuation gradient in computed tomography in intact coronary arteries. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(3):58–64. [Russian: Терновой С.К., Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Чеповский А.М. Анализ внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования коронарных артерий методом компьютерной томографии при отсутствии стенотического поражения коронарного русла. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019;9(3):58–64]. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-58-64
- Sims JR, Anavekar NS, Chandrasekaran K, Steckelberg JM, Wilson WR, Gersh BJ et al. Utility of cardiac computed tomography scanning in the diagnosis and pre-operative evaluation of patients with infective endocarditis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(7):1155–63. DOI: 10.1007/s10554-018-1318-0
- Chan M, Ridley L, Dunn DJ, Tian DH, Liou K, Ozdirik J et al. A systematic review and meta-analysis of multidetector computed tomography in the assessment of coronary artery bypass grafts. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:898–905. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.264
- Sharma R, Voelker DJ, Sharma RK, Singh VN, Bhatt G, Moazazi M et al. Coronary computed tomographic angiography (CCTA) in community hospitals: current and emerging role. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:307–16. DOI: 10.2147/VHRM.S9108
- Meijboom WB, van Mieghem CAG, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N et al. 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With High, Intermediate, or Low Pretest Probability of Significant Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1469–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.007
- Cury RC, Abbata S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ et al. CAD-RADSTM Coronary Artery Disease – Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(4):269–81. DOI: 10.1016/j.jcct.2016.04.005
- Sumin A.N. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):68–76. [Russian: Сумин А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2017;22(11):68–76]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-68-76
- 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
- Nakaura T, Nagayoshi Y, Awai K, Utsunomiya D, Kawano H, Ogawa H et al. Myocardial bridging is associated with coronary atherosclerosis in the segment proximal to the site of bridging. *Journal of Cardiology*. 2014;63(2):134–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.07.005
- Ma E, Ma G, Yu H, Wu W, Li K. Assessment of Myocardial Bridge and Mural Coronary Artery Using ECG-Gated 256-Slice CT Angiography: A Retrospective Study. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:947876. DOI: 10.1155/2013/947876
- Donkol RH. Myocardial bridging analysis by coronary computed tomographic angiography in a Saudi population. *World Journal of Cardiology*. 2013;5(11):434–41. DOI: 10.4330/wjcv.5i11.434
- Gormeli C, Yagmur J, Özdemir R, Maras Ozdemir Z, sagir kahraman A, Çolak C. Comparison of myocardial bridging prevalence using 64-slice versus 256-slice computed tomography scanners: What has changed with recent innovations in CT? *Biomedical Research*. 2016;27(3):954–8. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/305209959_Comparison_of_myocardial_bridging_prevalence_using_64-slice_vs_256-slice_computed_tomography_scanners_What_has_changed_with_recent_innovations_in_CT]
- Badar U, Ahad G, Tariq A, Muhammad IF, Masood A. Frequency of myocardial bridging in patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis*. 2018;14(3):73–6. [Av. at: <http://www.jcvdpic.org/PDF/Volume14Issue3/4.pdf>]
- Huang F, Ye JG, Su LB, Guo YY, Liu WX, Cai C. Application of 64-slice spiral computed tomography angiography in a follow-up evaluation after coronary stent implantation: A Chinese clinical study. *International Journal of Radiation Research*. 2019;17(3):479–84. [Av. at: ijrr.com/article-1-2609-en.pdf]. DOI: 10.18869/acadpub.ijrr.17.3.479

Агарков Н. М.^{1,2}, Охотников О. И.³, Корнеева С. И.³, Москалёва Е. О.²,
Москалёв А. А.², Коломиец В. И.³, Маркелова А. М.³, Маркелова Е. А.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства образования и науки России, Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства образования и науки России Белгород, Россия

³ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

⁴ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету
и анализу средств медицинского применения» Минздрава России, Курск, Россия

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, НА ФОНЕ ХРОНОТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АМЛОДИПИНА, ЛИЗИНОПРИЛА И РОЗУВАСТАТИНА

Цель	Изучить психологический континуум у пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинации (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина.
Материал и методы	В клинических условиях 63 пациентам в возрасте 60–74 лет, страдающим артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, составившим основную группу, проведена хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в дозе 5/10/10 мг/сут, в вечернее время. Контрольная группа (58 пациентов в возрасте 60–74 лет, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме) получала ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в утренние часы в той же дозировке 5/10/10 мг/сут.
Результаты	Показано, что степень выраженности названных отклонений психологического континуума достоверно ниже через 1 год под воздействием антигипертензивной ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии (вечерний прием), чем при традиционном применении (утренний прием) при эквивалентной дозировке 5/10/10 мг/сут в обоих случаях. Динамика когнитивных нарушений при хронотерапевтическом подходе у больных в возрасте 60–74 лет, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, характеризуется достоверным повышением средней оценки по шкале Mini-Mental-State-Examination с исходных 17,8±0,3 балла до 23,5±0,4 балла при вечернем приеме ($p<0,001$) против повышения с 16,9±0,3 балла до 20,4±0,4 балла ($p<0,001$) при утреннем приеме препарата. Ситуативная тревожность снизилась с 40,0±2,2 до 30,6±1,8 балла ($p<0,05$) и с 40,8±2,5 до 33,5±1,9 балла ($p<0,05$), личностная тревожность – с 48,8±2,0 до 26,4±1,9 балла ($p<0,001$) и с 44,9±1,9 до 30,7±1,7 балла ($p<0,01$) при вечернем и утреннем приемах соответственно. Депрессивные нарушения уменьшились незначительно при хронотерапии (14,1%) против 7,7% по сравнению с таковыми при традиционной схеме, но несмотря на это в обеих группах соответствовали расстройствам депрессивного спектра.
Заключение	Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности хронотерапевтического, чем традиционного применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом.
Ключевые слова	Психологический континуум; артериальная гипертензия; метаболический синдром; фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина; пожилой возраст; хронотерапия
Для цитирования	Agarkov N.M., Okhotnikov O.I., Korneeva S.I., Moskaleva E.O., Moskalev A.A., Kolomiets V.I. et al. Psychological Continuum of Elderly Patients Suffering From Arterial Hypertension With Metabolic Syndrome, Against the Background of Chronotherapy With a Fixed Combination of Amlodipine, Lisinopril and Rosuvastatin. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):36–41. [Russian: Агарков Н.М., Охотников О.И., Корнеева С.И., Москалёва Е.О., Москалёв А.А., Коломиец В.И. и др. Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):36–41].
Автор для переписки	Агарков Николай Михайлович. E-mail: vitalaxen@mail.ru

Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и метаболического синдрома (МС) рассматривается исследователями как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и осложнений, особенно у пациентов пожилого возраста [1, 2]. У пациентов, страдающих АГ при МС, риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2–3 раза, а риск сахарного диабета и смерти от всех причин – в 5 раз по сравнению с больными без МС [3].

АГ в большинстве стран встречается у 50–60% пожилых людей [4], а в нашей стране в названной возрастной когорте достигает 75–80% [1]. Среди населения в связи с повышением возраста увеличивается распространенность МС. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота МС увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц старше 50 лет, и достигает максимального значения в 60–69 лет [1, 4].

АГ при МС среди пожилого населения индустриальных стран встречается в настоящее время от 44,9% в Японии [5] до 50,9% в Испании [6]. АГ при МС у больных пожилого и старческого возраста протекает тяжелее, с более выраженными нарушениями углеводного обмена и поражением системы кровоснабжения [7]. У пациентов в возрасте 60–74 лет с АГ в сочетании с МС часто диагностируются тревожно-депрессивные расстройства [8, 9]. АГ при МС оказывает существенное влияние на формирование у пожилых людей когнитивных нарушений, которые, наряду с тревожно-депрессивными расстройствами, редко анализируются на фоне реализуемого антигипертензивного лечения. Известно о влиянии лекарственных препаратов с антихолинергической нагрузкой на когнитивные функции у пациентов в возрасте 80 лет и старше с эссенциальной АГ [10]. Однако оценка влияния других групп антигипертензивных средств, в том числе фиксированной комбинации (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина (препарат эквамер) при традиционном (утреннем) приеме, у пациентов, страдающих АГ при МС, на психологический домен не нашла отражения в научных публикациях. Не сообщается также о динамике психического статуса пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, при использовании вышеуказанной ФК в режиме хронотерапии (вечернем приеме препарата).

Цель

Изучить психологический континуум у пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, на фоне хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

Материал и методы

В клинических условиях 63 пациентам в возрасте 60–74 лет, страдающим АГ при МС, составившим основную группу, проведена хронотерапия ФК, содержащей амло-

дипин, лизиноприл и розувастатин (препарат эквамер) в дозе 5/10/10 мг, в вечернее время (20.00). Контрольная группа из пациентов в возрасте 60–74 лет, страдающих АГ при МС, получала ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в утренние часы (традиционная терапия) в той же дозировке 5/10/10 мг. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

При диагностике МС учитывались критерии, изложенные в «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома» 2-го пересмотра [11]. Основным критерием диагностики МС являлся центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [11]. Дополнительными критериями МС выступали: АГ (АД > 130/85 мм рт. ст.); повышение уровня триглицеридов (> 1,7 ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (> 3,0 ммоль/л); гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования у него МС [11].

Диагностика АГ основывалась на «Национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» 4-го пересмотра [12].

Критерии исключения: возраст < 45 и > 74 лет; наличие сахарного диабета 2-го типа, АГ III–IV степени; деменция, психическое заболевание и недееспособность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественное

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели больных обеих групп до начала терапии

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Возраст, годы	70,2±2,2	69,4±2,4
ИМТ, кг/м ²	31,9±1,1	30,2±1,3
Мужчины/женщины	28/30	28/35
Длительность АГ, годы	10,6±2,5	9,8±2,7
1-я степень АГ, %	38,6	36,5
2-я степень АГ, %	61,4	63,5
Офисное САД, мм рт. ст.	163,8±3,8	162,8±3,7
Офисное ДАД, мм рт. ст.	98,7±1,8	100,9±1,7
ЧСС, уд./мин	76,0±1,0	77,6±1,1

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

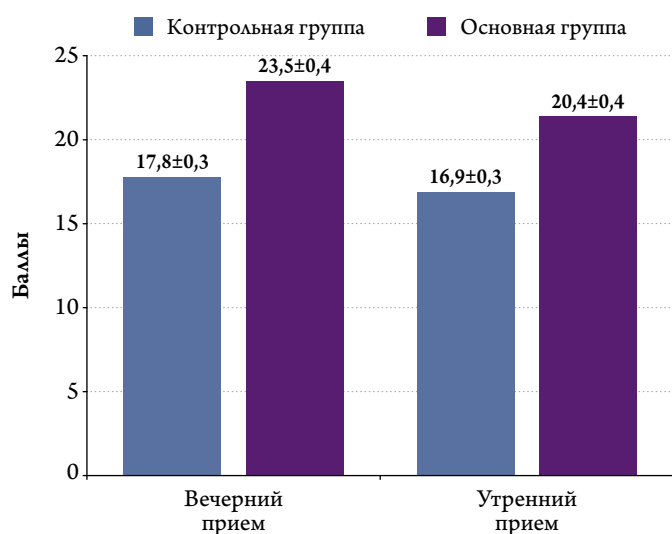
новообразование; наличие за последние полгода перенесенного острого ИМ, аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, острого воспалительного процесса; наличие когнитивных нарушений тяжелой степени, синдрома старческой астении.

Изучение когнитивных нарушений проводилось до начала и через 1 год после лечения по шкале Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [13]. Градация степени выраженности когнитивных дисфункций выполнялась по следующей шкале: 0–10 баллов – тяжелые нарушения, 11–19 баллов – нарушения умеренной степени, 20–23 балла – нарушения легкой степени, 24–27 баллов – отсутствие когнитивных нарушений [13].

Ситуативная и личностная тревожность оценивалась по опроснику Спилбергера–Ханина (С–Х) [14]. Уровень ситуативной и личностной тревожности определялся в зависимости от величины суммы баллов: 20–35 баллов – низкий уровень, 36–50 – средний, 51–60 – повышенный, 61–70 – выраженный, 71–80 баллов – высокий. Депрессивное состояние пациентов исследовалось по шкале Center for Epidemiologic Studies–Depression (CES–D) [15]. По количеству набранных пациентами баллов выделялись: отсутствие депрессии – до 18 баллов, расстройства депрессивного спектра – от 18 до 24 баллов и депрессивное состояние – свыше 24 баллов.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) [16].

Рисунок 1. Динамика когнитивных нарушений (согласно средней оценке) по шкале MMSE при вечернем приеме ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина и утреннем у больных пожилого возраста, страдающих АГ при МС ($M \pm m$)



ФК – фиксированная комбинация; АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром.

При обработке полученных данных использовались программа «Statistica 10.0» и непараметрический критерий Т-Уайта.

Данные представлены в виде среднеарифметических величин и их ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

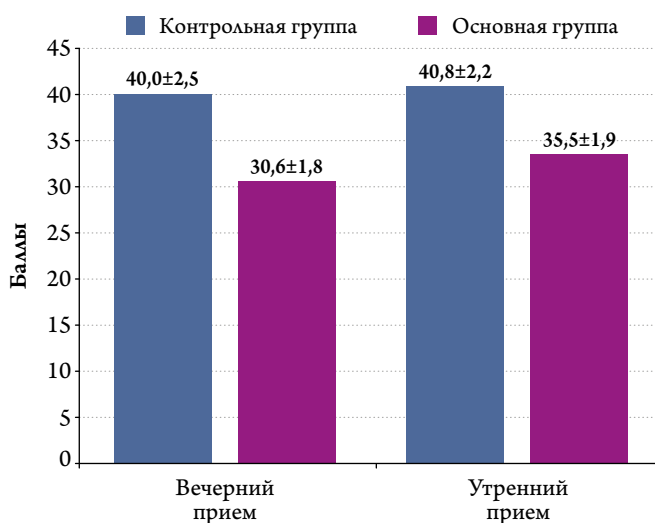
Результаты

Когнитивные нарушения по среднеарифметическому баллу шкалы MMSE у больных обеих групп на начальном этапе наблюдения соответствовали умеренной степени выраженности (рис. 1).

Хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в течение 12 мес позволила достоверно уменьшить когнитивный дефицит у включенных в исследование пациентов, независимо от способа применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина, но более существенно – в основной группе. Когнитивные нарушения по шкале MMSE отсутствовали после вечернего приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у $12,3 \pm 4,1\%$ больных основной группы и $7,5 \pm 4,3\%$ больных контрольной группы при традиционном лечении ($p > 0,05$). Однако улучшение когнитивных функций после лечения пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, достоверно выше в основной группе ($32,4 \pm 3,2\%$ против $20,7 \pm 5,3\%$ в контрольной группе; $p < 0,05$).

Хронотерапия с применением ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина достоверно уменьшила ситуативную тревожность у больных обеих групп (рис. 2), и изначально средний ее уровень после лечения сменил

Рисунок 2. Динамика ситуативной тревожности при вечернем приеме ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина и утреннем у больных пожилого возраста, страдающих АГ при МС, по опроснику С–Х ($M \pm m$)



ФК – фиксированная комбинация; АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром; С–Х – опросник Спилбергера–Ханина.

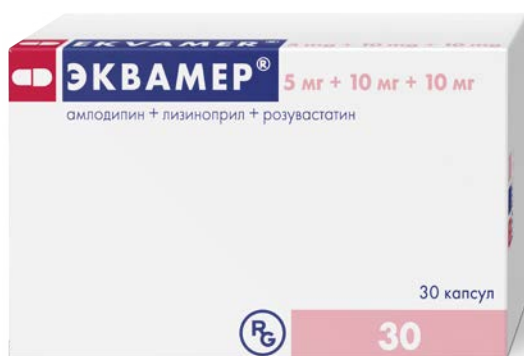
ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день

**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией^{1,2}



 **5 + 10 + 10 мг №30**

 **5 + 10 + 20 мг №30**

 **10 + 20 + 10 мг №30**

 **10 + 20 + 20 мг №30**

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквимер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 07.05.2020

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581-83.

5. Mancia G.et.al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

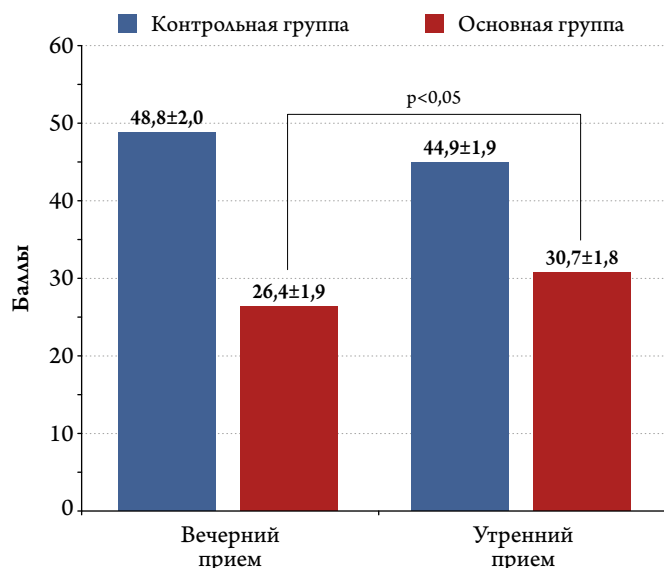
Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

На правах рекламы

Рисунок 3. Динамика личностной тревожности при вечернем и утреннем приеме ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста, страдающих МС с АГ, по опроснику С-Х ($M \pm m$)



ФК – фиксированная комбинация; АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром; С-Х – опросник Спилбергера-Ханина.

ся на низкий. Однако использованные варианты лечения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина не оказали статистически значимого влияния на показатели ситуативной тревожности в сравниваемых группах.

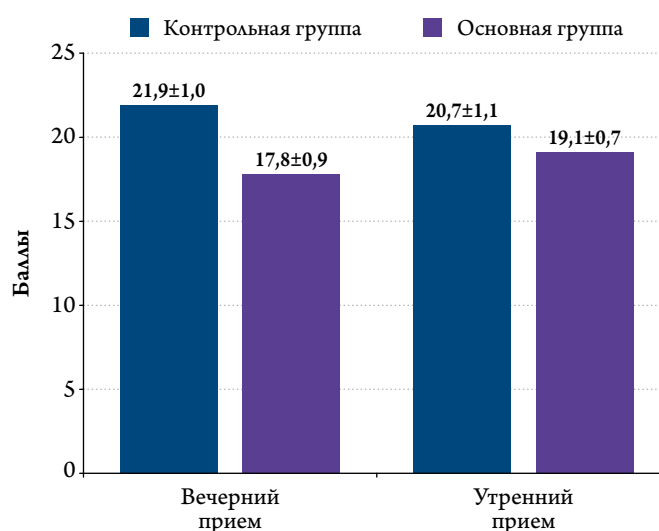
О позитивном влиянии хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пожилых больных с АГ при МС свидетельствуют также показатели личностной тревожности (рис.3), достоверное ($p < 0,05$) снижение которых произошло на момент завершения наблюдения.

На фоне хронотерапии с применением ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина существенно ($p < 0,05$) снизилась степень депрессивных нарушений по шкале CES-D у больных обеих групп, страдающих АГ при МС (рис.4). Однако независимо от способа применения лечение не привело к нормализации депрессивного статуса. Последний как в начале лечения, так и на момент завершения наблюдения в обеих группах расценивался как расстройство депрессивного спектра.

Обсуждение

О влиянии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на изменение когнитивных функций у пожилых пациентов, равно как и пациентов другого возраста, страдающих АГ при МС, в научных публикациях не сообщается. При анализе литературы не выявлено также информации о влиянии этой ФК у пациентов с изолированной АГ. Известно лишь о том, что после 6 мес лечения свободной комбинацией розувастатина с нимодипином у 60 наблю-

Рисунок 4. Динамика депрессивных нарушений по шкале CES-D при вечернем и утреннем приеме ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста, страдающих АГ при МС ($M \pm m$)



ФК – фиксированная комбинация; АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром.

давшихся пациентов с сердечно-сосудистой патологией и с умеренными когнитивными нарушениями, вызванными поражением мелких сосудов головного мозга, отмечалось улучшение когнитивного статуса, и более существенное ($p < 0,05$), чем в контрольной группе пациентов ($n = 60$), не получавших розувастатин, а принимавших только нимодипин [17]. Авторами сделан вывод о том, что комбинация розувастатина и нимодипина является безопасной и эффективной при лечении когнитивных нарушений у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

О.Д. Остроумова и соавт. [10], анализируя когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше, страдающих эссенциальной АГ, принимавших антихолинэргические лекарственные средства, в отличие от пациентов, не принимавших подобные препараты, выявили более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам: MMSE, узнаваемых картинок по Бостонскому тесту и по когнитивной субшкале ADAS-cog. Так, средний балл по шкале MMSE составил 21 и 22,5 балла ($p < 0,040$), по Бостонскому тесту – 27 и 30 баллов ($p < 0,014$) и по субшкале ADAS-cog – 16,7 и 12,7 балла ($p < 0,030$) у пациентов, страдающих эссенциальной АГ, принимавших и не принимавших антихолинэргические препараты, соответственно. По другим когнитивным шкалам наблюдалась тенденция в сторону когнитивного снижения, но результаты не достигли статистической значимости. При оценке уровня депрессии достоверных различий по шкале GDS-15 в сравниваемых группах выявлено не было.

Заключение

Применение у пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии и по традиционной схеме, улучшает психологический континуум. Однако более существенное снижение когнитивного дефицита, личностной тревожности и депрессивных нарушений отмечается при хронотерапевтическом подходе. На динамику ситуативной тревожности фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина в обследованных группах больных артериальной гипертензией при ме-

таболическом синдроме не оказывает значимого влияния при обоих режимах дозирования. Поэтому проведение хронотерапии с использованием данной фиксированной комбинации у пациентов 60–74 лет, страдающих артериальной гипертензией, сочетанной с метаболическим синдромом, позволит в большей степени сохранить психологический домен и функциональную активность.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 10.01.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sergeeva V.A., Rodionova A.Yu., Mikhailov A.A., Bobyleva T.A., Pat-senko M.B., Lifero R.A. Principles of antihypertensive therapy in metabolic syndrome. *Clinical Medicine*. 2013;91(6):4–8. [Russian: Сергеева В.А., Родионова А.Ю., Михайлов А.А., Бобылева Т.А., Патоценко М.Б., Лиферов Р.А. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина*. 2013;91(6):4–8]
2. Zheng J, Wang W-L. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2015;14(6):582–7. DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60037-6
3. Ibrahim MS, Pang D, Randhawa G, Pappas Y. Risk models and scores for metabolic syndrome: systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(9):e027326. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027326
4. Satubaldyeva A.D., Bazagazukuzu G., Nasurbekova D.K. Features of the course of essential arterial hypertension in the elderly and senile age. *Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Training of Doctors*. 2017;1:22–8. [Russian: Сатыбалдиева А.Д., Базаргазыщызы Г., Насырбекова Д.К. Особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей*. 2017;1:22–8]
5. Toshima T, Yoshizumi T, Inokuchi S, Kosai-Fujimoto Y, Kurihara T, Yoshiya S et al. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2020;22(4):511–20. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.08.008
6. Ascaso JF, Millán J, Mateo-Gallego R, Ruiz A, Suarez-Tembra M, Borrallo RM et al. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22(2):177–81. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.12.011
7. Rajabova G.H., Badritdinova M.N., Dzhumayev K.S. Metabolic Syndrome: Methods of Prevention and Treatment. *Biology and Integrative Medicine*. 2020;5(45):28–42. [Russian: Раджабова Г.Х., Бадритдинова М.Н., Джумаев К.Ш. Метаболический синдром: методы профилактики и лечения. *Биология и интегративная медицина*. 2020;5(45):28–42]
8. Dzhierieva I.S., Volkova N.I., Rapoport S.I. Association between depression and metabolic syndrome. *Clinical Medicine*. 2015;93(1):62–5. [Russian: Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапорт С.И. Ассоциация между депрессией и метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2015;93(1):62–5]
9. Michaylovskaya N.S., Litvinenko V.A., Melnik A.I. Relationship of the anxiety-depressive disorder with coronary heart disease, comorbid with metabolic syndrome. *Zaporozhye Medical Journal*. 2015;5:23–7. [Russian: Михайловская Н.С., Литвиненко В.А., Мельник А.И. Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с течением ишемической болезни сердца, коморбидной с метаболическим синдромом. *Запорожский медицинский журнал*. 2015;5:23–7]. DOI: 10.14739/2310-1210.2015.5.53743
10. Ostroumova O.D., Kulikova M.I., Sychev D.A., Golovina O.V., Chernyaeva M.S. The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension. *Arterial Hypertension*. 2019;25(3):246–57. [Russian: Остроумова О.Д., Куликова М.И., Сычев Д.А., Головина О.В., Черняева М.С. Влияние лекарственных препаратов с антихолинэргической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(3):246–57]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257
11. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Practical Medicine*. 2010;5(44):81–101. [Russian: Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;5(44):81–101]
12. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Kar-pov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Systemic Hypertensions*. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26]
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
14. Khanin Yu.L. Research on anxiety in sports. *Questions of psychology*. 1978;6:94–107. [Russian: Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте. *Вопросы психологии*. 1978;6:94–107]
15. Andryushchenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolsky A.V. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scale in the diagnosis of depression in General medical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(5):11–8. [Russian: Андрищенко А.В., Дробизhev М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11–8]
16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
17. Zhang J, Liu N, Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Medica*. 2020;61(4):439–43. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03475-4

Фомин И.В.¹, Виноградова Н.Г.^{1,2}, Поляков Д.С.¹, Погребецкая В.А.²

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

² ГБУЗ НО «ГКБ 38», Нижний Новгород, Россия

Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации

Цель	Представить клинические характеристики пациентов, перенесших госпитализацию в связи с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОД СН), а также провести анализ гемодинамических показателей и приверженности к лечению в течение двух лет в зависимости от условий амбулаторного наблюдения.
Материал и методы	В исследование включено 942 пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в возрасте 18 лет и старше, перенесших госпитализацию в связи с ОД СН. На основании решений пациентов были выделены две группы: пациенты, продолжившие амбулаторное наблюдение в центре ХСН (ЦХСН) (группа 1, n=510), и пациенты, продолжившие наблюдение в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) по месту жительства (группа 2, n=432). Проведена оценка клинического портрета пациентов после ОД СН и гемодинамических параметров при выписке из стационара и проанализирована приверженность пациентов к лечению в течение двух лет наблюдения. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 7.0 для Windows.
Результаты	Лидирующими причинами ХСН были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и сахарный диабет 2 типа. При среднем сроке госпитализации 11 койко-дней в 1-й и 2-й группах 88,1% и 88,4% пациентов были выписаны с жалобами на одышку, 62% и 70,4% – на сердцебиение и 73,6% и 71,8% – на общую слабость. При выписке из стационара сохранялись явные признаки застоя: периферические отеки – у 54,3% и 57,9%, хрипы в легких – у 28,8% и 32,4%, ортопноэ – у 21,4% и 26,2%, кашель – у 16,5% и 15,5% пациентов групп 1 и 2 соответственно. За период госпитализации пациенты с ХСН не достигали целевых уровней систолического (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Пациенты группы 1 уже через год наблюдения в ЦХСН достигли рекомендуемых уровней САД, ДАД, ЧСС. Пациенты группы 2 не имели статистически значимой динамики гемодинамических показателей. Через 1 и 2 года наблюдения в группе 2 наблюдалось значительное ухудшение приверженности к базисной терапии ХСН по сравнению с пациентами группы 1.
Выводы	В течение короткого периода госпитализации (11 койко-дней) пациенты сохраняют выраженные симптомы СН и клинические признаки застоя, а также не достигают целевых параметров гемодинамики. В группе пациентов, длительно наблюдавшихся в ЦХСН, установлена лучшая приверженность к базисной терапии ХСН по сравнению с пациентами, получавшими лечение в АПУ по месту жительства, что отразилось в улучшении параметров гемодинамики.
Ключевые слова	Клиника лечения сердечной недостаточности; хроническая сердечная недостаточность; декомпенсация сердечной недостаточности; повторная госпитализация; специализированная медицинская помощь; бесшовная медицинская помощь; лечение ХСН, гемодинамика
Для цитирования	Fomin I. V., Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Pogrebetskaya V. A. Experience of introducing a new form of organization of medical care for patients with heart failure in the Russian Federation. Kardiologiya. 2021;61(3):42–51. [Russian: Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Погребецкая В.А. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Кардиология. 2021;61(3):42–51]
Автор для переписки	Виноградова Надежда Георгиевна. Email: vinogradovang@yandex.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, который формируется в финале сердечно-сосудистого континуума, и он имеет высокие риски как общей, так и сердечно-сосудистой смерти, особенно при развитии декомпенсации [1]. Маркером эффективного лечения ХСН может быть достижение целевых пара-

метров гемодинамики на фоне лечения, соответствующего национальным клиническим рекомендациям, а также профилактика острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОД СН) [2, 3].

Все задачи лечения ХСН становятся выполнимы при удовлетворительной приверженности пациента с ХСН к медикаментозному и немедикаментозному мето-

дам лечения, что может достигаться путем активного амбулаторного наблюдения за пациентами [4–7]. Успешное лечение пациента с ХСН требует от терапевта или кардиолога высокого уровня специальных знаний о ХСН, так как данная когорта пациентов имеет очень высокие риски быстрого изменения самочувствия и состояния, гемодинамических показателей, снижения возможностей к самообслуживанию, физической активности, что требует соответствующих мгновенного реагирования и изменения лекарственной терапии и тактики лечения [8–10]. В то же время ведение ХСН только одним терапевтом или кардиологом невозможно, т. к. современный пациент с ХСН – это полиморбидный больной, имеющий одновременно несколько заболеваний, влияющих на прогрессирование ХСН. Поэтому появляется идея создания специализированной системы медицинской помощи данной категории пациентов на основе мультидисциплинарного подхода [11, 12].

С одной стороны, мысль о создании специализированных клиник ХСН может показаться надуманной, так как в России не организована система статистического анализа данного синдрома, отсутствует специальная подготовка врачей и среднего медицинского персонала для оказания медицинской помощи больным ХСН, не обеспечено «бесшовное» ведение данной категории пациентов и нет строгой преемственности между стационаром и поликлиникой. С другой стороны, за последние годы существенно увеличились затраты на лечение пациентов с ХСН в связи с их частыми повторными госпитализациями.

Рост числа пациентов с ХСН связан с увеличением продолжительности жизни и успехами в лечении острых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, что приводит к удорожанию лечения данного синдрома на популяционном уровне и переводит данную проблему из сугубо медицинской в финансовую, этическую и государственную, так как в отсутствие субсидирования со стороны государства лечение ХСН невозможно [13, 14].

Цель исследования – представить клинические характеристики пациентов с ХСН, перенесших госпитализацию по причине ОДСН, и провести анализ гемодинамических показателей и приверженности к лечению в течение двух лет в зависимости от условий амбулаторного наблюдения.

Материал и методы

В когортное проспективное исследование включены 942 пациента с ХСН в возрасте от 18 лет и старше, получавших стационарное лечение по поводу ОДСН. Были сформированы 2 группы больных на основании их решения продолжить амбулаторное наблюдение в специализи-

рованном центре лечения ХСН (ЦХСН). В первую группу были включены пациенты, которые согласились наблюдаться в ЦХСН, во вторую группу – пациенты, которые остались под рутинным амбулаторным наблюдением в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) по месту жительства. В ЦХСН осуществлялся амбулаторный врачебный контроль и активный контроль со стороны медицинской сестры с помощью структурированного телефонного контакта с пациентами. График кардиологического контроля устанавливался в зависимости от тяжести состояния пациента: от трех дней между приемами до одного раза в три месяца. При ухудшении состояния в виде развития декомпенсации ХСН или иной экстренной патологии пациент был госпитализирован. Пациенты, отказавшиеся от амбулаторного лечения в ЦХСН, после выписки из стационара продолжили наблюдение и лечение в АПУ с визитами к терапевту или кардиологу по месту жительства. Пациенты из этой группы предоставляли информацию о симптомах ХСН, уровнях артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и приверженности к лечению и самоконтролю медицинским сестрам ЦХСН с помощью структурированных телефонных звонков не реже одного раза в три месяца. Все ответы пациентов фиксировались в протоколе и проверялись врачом кардиологом ЦХСН. При возникновении необходимости уточнить информацию о пациенте (уровни АД, ЧСС, ритм) запрашивалась информация из карты амбулаторного пациента поликлиник по месту жительства. Оценка параметров гемодинамики у каждого пациента производилась в соответствии с рекомендованными значениями, указанными в Национальных клинических рекомендациях: ЧСС при синусовом ритме менее 70 уд. в мин, ЧСС при ритме фибрилляции предсердий менее 90 уд. в мин., АД 120–139/80–89 мм рт. ст. [1]. Таким образом, пациенты обеих групп находились под наблюдением и получали терапию ХСН.

Для определения истинной приверженности к лечению в обеих группах пациентов проанализирована частота приема базисных препаратов для лечения ХСН ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ), бета-адреноблокаторов (ББ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в исследуемых группах пациентов. Сакубитрил/валсартан (АРНИ) исходно не был назначен ни в одной из групп, так как был зарегистрирован в России только 25 марта 2016 года.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (пересмотр Всемирной медицинской ассоциации от 2013 г.). Все пациенты давали информированное согласие на проведение исследования. Данная работа получила одобрение локально-

Таблица 1. Исходные клинические параметры пациентов

Показатель	Группа 1, n=510	Группа 2, n=432	p
Возраст, лет	69,7±10,2	71,9±10,8	0,002
70 лет и старше, % (n)	47,3 (241)	58,8 (254)	<0,001
Мужчины/женщины, % (n)	42,5 (217)/57,5 (293)	41,4 (179)/58,6 (253)	0,7
Срок госпитализации, койко-дни	11,4±3,1	11,3±3,4	0,95
ФВ ЛЖ, %	53,7±11,7	54,4±10,7	0,3
СНсФВ/СНпФВ/СНнФВ, % (n)	68,8 (351)/17,9 (91)/13,3 (68)	73,1 (316)/17,6 (76)/9,3 (40)	0,1/0,9/0,05
ТШМХ, м	299,2±102,1	276,3±94,2	<0,001
I/II/III/IV ФК ХСН, % (n)	13,9 (71)/39 (199)/38,6 (197)/8,5 (43)	7,2 (31)/35,9 (155)/47 (203)/9,9 (43)	<0,001/0,3/0,009/0,4
ШОКС, баллы	3 [2; 4]	4 [2; 5]	<0,001
АГ в анамнезе, % (n)	94,5 (482)	95,3 (412)	0,5
ИБС в анамнезе, % (n)	81,4 (415)	82,4 (356)	0,7
ИМ в анамнезе, % (n)	27,3 (139)	25,9 (112)	0,6
Реваскуляризация в анамнезе, % (n)	9,4 (48)/3,3 (17)	4,9 (21)/1,6 (7)	0,008/0,1
ПАС, % (n)	25,3 (129)	30,1 (130)	0,1
ППС, % (n)	40,2 (205)	28,5 (123)	<0,001
СД в анамнезе, % (n)	25,7 (131)	23,8 (103)	0,5
Ожирение, % (n)	47 (240)	38,7 (167)	0,3
ФП, % (n)	49,8 (254)	44,0 (190)	0,07
СКФ (СКД EPI) мл/мин/1,73 м ²	66,5±21,0	61,1±21,7	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	35,5 (181)	40,5 (175)	0,1
ОНМК в анамнезе, % (n)	8,8 (45)	8,8 (38)	0,98
Анемия, % (n)	17,1 (87)	15,3 (66)	0,5
ХОБЛ, % (n)	15,7 (80)	10,4 (45)	0,02
БА, % (n)	5,1 (26)	2,5 (11)	0,04
Пневмония во время госпитализации, % (n)	7,1 (36)	9,9 (43)	0,1
ЯБ, % (n)	9,4 (48)	4,9 (21)	0,008
Онкологические заболевания в анамнезе, % (n)	7,5 (38)	6,5 (28)	0,6
Индекс коморбидности по Чарльсону, баллы	5 [4; 7]	5 [4; 7]	0,6

Статистически значимые различия между группами выделены жирным шрифтом. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПАС – периферический атеросклероз, ППС – приобретенные пороки сердца, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ЯБ – язвенная болезнь.

го этического комитета Нижегородской региональной медицинской ассоциации (выписка из протокола №94 от 18.01.2016 г.).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows. Описательные статистики представлены как: среднее значение ± стандартное отклонение в случае нормального распределения количественного признака; медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль] в случае, если распределение количественного признака отличалось от нормального; процентной долей в случае, если признак оценивался по номинальной или порядковой шкале. В качестве теста на соответствие распределения количественного признака нормальному, использовался критерий Шапиро-Уилка и визуальная оценка гистограммы

распределения. При оценке статистической значимости различий в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента, а в тех случаях, когда распределение отличалось от нормального – тест Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий в случае, если признак являлся номинальным или порядковым, использовался тест χ^2 или точный тест Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинические параметры, причины ХСН, коморбидность пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1. Лидирующими причинами ХСН у больных, перенесших ОДСН, были артериальная гипертензия

Таблица 2. Исходные клинические симптомы и признаки сердечной недостаточности

Показатель	Группа 1, n=510	Группа 2, n=432	p
Одышка, % (n)	88,1 (449)	88,4 (382)	0,9
Утомляемость, общая слабость, % (n)	73,6 (375)	71,8 (310)	0,5
Сердцебиения, % (n)	62,0 (316)	70,4 (304)	0,007
Периферические отеки, % (n)	54,3 (277)	57,9 (250)	0,3
Любое увеличение веса за предыдущие 4 недели до госпитализации, % (n)	25,3 (129)	28,2 (122)	0,3
Ортопноэ, % (n)	21,4 (109)	26,2 (113)	0,08
Кашель, % (n)	16,5 (84)	15,5 (67)	0,7
Хрипы в легких, % (n)	28,8 (147)	32,4 (140)	0,2
Выпот в грудной клетке, % (n)	4,5 (23)	5,8 (25)	0,4
Выпот в перикарде, % (n)	7,5 (38)	9,0 (39)	0,4
Асцит, % (n)	1,0 (5)	1,9 (8)	0,3
Анасарка, % (n)	2,2 (11)	3,5 (15)	0,2
Увеличение печени, % (n)	2,9 (15)	4,6 (20)	0,2
Набухшие шейные вены, % (n)	4,5 (23)	3,2 (14)	0,3

Статистически значимые различия между группами выделены жирным шрифтом.

Таблица 3. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов групп 1 и 2 через один и два года наблюдения

Визит/группа	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин.	ЧСС при СР, уд./мин.	ЧСС при пар. и перс. ФП, уд./мин.	ЧСС при постоянной ФП, уд./мин.
Группа 1 по периодам наблюдения						
Исходно	135±24	77±12	76±16	74±17	73±15	83±18
1 год	129±18	75±10	73±14	71±12	70±12	81±16
$P_{\text{исх/1 год}}$	<0,001	0,009	0,002	0,002	0,07	0,2
2 года	130±20	76±11	73±14	69±12	69±11	82±17
$P_{\text{исх/2 год}}$	0,02	0,2	0,01	<0,001	0,04	0,6
$P_{\text{1 год/2 год}}$	0,4	0,4	0,98	0,2	0,7	0,7
Группа 2 по периодам наблюдения						
Исходно	137±25	79±13	78±17	76±14	77±15	85±22
1 год	134±24	78±13	77±15	75±14	74±14	84±16
$P_{\text{исх/1 год}}$	0,056	0,5	0,4	0,7	0,1	0,7
2 года	135±24	78±13	79±15	76±14	78±15	85±15
$P_{\text{исх/2 год}}$	0,2	0,8	0,7	0,8	0,6	0,99
$P_{\text{1 год/2 год}}$	0,6	0,8	0,2	0,5	0,1	0,7
Группа 1 против группы 2 по периодам наблюдения						
Гр1 исх.	135±24	77±12	76±16	74±17	73±15	83±18
Гр2 исх.	137±25	79±13	78±17	76±14	77±15	85±22
p	0,2	0,1	0,1	0,4	0,05	0,4
Гр1 1 год	129±18	75±10	73±14	71±12	70±12	81±16
Гр2 1 год	134±24	78±13	77±15	75±14	74±14	84±16
p	0,005	0,004	0,003	0,002	0,03	0,08
Гр1 2 год	130±20	76±11	73±14	69±12	69±11	82±17
Гр2 2 год	135±24	78±13	79±15	76±14	78±15	85±15
p	0,03	0,04	<0,001	<0,001	<0,001	0,09

Статистически значимые различия между группами выделены жирным шрифтом.

Гр1 – группа 1, Гр2 – группа 2, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, пар. и перс. ФП – пароксизмальная и персистирующая ФП.

(АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД) 2 типа. В обеих группах часто встречались перенесенный инсульт, анемия, периферический атеросклероз, онкологические заболевания хроническая болезнь почек. В группе 2 исходно оказался более низким средний уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), хотя при оценке доли пациентов со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² различий между группами не было.

В обеих группах было больше женщин. Пациенты группы 2 оказались старше и различались по тяжести клинического состояния. Пройденная дистанция в тесте шестиминутной ходьбы в группе 2 была исходно ниже, чем в группе 1, что соответствовало исходному распределению показателя шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева и функциональному классу (ФК) ХСН. В группе 2 было больше пациентов с III ФК ХСН, чем в группе 1. Однако средние значения длительности индексной госпитализации по причине ОДСН не различались и составили около 11 койко-дней в обеих группах (табл. 1).

Основные симптомы и признаки СН при включении в программу наблюдения регистрировались на момент окончания исследуемой госпитализации по причине ОДСН, т.е. соответствовали периоду выписки из стационара (табл. 2).

При среднем сроке госпитализации 11 койко-дней в обеих группах практически у каждого пациента при выписке из стационара сохранялись клинические проявления СН: одышка, сердцебиение, общая слабость и утомляемость. В группе 2 пациенты чаще предъявляли жалобы на сердцебиение, что может быть связано с исходной кли-

нической тяжестью пациентов данной группы. При выписке из стационара сохранялись также выраженные клинические признаки застоя: периферические отеки – более чем у половины пациентов обеих групп, хрипы в легких – у каждого третьего больного, ортопноэ – у каждого пятого и кашель – у каждого шестого пациента после ОДСН. Реже пациенты при выписке из стационара имели тяжелые проявления застоя, такие как выпот в грудной клетке и в перикарде, асцит, анасарку, увеличение печени, набухшие шейные вены (табл. 2).

Проанализированы исходные гемодинамические параметры пациентов и их динамика через 1 и 2 года наблюдения (табл. 3). За период госпитализации пациенты с СН не достигали целевых уровней систолического (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) перед выпиской из стационара.

Синусовый ритм (СР) в группах 1 и 2 был у 50,2% и 56% пациентов соответственно ($p=0,07$). Пароксизмальная или персистирующая форма ФП диагностирована у 22,8% пациентов в группе 1 и у 21,2% пациентов в группе 2 ($p=0,6$), постоянная форма ФП – у 27% и 22,8% пациентов соответственно ($p=0,14$). Пациенты группы 1 уже через год достигли рекомендуемых уровней САД, ДАД, демонстрируя стабильность к окончанию второго года наблюдения. В группе 1 были получены рекомендуемые уровни ЧСС при СР, персистирующей или пароксизмальной формах ФП к концу второго года наблюдения. Пациенты группы 2 не имели значимой динамики гемодинамических показателей, что особенно важно отметить для ЧСС. Следовательно, амбулаторное наблюдение пациентов после ОДСН в АПУ по месту жи-

Таблица 4. Частота приема базисных препаратов в группах 1 и 2 исходно и через два года наблюдения

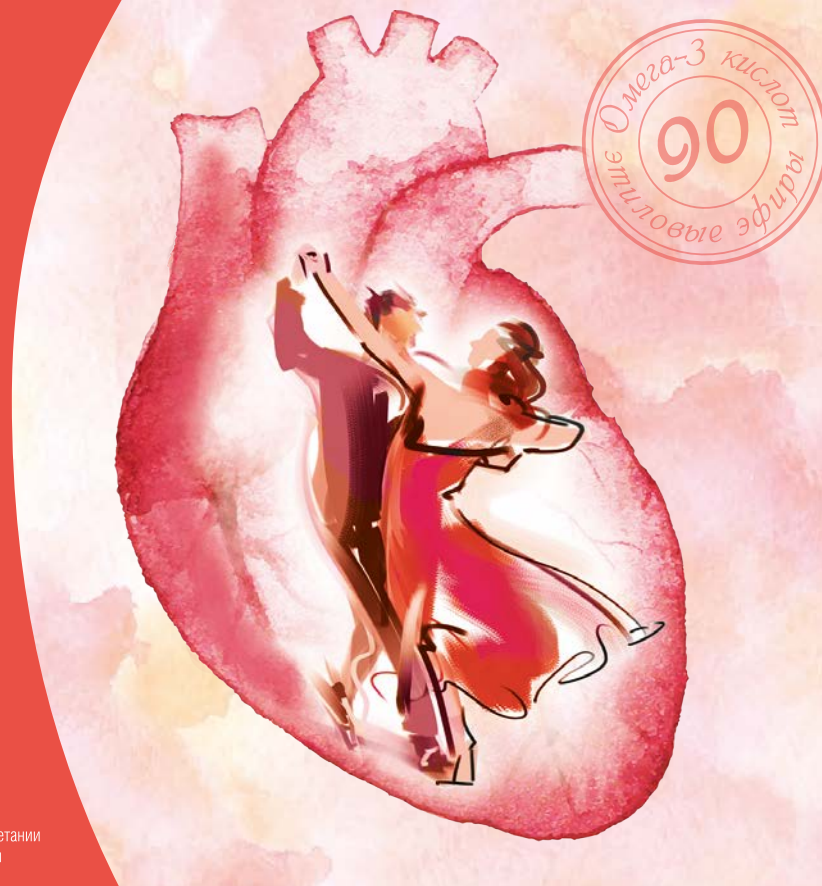
ЛС	Группа	Исходно	1 год	2 года	$P_{исх/1год}; P_{исх/2год}$
ИАПФ, %	1	64,5	73,4	69,2	0,02; 0,1
	2	63,3	32,1	29,8	<0,001; <0,001
	p	0,95	<0,001	<0,001	–
АРА, %	1	19,8	20,2	17,3	0,9; 0,3
	2	22,8	17,8	14,9	0,07; 0,002
	p	0,2	0,4	0,2	–
АРНИ, %	1	0	2,1	7,0	NA; NA; $p_{1год/2год}$ <0,001
	2	0	0,3	0,7	NA; NA; $p_{1год/2год}$ =0,5
	p	NA	0,02	<0,001	–
ББ, %	1	77,4	89,8	84,3	<0,001; 0,006
	2	82,2	72,7	74,1	0,001; 0,03
	p	0,06	<0,001	<0,001	–
АМКР, %	1	78,4	69,1	58,7	<0,001; <0,001
	2	79,8	65,9	43,2	<0,001; <0,001
	p	0,6	0,3	<0,001	–

Статистически значимые различия между группами выделены жирным шрифтом. NA – Not applicable (не применимо), ЛС – лекарственное средство, ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента, АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ – бета-адреноблокатор, АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов.



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

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



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ



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

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % ([2–26] $p = 0,0226$) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % ([5–32] $p = 0,0082$). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p = 0,041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p = 0,009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p = 0,013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы.

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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

тельства оказалось неэффективным в плане контроля гемодинамических показателей.

Нами исследована истинная приверженность пациентов к приему базисных лекарственных средств (ЛС) для лечения ХСН через 1 и 2 года амбулаторного наблюдения (табл. 4). На основании сбора анамнеза и анализа данных структурированных звонков были определены ЛС, которые пациенты принимали длительно в соответствии с назначениями врача.

Суммарно первый компонент нейрогуморальной блокады в виде иАПФ или АРА или АРНИ через два года наблюдения получали больше пациентов группы 1 (93,5%) в сравнении с группой 2 (45,4%), $p < 0,001$. В группе 1 между первым и вторым годом лечения начал назначаться препарат АРНИ, и сразу же различия в назначениях оказались статистически значимыми уже к концу второго года наблюдения (7% пациентов). Пациенты группы 2 демонстрируют низкую приверженность к длительному приему в первую очередь препаратов из групп иАПФ или АРА, а АРНИ в этой группе, видимо, реже назначались по месту жительства. Истинная приверженность к приему ББ через один и два года наблюдения в группе 1 выросла, а в группе 2, наоборот, снизилась, хотя пациентам обеих групп с примерно одинаковой частотой были рекомендованы ББ при выписке из стационара. Через один и два года наблюдения частота приема АМКР в группе 1 снизилась, что связано с отменой этой группы препаратов у части стабильных больных. В группе 2 реальный прием АМКР снизился значительно, причем через два года наблюдения показатель оказался ниже, чем в группе 1.

Обсуждение

У пациентов, госпитализированных с ОДСН, ведущими причинами СН являются АГ, ИБС, ФП и СД 2 типа. Коморбидность пациентов с ХСН, перенесших госпитализацию по причине ОДСН, в нашем исследовании оказалась высокой, что могло повлиять как на течение СН, так и на выбор пациентов продолжить амбулаторное наблюдение по месту жительства.

Возрастная категория пациентов в исследовании говорит о том, что ОДСН часто встречается у пожилых больных СН. В регистре ADHERE, куда включались пациенты с ОДСН, как и в представленном исследовании, пациенты были старше, чем амбулаторные больные ($72,4 \pm 14$ лет), а в международном исследовании OPTIMIZE-HF средний возраст госпитализированных больных ХСН оказался еще выше и составил $73,1 \pm 14,2$ лет [15, 16]. Эти данные следует учитывать при планировании амбулаторного наблюдения после выписки из стационара после ОДСН, т.к. пациенты более старшего возраста из группы 2 предпочли наблюдение

по месту жительства. На момент проведения исследования центр специализированной помощи пациентам с ХСН был один на весь город, что не позволило пациентам, проживающим удаленно, принять участие в программе специализированного наблюдения. Следовательно, специализированная помощь должна быть приближена к месту проживания пациентов и представлена сетью кабинетов, покрывающих всю территорию региона.

В предыдущих работах нами было показано, что возраст не оказывал значимого влияния на частоту повторных госпитализаций, а при анализе смертности группы пациентов были стандартизированы по возрасту, и возрастные различия были учтены [17, 18].

В представленном исследовании при выписке из стационара пациенты имели выраженные симптомы ХСН и явные признаки застоя, что очень важно проанализировать в аспекте организации наблюдения таких больных на амбулаторном этапе. У пациентов после ОДСН преобладали следующие симптомы: одышка, сердцебиение и слабость. Эти же симптомы являются основными по данным эпидемиологических исследований [19]. Но высокая распространенность этих симптомов и признаков застоя при выписке из стационара свидетельствуют о том, что при среднем сроке госпитализации 11 койко-дней невозможно достичь эулемии у пациентов с ОДСН. Отеки сохранялись более, чем у половины пациентов перед выпиской из стационара, а хрипы в легких – у каждого третьего больного, что чаще, чем по данным международной практики [20]. Например, в исследовании OPTIMIZE-HF среди госпитализированных больных ХСН одышка при поступлении в стационар беспокоила 61,4% пациентов, хрипы в легких выявлены у 64% и отеки – у 64,6% больных, а при выписке из стационара хрипы в легких и отеки сохранялись у 15,4% и 26,9% пациентов соответственно, что оказалось реже, чем в исследуемых группах больных [16].

Очевидно, всем пациентам необходимо было продолжить активное лечение ХСН и титрование доз основных лекарственных средств на амбулаторном этапе сразу после выписки из стационара. В этот период только начинается титрование базисных препаратов, и пациенты в отсутствие дальнейшего планомерного амбулаторного контроля будут иметь плохой прогноз и закономерно высокую частоту повторных госпитализаций, усиливая нагрузку на систему здравоохранения. Эти данные подтверждают острую необходимость в формировании «бесшовной» модели специализированного наблюдения пациентов после ОДСН с формированием полноценной преемственности между этапами стационара и поликлиники.

Показано, что при выписке из стационара пациенты не достигали целевых значений АД и ЧСС, следова-

тельно, за 11 койко-дней невозможно было достичь оптимальных доз базисных лекарственных средств для лечения ХСН.

В течение двухлетнего периода амбулаторного наблюдения гемодинамические параметры в группе ЦХСН изменялись, и уровни САД и ДАД через один и два года наблюдения находились в пределах целевых значений. Через один и два года наблюдения уровень ЧСС оказался ниже среди пациентов с синусовым ритмом по сравнению с пациентами с ФП. У пациентов ЦХСН с постоянной формой ФП не было получено значимого снижения уровней ЧСС через один и два года наблюдения.

В группе наблюдения в АПУ по месту жительства не выявлено значимых изменений уровней САД, ДАД и ЧСС ни в один из представленных выше периодов наблюдения. Среди пациентов поликлиник значения всех анализируемых параметров гемодинамики оказались выше, чем в группе ЦХСН, особенно уровень ЧСС среди пациентов с ФП. Этот факт доказывает отсутствие увеличения доз базисной и пульсурежающей терапии на амбулаторном этапе у пациентов поликлиник.

Приверженность к лечению в исследуемых группах объясняет различия в контроле гемодинамических показателей. Лучшей приверженностью к лечению обладали пациенты ЦХСН. В группе наблюдения по месту жительства существенно снизилась приверженность к иАПФ и ББ уже через год наблюдения, несмотря на частые повторные госпитализации пациентов этой группы, которые, казалось бы, должны были поддерживать адекватный уровень приверженности больных [17].

Проблема приверженности пациентов к базисной терапии ХСН широко обсуждается в развитых странах мира. По данным регистра ESC-HF Pilot известно, что частота приема базисных препаратов для лечения ХСН среди пациентов, поступивших в стационар с ОДСН, была значительно ниже, чем у амбулаторных пациентов и составила: для иАПФ/АРА – 64,3%, для ББ – 54,8% и для АМКР – 33,9% случаев [21]. Эти данные доказывают увеличение риска развития ОДСН и госпитализации при отмене базисной терапии СН, что было показано нами в предыдущих публикациях [17, 18].

Проблема низкой приверженности пациентов, наблюдавшихся по месту жительства, может быть связана не только с клиническими характеристиками пациентов (возраст, коморбидность, клиническая тяжесть), но и с приверженностью врачей поликлиник к выполнению клинических рекомендаций. По данным Европейских исследований QUALIFY и MANLER, где изучалась выписка базисных препаратов для лечения ХСН и петлевых диуретиков, исходы пациентов зависели от приверженности врачей к выполнению рекомендаций [22, 23]. Не исключено, что, в анализируемом исследовании на привержен-

ность пациентов влияли факторы как со стороны пациента, так и со стороны врача.

Выводы

Современный «портрет» пациента после ОДСН характеризуется высокой коморбидностью, преобладанием АГ, ИБС, ФП и СД 2 типа в структуре причин ХСН.

В течение короткого периода госпитализации (11 койко-дней) пациенты сохраняют выраженные симптомы ХСН и клинические признаки застоя, а также не достигают целевых параметров гемодинамики.

Длительное наблюдение пациентов после госпитализации с ОДСН в специализированном центре лечения ХСН ассоциировано с эффективным контролем параметров гемодинамики по сравнению с группой наблюдения по месту жительства.

В группе пациентов, длительно наблюдавшихся в специализированном центре ХСН, установлена лучшая приверженность к базисной терапии ХСН по сравнению с пациентами, получавшими лечение по месту жительства.

Пациенты, перенесшие госпитализацию по поводу ОДСН, имеют высокий риск неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций и должны наблюдаться в системе специализированной медицинской помощи как минимум в течение первого года после ОДСН для проведения адекватного титрования базисных лекарственных средств и определения стратегии ведения.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о преимуществе ведения пациентов в условиях специализированной медицинской помощи в центрах лечения ХСН.

По данным литературы наиболее экономически оправдана система оказания медицинской помощи больным ХСН в виде «бесшовного» сопровождения мультидисциплинарной командой в стационаре, далее – в поликлиническом центре в содружестве с патронажными сестрами (фельдшерами) на амбулаторном этапе, с активным телефонным или телемедицинским мониторингом [8, 11, 12, 24–32], что позволит значимо снизить риски смертельных исходов в данной категории больных.

Нами проведен анализ влияния специализированной медицинской помощи на приверженность пациентов с ХСН к приему базисных лекарственных средств на примере пилотного в Российской Федерации Городского центра лечения ХСН г. Нижнего Новгорода. Очевидно, что в условиях специализированной амбулаторной медицинской помощи пациентам с ХСН возможно выполнение всех разделов клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХСН, достижение адекватной приверженности к базисным лекарственным средствам.

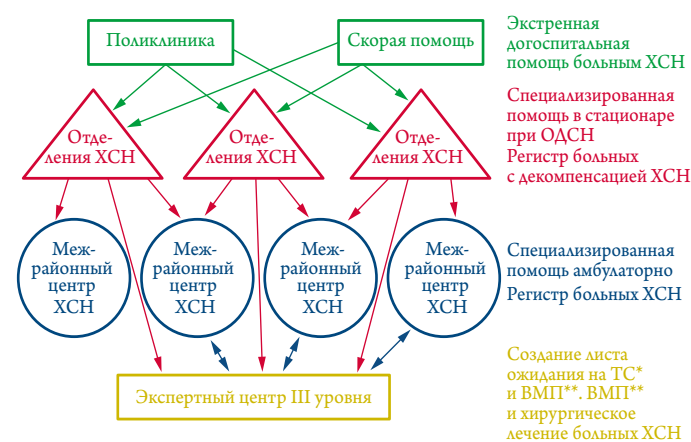
Определены причины недостаточной положительной динамики в отношении прогноза пациентов с ХСН, несмотря на существование современного и эффективно-го лечения этого заболевания: высокая коморбидность пациентов с ХСН, низкая мобильность пожилых и клинически тяжелых пациентов с ХСН III–IV ФК и недостаточная эффективность работы первичного звена поликлиники в плане сохранения приверженности к лечению.

Все вышеперечисленное определяет необходимость изменения подходов к лечению ХСН и формирования единой трехуровневой «бесшовной» системы специализированной медицинской помощи больным ХСН на популяционном уровне с реализацией полноценной преемственности между этапами стационара и поликлиники (рис. 1). Трехуровневая система включает: отделения для пациентов с ХСН на базе стационаров, оказывающих экстренную кардиологическую помощь; амбулаторно-поликлинические межрайонные центры лечения ХСН, осуществляющие амбулаторную и консультативную помощь пациентам с ХСН, а также патронаж на дому низко мобильных больных ХСН; экспертный центр III уровня, осуществляющий высокотехнологичную и хирургическую медицинскую помощь пациентам с ХСН.

Ограничения исследования

Полученные нами данные необходимо интерпретировать с учетом того факта, что пациенты, включенные в ис-

Рисунок 1. Структура оказания медицинской помощи больным ХСН в Нижегородской области



* – ТС – трансплантация сердца,

** ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь.

следования, могут иметь лучшую приверженность к лечению. Положительный опыт Городского центра лечения ХСН можно транслировать на другие регионы только с учетом региональных условий оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.01.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Babin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Крайем Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaisberg A.R. Evaluation of long-term predictors in patients with acute decompensated heart failure depending on age: the results of the EPOCH-D-CHF study. Clinical gerontology. 2019;25(3–4):39–47. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА–Д–ХСН. Клиническая геронтология. 2019;25(3–4):39–47]. DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047
- Lainscak M., Keber I. Patient's View of Heart Failure: From the Understanding to the Quality of Life. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2003;2(4):275–81. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00064-1
- Ekman I., Cleland JGF, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson P.A. Symptoms in Patients with Heart Failure are Prognostic Predictors: Insights From COMET. Journal of Cardiac Failure. 2005;11(4):288–92. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.03.007
- Schichtel M., Wee B., Perera R., Onakpoya I., Albury C., Barber S. Clinician-targeted interventions to improve advance care planning in heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019;105(17):1316–24. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314758
- Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V., Solovyova E.V. Stability of chronic heart failure from the position of a doctor and a patient: in search of contact points. Kardiologiya. 2019;59(6S):33–40. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В., Соловьева Е.В. Стабильность хронической сердечной недостаточности с позиции врача и пациента: ищем точки соприкосновения. Кардиология. 2019;59(6S):33–40]. DOI: 10.18087/cardio.2667
- Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V., Zhirkova M.M. Prognosis of the life of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, depending on the control of hemodynamic parameters and tolerance to physical exertion in the background of basic therapy. Kardiologiya. 2019;59(4S):51–8. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В., Жиркова М.М. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии. Кардиология. 2019;59(4S):51–8]. DOI: 10.18087/cardio.2622
- Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiya. 2018;58(12S):42–72. [Russian: Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения

- хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(12S):42-72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
10. Polyakov D.S., Fomin I.V., Badin Yu.V., Vaisberg A.R., Valikulova F.Yu., Shechrbina E.V. et al. Effects of systolic and diastolic blood pressure and its changes between successive hospitalizations on prognosis for patients with acute decompensated CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(3):178–84. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Вайсберг А.Р., Валикулова Ф.Ю., Щербинина Е.В. и др. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(3):178-84]. DOI: 10.18087/rhf.2017.3.2357
11. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(4):810–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.055
12. Naylor MD, Brooten DA, Campbell RL, Maislin G, McCauley KM, Schwartz JS. Transitional Care of Older Adults Hospitalized with Heart Failure: A Randomized, Controlled Trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52(5):675–84. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52202.x
13. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. European Journal of Heart Failure. 2005;7(3):423–8. DOI: 10.1016/jej-heart.2005.01.001
14. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. Heart Failure Reviews. 2018;23(1):131–45. DOI: 10.1007/s10741-017-9661-0
15. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). American Heart Journal. 2005;149(2):209–16. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005
16. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiadu M, Greenberg BH et al. Influence of a Performance-Improvement Initiative on Quality of Care for Patients Hospitalized with Heart Failure: Results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Archives of Internal Medicine. 2007;167(14):1493–502. DOI: 10.1001/archinte.167.14.1493
17. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. Kardiologiya. 2020;60(3):59–69. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(3):59-69]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n1002
18. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. Kardiologiya. 2020;60(4):91–100. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91-100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014
19. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. et al. Modern character of CHF patients in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12(5):255–9. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части российской федерации (госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(5):255-9]
20. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Classification and Regression Tree Analysis. JAMA. 2005;293(5):572–80. DOI: 10.1001/jama.293.5.572
21. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. European Journal of Heart Failure. 2013;15(10):1173–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
22. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. European Heart Journal. 2005;26(16):1653–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi251
23. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey: Adherence to heart failure guidelines. European Journal of Heart Failure. 2016;18(5):514–22. DOI: 10.1002/ehf.510
24. Vinogradova N.G. The prognosis of patients with chronic heart failure, depending on adherence to observation in a specialized heart failure treatment center. Kardiologiya. 2019;59(10S):13–21. [Russian: Виноградова Н.Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(10S):13-21]. DOI: 10.18087/cardio.n613
25. McAlister FA, Lawson FME, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. The American Journal of Medicine. 2001;110(5):378–84. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00743-9
26. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE et al. A Reengineered Hospital Discharge Program to Decrease Rehospitalization: A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine. 2009;150(3):178–87. DOI: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00007
27. Linden A, Butterworth S. A comprehensive hospital-based intervention to reduce readmissions for chronically ill patients: a randomized controlled trial. The American Journal of Managed Care. 2014;20(10):783–92. PMID: 25365681
28. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramie A, McMurray JJV, Naylor MD et al. What Works in Chronic Care Management: The Case Of Heart Failure. Health Affairs. 2009;28(1):179–89. DOI: 10.1377/hlthaff.28.1.179
29. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarathetige C, Ibrahim Q, Kabali C et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2017;19(11):1427–43. DOI: 10.1002/ehf.765
30. Wakefield BJ, Boren SA, Groves PS, Conn VS. Heart Failure Care Management Programs: A Review of Study Interventions and Meta-Analysis of Outcomes. Journal of Cardiovascular Nursing. 2013;28(1):8–19. DOI: 10.1097/JCN.0b013e318239f9e1
31. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Banskikov G.T., Volkova E.G., Gilyarevskiy S.R., Donova I.G. et al. Effect of specialized forms of active outpatient management on the functional status, quality of life and hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. Results of the Russian Program «CHANCE». Russian Heart Failure Journal. 2007;8(3):112–6. [Russian: Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Банщиков Г.Т., Волкова Е.Г., Гиляревский С.Р., Донова И.Г. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС». Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8(3):112-6]
32. Vinogradova N.G., Zhirkova M.M., Fomin I.V., Polyakov D.S. Efficacy of therapy for chronic heart failure at the outpatient stage in the conditions of a municipal center for CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(4):270–8. [Russian: Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Фомин И.В., Поляков Д.С. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе в условиях городского центра ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(4):270-8]. DOI: 10.18087/rhf.2017.4.2355

Miguel Alejandro Rodríguez-Ramos

Universidad de Ciencias Medicas Sancti-Spiritus, Hospital General Camilo Cienfuegos, Cuba

EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON PERFORMANCE MEASURES IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

<i>Objective</i>	To assess performance measures of attention of STEMI in Coronary Intensive Care Unit in General Hospital Camilo Cienfuegos.
<i>Methods</i>	Admitted patients with STEMI, from February-April 2020, were compared with patients from similar period from 2015–2019, and patients from January 2019 to January 2020. Primary endpoint were performance measures according to the 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults with STEMI document, and secondary endpoint were all-cause in-hospital mortality and major acute coronary events.
<i>Results</i>	Only 35 patients were admitted from February-April 2020. When comparing with similar periods from recent years, in-hospital death (8.3% vs. 20%; $p=0.03$), major complications (38.7% vs. 57.1%; $p=0.03$), and cardiogenic shock (6.9% vs. 17.4%; $p=0.04$) were significantly higher. When comparing with 2019 and January 2020, in-hospital death (9.6%; $p=0.04$), and major complications (35.8% $p=0.03$) were significantly higher in February-April 2020; however, there was no difference in prevalence of cardiogenic shock (8%; $p=0.12$).
<i>Conclusion</i>	COVID-19 pandemic had decreased prevalence of STEMI, as well as some performance measures of attention in this center.
<i>Keywords</i>	ST-elevation myocardial infarction; COVID-19; performance measures
<i>For citation</i>	Miguel Alejandro Rodríguez-Ramos. Effect of COVID-19 Pandemic on Performance Measures in Acute Myocardial Infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2020;61(3):52–56. [Russian: Мигель Алехандро Родригес-Рамос. Влияние пандемии COVID-19 на показатели эффективности при остром инфаркте миокарда. <i>Кардиология</i> . 2020;61(3):52–56]
<i>Corresponding author</i>	Miguel Alejandro Rodríguez-Ramos. Email: mialero@infomed.sld.cu

Introduction

Since COVID-19 became a pandemic, the healthcare systems worldwide have been impacted [1]. Several reports have warned about mistreatment and misdiagnosis of patients with ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) [2], and this has become an obstacle in managing cardiovascular disorders.

However, patients from low or middle-income settings (LMIS), where latest treatments are not available, may be the most affected due to these errors [3]. In LMIS settings, health systems must act rapidly to treat patients with COVID-19, and thus overwhelming the care facilities [4]. Meanwhile, all other health issues must be kept under control.

When it comes to acute myocardial infarction, high-quality attention depends on the action of health systems [4], and the patient's determination to seek timely medical attention. However, current trends in conditions in high income countries show a troublingly behavior [2, 5, 6].

The prevalence of STEMI has decreased around 25–40% [7]. Patients are not looking for medical attention, and when they do, they usually present with complications. Moreover, system delays of treatment are increasing as well in those locations where coronary intervention is performed [8].

In LMIS, coronary intervention (CI) is not usually performed. Thrombolytics are administered if the patient

arrives within the proper time, and if the facility has the resources to do this [9]. If not, the patient is transferred, and precious time is lost. Furthermore, before proceeding with the appropriate referral, healthcare providers must test patients for COVID-19 while following at least the minimum of safety precautions [4, 10].

Thus, according to global reports [1–3], the number of patients admitted to the Coronary Intensive Care Unit of General Hospital Camilo Cienfuegos, in Sancti-Spiritus city, Cuba, is expected to decrease along with the number of admitted patients receiving proper treatment. Hence the objective of this study was to assess the prevalence and performance measures of STEMI treatment in this center, before and after the COVID-19 pandemic.

Patients and methods

In Cuba, the first cases of COVID-19 were diagnosed in early March 2020, specifically, in our district. However, since early February, the Ministry of Health initiated epidemiological surveillance, and the results were published daily in the newspaper. Comparisons were begun at this date. As seasonal variations in STEMI prevalence have been reported [11], comparisons were made with similar periods (February, March, and April) of prior years (2015–2019) from RESCUE (REgistro de Síndromes Coronarios AgUdos) records. Also, comparisons were made with the whole 2019

cohort, as several reports have used this method [2, 5, 6] instead one for seasonal variations.

Study design

Between February and April, 2020, (COVID-19 era), 35 patients with STEMI, were admitted in the Coronary Intensive Care Unit of General Hospital Camilo Cienfuegos, in Sancti-Spiritus, Cuba. These admissions occurred at any point during the patients' in-hospital treatment, along with information of relevant performance measures, despite thrombolytic approach, or in-hospital outcome. From 2015 to 2019, during the same period, 217 patients were admitted; and in the whole of 2019 plus January 2020, 187 patients were admitted. In this last period, 10 patients were excluded from the study, because they were included in a clinical trial.

In our center, thrombolysis with national Streptokinase (Heberkinase, CIGB, La Havana, Cuba) is the standard therapy in patients with STEMI. Nearly any patient could be transferred to a tertiary center for coronary intervention.

Performance Measures

Primary endpoints were performance measures according to 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults with STEMI [12]. However, because of the characteristics of this condition, the performance measures related to coronary intervention will not be discussed due to lack of this procedure in the studied sample. This will also be the case for therapeutic hypothermia, which is not attempted. No P_Y₁₂-receptor inhibitor other than Clopidogrel was available. Noninvasive stress testing is routinely performed at 30 days after discharge from our center.

A secondary endpoint was all-cause in-hospital mortality. Cardiac mortality included death from cardiac as well as from unknown causes. Bleeding was defined as bleeding requiring red blood cell transfusion in line with GUSTO criteria. Complication rates including electrical rhythms with hemodynamic disturbance and mechanical, ischemic, and embolic complications were also studied.

The study was conducted in full conformance with the principles of the Declaration of Helsinki, and it was approved by institutional review.

Statistical analysis

Data collected from RESCUE study were transferred into the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 24, IBM, Armonk, New York), which was used for data management and analyses.

Categorical variables are presented as number and percentage. Continuous variables are presented as medians and interquartile ranges since values of these variables were not normally distributed. Comparisons among dif-

ferent timeframes were performed using the chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. A $p < 0.05$ indicates a significant difference among compared values.

Results

Baseline characteristics

Table 1 shows baseline characteristics of the studied population for the three periods of study. Though a homogeneous population was expected, there were three variables where a statistical difference was present. First, left ventricle ejection fraction (LVEF) (43 [35–50] vs 46 [42–52] vs 46 [41–54], $p < 0.01$) and Total creatine kinase (CK) values (1388 [882–1601] vs 728 [139–1140] vs 1043 [727–1426], $p < 0.01$) were lower in the COVID-19 era, compared with same trimester of the last 5 years and whole of 2019, respectively, despite having a shorted ischemic time (210 [112–330] vs. 240 [152–540] vs. 300 [180–780], $p < 0.01$). Also, during the COVID-19 era, patients with known coronary artery disease were more numerous than in the other two periods under study.

February–April, 2015–2019 vs 2020

During the pre-COVID-19 era from 2015 to 2019, a total of 217 patients were admitted between February and April. Admissions in 2020 decreased, from an annual median of 43.4 during the trimesters of the pre-COVID-19 era (14.5/mo) to 35 in 2020 (11.6/mo) ($p < 0.05$). The greatest difference was in March, when only 8 patients were admitted.

The fraction of patients that received thrombolytic therapy increased from 58.1% (before COVID-19) to 65.7% in 2020. There was no significant difference in the delay for those who received thrombolytic therapy, 76.5 min (Interquartile rank 60–120) to 74.3 min (Interquartile rank 45–120; $p = 0.69$).

Aspirin was administered at arrival and discharge. Left ventricle ejection fraction was determined, and statins were prescribed at discharge. Risk stratification for patients with STEMI was done for all patients at arrival and discharge. As shown in Table 2, beta blocker administration did not change, but was lower than 80% (77.4% vs 78.6%; $p = 0.89$). Angiotensin converting enzyme and P_Y₁₂ receptor inhibitors were slightly more prescribed in 2020.

In-hospital death (8.3% vs 20%; $p = 0.03$), and prevalence of major complications (38.7% vs 57.1%; $p = 0.03$), and cardiogenic shock (6.9% vs 17.4%; $p = 0.04$) were significantly higher in the 2020 months than in the pre-COVID-19 period. No major bleeds occurred.

January 2019–January 2020 vs February–April, 2020

Since the results of the 2020 period have already been discussed, only the results from the 13 consecutive months

before the COVID-19 period will be presented and compared with that period.

A total of 187 patients were admitted between January 2019–January 2020 (14.4 patients/month). When compared with the COVID-19 period, there were no significant differences, although number of patients in March 2020 was lower ($p<0.05$).

Only 98 patients (56%, $p: 0.32$) received thrombolytic therapy during this period and treatment delay was similar (74 min vs 75 min; interquartile rank: 30–97.5 min; $p=0.94$). Aspirin administration at arrival was not done for 3 patients due to minor bleeding ($p: 0.42$). At discharge, only three patients did not receive aspirin ($p: 0.39$). Also, left ventricle ejection fraction was determined, statins were prescribed, and risk stratification for patients with STEMI was done. As shown in Table 2, administration of beta blockers, angiotensin converting enzyme, and PY_{12} receptor inhibitors did not change.

In-hospital death (9.6%; $p=0.04$), and prevalence of major complications (35.8%; $p=0.03$) were significantly higher in months from 2020; however, there was no difference

in prevalence of cardiogenic shock (8%; $p=0.12$). No major bleeds occurred.

Discussion

Several reports have stated that the prevalence of STEMI in high income settings is lower during the COVID-19 pandemic [2, 5, 6]. However, in this study, that phenomenon was only observed when a sample from the COVID-19 era was compared with a sample from previous years, using a seasonal variation model. When compared with preceding year, this difference was only noted for the March cohort, the month when the first cases of COVID-19 appeared in Cuba.

Some state that COVID-19 health warnings may have inadvertently contributed to reduced contact of STEMI patients with emergency medical services (EMS) or primary care physicians [13]. Patients or relatives may be too afraid to ask for medical advice when typical STEMI symptoms appear. Most patients who decide not to contact a physician in the acute stage of their disease may then present with complications hours or days later. However, in LMIS,

Table 1. Baseline characteristics of patients with STEMI

Variable	Trimester February–April, 2020, n=35 patients	Trimester February–April, 2015– 2019, n=217 patients	Year 2019–January 2020, n=187 patients	p, value
Age (yrs) (IQR)	68 (59–74)	66 (57–76)	67 (59–75)	0.75
Female gender	12 (32.4)	79 (36.4)	54 (28.9)	0.54
Diabetes mellitus type 2	9 (25.7)	57 (26.3)	47 (25.1)	0.98
Hypertension	27 (74.1)	182 (83.9)	138 (73.8)	0.4
Known CAD	14 (40)	64 (29.5)	37 (19.8)	0.04
Prior myocardial infarction	2 (5.7)	28 (12.9)	11 (5.9)	0.07
Prior stroke	1 (2.8)	6 (2.8)	5 (2.7)	0.99
Peripheral artery diseases	1 (2.8)	6 (2.8)	4 (2.1)	0.95
COPD	1 (2.8)	4 (1.8)	7 (3.7)	0.43
Dyslipidemia	5 (14.3)	10 (4.6)	9 (4.8)	0.07
Atrial fibrillation	1 (2.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	0.42
Congestive heart failure	1 (2.8)	2 (0.9)	2 (1.1)	0.61
Current smoking	16 (45.7)	128 (59)	92 (49.2)	0.23
Anterior myocardial infarction	23 (65.7)	93 (42.8)	80 (42.7)	0.04
Left ventricle ejection fraction (IQR)	43 (35–50)	46 (42–52)	46 (41–54)	<0.01
eGFR (MDRD, ml/min) (IQR)	66.6 (43.2–85.9)	64.2 (47.5–85.1)	65.5 (48.8–83.9)	0.67
Glycaemia (mmol/l) (IQR)	7.1 (5.8–8.5)	6.3 (5.3–8.3)	6.4 (5.3–8.6)	0.78
Cholesterol (mmol/l) (IQR)	4.9 (4.4–6.7)	5.0 (4.1–5.8)	4.8 (3.8–5.6)	0.2
Total CK (UI/l) (IQR)	1388 (882–1601)	728 (139–1140) ¹	1043 (727–1426)	<0.01
CK-MB (UI/l) (IQR)	154 (105–211)	104 (79–135) ¹	106 (81–173)	0.67
Blood pressure at admission (mmHg) (IQR)	130 (120–140)	130 (120–130)	120 (120–130)	0.72
Triglycerides (mmol/l) (IQR)	1.13 (0.9–1.2)	1.16 (0.8–1.4)	1.1 (0.76–1.3)	0.52
GRACE score at admission	110 (93–128)	108 (89–125)	111 (95–128)	0.1
Cardiogenic shock	2 (5.71)	6 (2.8)	5 (2.7)	0.63
Total ischemic time (min) (IQR)	210 (112–300)	240 (152–540)	300 (180–780)	<0.01

Data are number and (percentage) or medians and (interquartile range) ¹, Data available for only 128 patients.

ACE, angiotensin converting enzyme; ADP, adenosine diphosphate inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtrate;

CAD, coronary artery disease; CK, creatine kinase, COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2. Performance measures of attention of STEMI in General Hospital Camilo Cienfuegos

Performance Measure (PM)	Trimester February-April, 2020, n=35 patients	Trimester February-April, 2015– 2019, n=217 patients	P, value ¹	Year 2019-January 2020, n=187 patients	P, value ²
PM-3 Beta blocker prescribed at discharge	22/28 (78.6)	154/199 (77.4)	0.89	131/187 (70)	0.35
PM-6 ACEI or ARB prescribed for LVSD	7/7 (100)	18/19 (94.7)	0.54	26/29 (89.6)	0.37
PM-7 Time to fibrinolytic therapy*	74.3 min (45-120)	76.5 min (60-120)	0.69	75 min; (30–97.5)	0.94
PM-9 Reperfusion therapy	23 (65.7)	126 (58.1)	0.39	98/187 (52.4)	0.32
PM-12 Cardiac rehabilitation patient referral from an inpatient setting	16 (57.14)	85 (42.7)	0.15	87/169 (51.4)	0.33
PM-13 P _{Y12} Receptor inhibitor prescribed at discharge	28/28 (100)	193/199 (97)	0.35	164/169 (97)	0.38
PM-17 Participation in ≥1 Regional or National Registries that include patients with acute myocardial infarction	Fulfilled	Fulfilled since 2018	–	Fulfilled	–
Quality Measure. QM-4 Aldosterone antagonist prescribed at discharge for patients with LVSD	5/7 (71.4)	8/19 (42.1)	< 0.01	17/29 (58.6)	0.34

Data are number and (percentage) or medians and (interquartile range) ¹, Comparison of percentage between trimesters February–April 2015–2019 vs. 2020; ², Comparison of percentage Jan 2019–Jan 2020 vs. trimester February–April 2020; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; LVSD, left ventricular systolic dysfunction.

resources to offer proper treatment for these complications may be absent.

It is probable that a skeptical population, in absence of diagnosed coronary artery disease, would not go for treatment of chest pain due to fear of infection by undiagnosed or asymptomatic COVID-19 patients. However, when evaluating the actions taken by the government to protect citizens from COVID-19, and after observing that diagnostic tests for COVID-19 were available, patients began to seek medical attention for chest pain as frequently as during the months before the pandemic began. According to data from the Health Ministry before May 18, only three events of local transmission has been reported, and 68 patients had tested positive for COVID-19 in this district.

The decrease in prevalence of STEMI may be explained by several factors. First, although patients with known coronary artery disease may recognize symptoms of myocardial ischemia better than others who haven't suffered these symptoms, and they may seek for medical attention, other patients may relate the symptoms to non-ischemic etiologies and not seek medical attention. As the number of patients seen in health centers may have been diminished, care providers may have identified better and faster those who may have required transfer to a specialized or secondary center. This transfer might have been done faster too, as system became decongested.

Second, the increase in performance measures may be misleading. As the number of patients decreases, administration of proper treatment for emergencies may be enhanced, as care providers focus simultaneously on fewer patients. Strategies to increase performance measures by decreasing the number of patients that actually need medical attention in specialized facilities may have been learned from experiences in the COVID-19 era.

Finally, the higher mortality during the February-April, 2020 period may also be confusing. Up to three risk factors for coronary artery disease were more prevalent in this period. Thus, during this period, patients seem to have had greater intrinsic risk, i.e., lower LVEF and higher CK, for complications than patients from other periods, although this was not expressed in risk scales such as GRACE. However, anterior myocardial infarction was found in ~20% more patients than the other two periods.

With regard to system delay time, this report seems to be an exception to the rule. System delays had not increased as widely reported. This may be a result of the prevalence of COVID-19 or a more rapid responses of care givers to patients who present with dyspnea or chest discomfort. Also, during these months, only very-ill patients may have sought medical attention, and physicians may have handled them properly, due to the absence of patients with minor complaints. Such complaints may sometimes divert the physician's attention from patients with more serious chief complaints.

However, the incidence of patients who received thrombolytic therapy may be misleading. This increase was not due to better performance during this period. Also, the increased mortality and complication rates during the February-April, 2020 period should not be interpreted as poorer performance either, because this occurred due to a decrease in STEMI presentations in the emergency room where immediate therapy could have been initiated.

However, reasons are not important. If patients with chest discomfort present in the emergency room, they should be properly diagnosed and treated despite their other symptoms [14, 15]. Monitoring these metrics will give us a starting point for improvement during the future.

To this date, comparisons of performance measures in the COVID-19 era to determine if the decrease in the prevalence of STEMI could change the quality of medical attention in LMIS are lacking [1]. Although this time frame is too short to conclude that COVID-19 has negatively impacted the care of STEMI, care givers in low/middle-income settings should continuously monitor these markers in order to detect an early variation in trends.

Limitations

This study has several limitations. It was a single center study. Also it was a retrospective analysis of a cohort of patients admitted in a secondary hospital in a LMIS, with a free of charge universal access to state-funded health care and with no private practice. Second, our sample may have hidden some relationships that might appear with a larger sample. Finally, although an update in protocols was carried out in 2016, and performance measures may have been slightly different in these years, sample data from 2015 and 2016 were not predominant in this report.

Conclusion

COVID-19 pandemic decreased the prevalence of STEMI, as well as some performance measures of attention

in General Hospital Camilo Cienfuegos, Sancti-Spiritus, Cuba. The apparent decrease in prevalence may have been due of the impact of patients who needed medical assistance but refused to seek it for fear of COVID-19.

Declarations

Ethics approval and consent to participate: the study was conducted in full conformance with the principles of the Declaration of Helsinki, and it was approved by institutional review. Consent to participate was waived due to the nature of the study. Consent for publication: not applicable. Availability of data and materials: the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. Funding: not applicable. Authors' contributions: all authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

the author thank health care givers all over the world who have fought against COVID-19.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 21.12.2020

REFERENCES

- Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C. Letter by Pilz et al Regarding Article, "Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China". *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(5):e006734. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006734
- Rangé G, Hakim R, Motreff P. Where have the ST-segment elevation myocardial infarctions gone during COVID-19 lockdown? *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;6(3):223–4. DOI: 10.1093/ehjcco/qcaa034
- Kunal S, Gupta K, Sharma SM, Pathak V, Mittal S, Tarke C. Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing country. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(2). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1305
- Chieffo A, Stefanini GG, Price S, Barbato E, Tarantini G, Karam N et al. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1839–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa381
- Tanner R, MacDaragh Ryan P, Caplice NM. COVID-19 – Where Have All the STEMI's Gone? *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(7): 1161.e9–1161.e10. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.04.032
- Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(22):2871–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.011
- De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2083–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa409
- Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2372–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021
- Ranard LS, Ahmad Y, Masoumi A, Chuich T, Romney M-LS, Gavin N et al. Clinical Pathway for Management of Suspected or Positive Novel Coronavirus-19 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*. 2020;19(2):49–54. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000223
- Sadeghipour P, Talasaz AH, Eslami V, Geraiely B, Vojdanparast M, Sedaghat M et al. Management of ST-segment-elevation myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: Iranian "247" National Committee's position paper on primary percutaneous coronary intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(3): E346–51. DOI: 10.1002/ccd.28889
- Chongprasertpon N, Coughlan JJ, Cahill C, Kiernan TJ. Circadian and seasonal variations in patients with acute STEMI: A retrospective, single PPCI center study. *Chronobiology International*. 2018;35(12):1663–9. DOI: 10.1080/07420528.2018.1500478
- Jneid H, Addison D, Bhatt DL, Fonarow GC, Gokak S, Grady KL et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2048–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.032
- Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(4): e006631. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631
- Yousefzai R, Bhimaraj A. Misdiagnosis in the COVID-19 Era: When Zebras are Everywhere, Don't Forget the Horses. *JACC: Case Reports*. 2020;2(10):1614–9. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.018
- Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, Liu G, Horton M, Jennings M et al. Takotsubo Syndrome in the Setting of COVID-19. *JACC: Case Reports*. 2020;2(9):1321–5. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.023

Акопян А.А.¹, Кириллова К.И.¹, Стражеско И.Д.^{2,1}, Самоходская Л.М.¹, Орлова Я.А.¹

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

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Обособленное структурное подразделение

«Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *CYBA* с субклиническими изменениями артериальной стенки

Цель	Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение выработки оксида азота, хроническое воспаление и окислительный стресс приводят к субклиническим изменениям артериальной стенки, которые создают благоприятную среду для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Влияние аллельных вариантов генов, кодирующих белки-участники патофизиологических путей развития возраст-ассоциированных заболеваний с субклиническими изменениями артериальной стенки [повышенной скоростью пульсовой волны (СПВ), утолщением комплекса интима-медиа, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), наличием атеросклеротических бляшек (АСБ)] изучено недостаточно. В исследовании был проведен анализ связи полиморфизма генов <i>AGT</i> , <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>TNF</i> , <i>MMP9</i> , <i>CYBA</i> с наличием субклинических изменений артериальной стенки, в том числе в зависимости от факторов риска ССЗ у относительно здоровых людей разного возраста.
Материал и методы	Изучена связь полиморфизма с.521C>Т гена <i>AGT</i> , Ins>Del гена <i>ACE</i> , с.894G>Т гена <i>NOS3</i> , – 238G>А гена <i>TNF</i> , – 1562C>Т гена <i>MMP9</i> , с.214T>С гена <i>CYBA</i> с параметрами изменения артериальной стенки и факторами риска ССЗ у 160 относительно здоровых человек путем построения моделей множественной логистической регрессии, а также анализа частот совместного появления двух признаков с помощью критерия согласия Пирсона (χ^2) и точного теста Фишера.
Результаты	Выявлена связь DD-генотипа полиморфизма Ins>Del гена <i>ACE</i> с повышенной СПВ ($p=0,006$; отношение шансов (ОШ) =3,41, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,48–8,67) и ЭД ($p=0,014$; ОШ=2,60, 95% ДИ: 1,22–5,68). Отмечалась связь генотипа GG полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i> с ЭД ($p=0,0087$; ОШ=2,65, 95% ДИ: 1,26–5,72), ТТ-генотипа полиморфизма с.894G>Т гена <i>NOS3</i> с АСБ ($p=0,033$; ОШ=0,034, 95% ДИ: 0,001–0,549).
Заключение	Выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов генов <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> с ЭД, повышенной артериальной жесткостью и наличием АСБ у пациентов с субклиническими изменениями артериальной стенки.
Ключевые слова	Артериальная жесткость; эндотелиальная дисфункция; факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; полиморфизм гена <i>ACE</i> ; полиморфизм гена <i>NOS3</i> ; толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки
Для цитирования	Akopyan A. A., Kirillova K. I., Strazhesko I. D., Samokhodskaya L. M., Orlova I. A. Association of <i>AGT</i> , <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>TNF</i> , <i>MMP9</i> , <i>CYBA</i> polymorphism with subclinical arterial wall changes. <i>Kardiologiya</i> . 2020;61(3):57–65. [Russian: Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., Самоходская Л.М., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов <i>AGT</i> , <i>ACE</i> , <i>NOS3</i> , <i>TNF</i> , <i>MMP9</i> , <i>CYBA</i> с субклиническими изменениями артериальной стенки. <i>Кардиология</i> . 2020;61(3):57–65]
Автор для переписки	Анна Александровна Акопян. E-mail: a.alexandrova18@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире. Субклинические изменения артериальной стенки, такие как повышение жесткости артерий, утолщение стенки, появление атеросклеротических бляшек (АСБ) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), создают благоприятные условия для развития ССЗ. Они ассоциированы как с традиционными факторами риска ССЗ – мужским полом, возрастом, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и ожирением, так и с новыми факторами риска – инсулинорезистентностью (ИР), длиной теломер лейкоцитов (ДТА) [1–3].

К факторам риска ССЗ относится и генетическая предрасположенность. Несмотря на растущее количество работ, изучающих влияние аллельных вариантов генов на риск ССЗ, их связь с субклиническими изменениями артерий изучена недостаточно. Установление таких связей может помочь в поиске более эффективных способов профилактики ССЗ на доклинической стадии. Нами были выбраны аллельные варианты генов, кодирующих белки-участники патофизиологических путей развития возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. Гены ангиотензиногена (*AGT*) и ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) связаны с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Ген эндоте-

лиальной NO-синтазы (NOS3) связан с продукцией оксида азота (NO). Гены фактора некроза опухолей альфа (TNF), матричной металлопротеиназы 9 типа (MMP 9) и легкой цепи цитохрома b (CYBA) связаны с развитием хронического воспаления и окислительного стресса. В литературе есть данные о наличии связи полиморфизма изучаемых генов с АГ [4, 5], ишемической болезнью сердца (ИБС) [6–8], ишемическим инсультом (ИИ) [9–11]. Целью нашей работы было выявление связи субклинических изменений артерий с аллельными вариантами данных генов, в том числе в зависимости от традиционных и новых факторов риска ССЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 160 человек (55 мужчин и 105 женщин) в возрасте от 25 до 82 лет, обратившихся в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова для профилактического осмотра в 2018–2019 гг. Критериями исключения были любые известные хронические неинфекционные заболевания, а также регулярный прием любых препаратов, беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АГ диагностировали при значении САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Определение скорости пульсовой волны (СПВ) – маркера жесткости артериальной стенки осуществлялось с использованием метода аппланационной тонометрии (прибор SphygmoCor 9.0 hardware, Atcor, Sydney). Повышенной СПВ считалось значение > 10 м/с. Ультразвуковое исследование каротидных артерий проводили с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Наличие АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Значение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) $\geq 0,9$ мм считалось повышенным. Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). ЭД считалась эндотелий-зависимая вазодилатация $< 10\%$.

Определение биохимических параметров крови (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза

натощак) осуществлялось рутинными методами. Значение липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислялось по формуле:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП}).$$

СД 2 типа диагностировался при значении уровня глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. Определение иммунореактивного инсулина крови осуществлялось методом хемилюминисценции. Расчет индекса ИР НОМА проводился по формуле: концентрация глюкозы натощак (ммоль/л) $\times$ иммунореактивный инсулин натощак (мкЕД/л) / 22,5. ИР диагностировалась при НОМА $\geq 2,5$.

Определение ДТА на геномной ДНК было проведено методом ПЦР в реальном времени [12]. Определение полиморфизма генов AGT (rs4762), ACE (rs1799752), NOS3 (rs1799983), TNF (rs361525) и MMP9 (rs391824) было проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов компании ДНК-Технология (Россия), для изучения полиморфизма гена CYBA (rs4673) были использованы наборы компании Applied Biosystems (США). ДНК была выделена из цельной крови с использованием набора Qiagen DNA Blood Mini Kit (Германия) согласно инструкции. Для проверки выполнения закона Харди-Вайнберга для распределения частот генотипов был использован критерий χ^2 , принятый уровень значимости $\alpha = 0,05$. Распределение частот генотипов 6 генов соответствует закону Харди-Вайнберга.

Методы статистического анализа

Статистический анализ данных проводился средствами языка R (версия 3.6.1). Для нормально распределенных параметров приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), а для данных, распределение которых отлично от нормального – медиана (Med), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, проверка распределений на нормальность проводилась по критерию χ^2 Пирсона. Для поиска взаимосвязи между генетическим полиморфизмом и изучаемыми параметрами изменения артериальной стенки был выполнен анализ частот с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2) или точного теста Фишера, принятый уровень значимости $\alpha = 0,05$. Тест Фишера применялся в случае, если частота совместного появления соответствующих значений двух факторов не превышала 5. На следующем этапе анализ взаимосвязи выполнялся путем построения моделей множественной логистической регрессии, где оценивалось наличие признака изменения сосудистой стенки в зависимости от рассматриваемого генетического полиморфизма. В модели зависимости признаков изменения сосудистой стенки от генетического полиморфизма в качестве перемен-

ных были принудительно включены аллельные варианты всех рассматриваемых генов.

Также были рассмотрены модели множественной логистической регрессии, в которые в качестве независимых переменных были добавлены факторы риска ССЗ. При добавлении факторов риска ССЗ для каждого признака изменения сосудистой стенки выбиралась лучшая модель, перебор моделей и включение или исключение переменных проводились на основании значения информационного критерия Акаике (AIC).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика 160 пациентов, включенных в исследование, представлена в дополнительных материалах, размещенных на сайте журнала (таблица 9).

Статистически значимые результаты однофакторного анализа связи СПВ с полиморфизмом *ACE* Ins >Del приведены в таблице 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма всех изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости приведены в дополнительных материалах на сайте журнала (таблица 10).

Таким образом, наличие D – аллеля повышало риск развития артериальной жесткости в 1,89 раза (95% ДИ: 1,16–3,12), а DD-генотипа – в 3,42 раза (95% ДИ: 1,39–9,36).

Многофакторная логистическая модель показала независимое от других мутантных генотипов повышение

артериальной жесткости в 3,41 раз (95% ДИ: 1,48–8,67) у носителей DD-генотипа полиморфизма *ACE* Ins >Del (табл. 2).

СПВ предсказывает развитие сердечно-сосудистых событий и общую смертность [13, 14]. В развитии артериальной жесткости и ремоделировании артериальной стенки одну из ключевых ролей играет РААС. В ответ на снижение артериального давления и при активации симпатической нервной системы в почках вырабатывается ренин – белок, участвующий в превращении ангиотензиногена в ангиотензин I. Ангиотензин I, в свою очередь под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в легких превращается в ангиотензин II (АТ II) – мощный вазоконстриктор [15]. 50% вариабельности концентрации АПФ в крови связано с полиморфизмом гена *ACE* Ins >Del. Уровни АПФ выше у носителей D-аллеля данного полиморфизма [16]. Увеличение концентрации АТ II не только повышает тонус сосудистой стенки, но и связано с развитием ИР [17], системного воспаления и окислительного стресса [18–21], ЭД [19, 20] которые играют патогенетическую роль в повышении артериальной жесткости.

Для изучения связи СПВ с мутантным генотипом гена *ACE* с учетом факторов риска ССЗ построена многофакторная логистическая модель. В таблице 3 представлены факторы, продемонстрировавшие статистически значимую связь с СПВ.

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Ins>Del гена *ACE* в группах пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости

Ген	Аллель/генотип	СПВ >10 м/с, n (%)	СПВ ≤10 м/с, n (%)	p	ОШ	95% ДИ
<i>ACE</i> Ins>Del	I	85 (45,21)	72 (61,02)	0,010	0,53	(0,32–0,86)
	D	103 (54,79)	46 (38,98)		1,89	(1,16–3,12)
	II	24 (25,53)	21 (35,59)	0,013	0,62	(0,29–1,34)
	ID	37 (39,36)	30 (50,85)		1,12	(0,56–2,24)
	DD	33 (35,11)	8 (13,56)		3,42	(1,39–9,36)
	II+ID	61 (64,89)	51 (86,44)	0,006	0,29	(0,11–0,72)
	ID+DD	70 (74,47)	38 (64,41)	0,25	1,61	(0,75–3,46)

СПВ – скорость пульсовой волны, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Связь СПВ >10 м/с с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Генотип	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип гена <i>AGT</i>	–0,228	1,437	–0,159	0,874	0,796	(0,031–20,714)
DD-генотип гена <i>ACE</i>	1,226	0,447	2,745	0,006	3,407	(1,478–8,672)
ТТ-генотип гена <i>NOS3</i>	–0,107	0,804	–0,134	0,894	0,898	(0,188–4,888)
АА-генотип гена <i>TNF</i>	12,896	882,744	0,015	0,988	N/A ¹	N/A ¹
ТТ-генотип гена <i>MMP9</i>	–0,337	1,031	–0,327	0,744	0,714	(0,081–6,235)
СС-генотип гена <i>CYBA</i>	0,432	0,357	1,210	0,226	1,54	(0,77–3,13)
Constant	0,013	0,25	0,05	0,96	–	–

¹ – N/A – не применяется из-за малого размера выборки.

Таблица 3. Связь СПВ >10 м/с с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
DD-генотип гена ACE	1,247	0,519	2,402	0,016	3,481	(1,315-10,269)
Мужской пол	1,232	0,468	2,632	0,008	3,429	(1,408-8,921)
Возраст	0,093	0,019	4,790	<0,001	1,097	(1,059-1,143)
АГ	0,858	0,505	1,698	0,09	2,359	(0,904–6,72)
Constant	-5,012	1,039	-4,825	<0,001	–	–

АГ – артериальная гипертензия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Ins>Del гена ACE и полиморфизма с.894G>T гена NOS3 в группах пациентов с наличием и отсутствием ЭД

Ген	Аллель/генотип	ЭД ⁺ , n (%)	ЭД ⁻ , n (%)	p	ОШ	95% ДИ
ACE Ins >Del	I	49 (42,24)	98 (55,68)	0,033	0,58	(0,35–0,96)
	D	67 (57,76)	78 (44,32)		1,71	(1,04–2,84)
	II	13 (22,41)	29 (32,95)	0,08	0,59	(0,25–1,33)
	ID	23 (39,66)	40 (45,45)		0,79	(0,38–1,63)
	DD	22 (37,93)	19 (21,59)		2,21	(0,997–4,94)
	II+ID	36 (62,07)	69 (78,41)	0,0498	0,45	(0,2–1,003)
	ID+DD	45 (77,59)	59 (67,04)	0,23	1,7	(0,75–3,98)
NOS3 с.894G >T	G	96 (82,76)	123 (69,89)	0,019	2,06	(1,12–3,9)
	T	20 (17,24)	53 (30,11)		0,48	(0,26–0,89)
	GG	40 (68,97)	40 (45,45)	0,016	2,65	(1,26–5,72)
	GT	16 (27,59)	43 (48,86)		0,4	(0,18–0,86)
	TT	2 (3,45)	5 (5,68)		0,59	(0,05–3,79)
	GG+GT	56 (96,55)	83 (94,32)	0,7	1,68	(0,26–18,23)
	GT+TT	18 (31,03)	48 (54,55)	0,0087	0,38	(0,17–0,79)

ЭД⁺ – наличие эндотелиальной дисфункции, ЭД⁻ – отсутствие эндотелиальной дисфункции, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

В многофакторной логистической модели мутантных генотипов с факторами риска ССЗ риск жесткости артериальной стенки повышали мутантный генотип гена ACE, мужской пол, возраст, отмечалась тенденция к статистической значимости связи жесткости артериальной стенки с АГ. Полученные данные согласуются с данными литературы. Известно, что мужской пол и возраст повышают риск развития артериальной жесткости [22, 23]. Артериальная жесткость ассоциирована с АГ. Показано, что не только АГ приводит к повышению СПВ, но и повышенная СПВ прогнозирует развитие АГ [24].

В обзорной статье Logan с соавт. приведены данные о связи D-аллеля с артериальной жесткостью в общей популяции [25]. DD-генотип полиморфизма гена ACE повышал риск развития ИИ [26], ИБС [27] и АГ [5, 28]. Наличие D-аллеля было связано с ухудшением функционального исхода при ИИ [29] и эссенциальной АГ [30].

Статистически значимые результаты однофакторного анализа связи ЭД с генотипами полиморфизма Ins>Del гена ACE и полиморфизма с.894G>T гена NOS3 представлены в таблице 4. Все результаты однофакторного анализа связи ЭД с полиморфизмами изучаемых генов представлены в дополнительных материалах (таблица 11).

В однофакторном анализе была выявлена связь между ЭД и полиморфизмом с.894G >T и гена NOS3. Наличие GG-генотипа повышало риск наличия ЭД в 2,65 раза (95% ДИ: 1,26–5,72), а GT-генотип обладал протективным эффектом в отношении эндотелиальной дисфункции (ОШ: 0,4; 95% ДИ: 0,18–0,86).

ЭД является еще одним важным проявлением субклинических изменений артериальной стенки. С возрастом эндотелий хуже восстанавливается в ответ на окислительный стресс и хроническое воспаление, что способствует началу или прогрессированию заболеваний сосудов [31]. Эндотелий вырабатывает NO – молекулу, играющую важную роль в вазодилатации. NO обладает противовоспалительным эффектом, снижая агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и синтез цитокинов [32]. Основным веществом, вырабатывающим NO и регулирующим тонус сосудистой стенки, является эндотелиальная NO-синтаза (NOS-3) [33]. Нарушения в регуляции NOS-3 приводят к снижению образования NO и выработке активных форм кислорода [34].

В литературе в отношении полиморфизма с.894G>T гена NOS3 есть противоречивые данные. TT-генотип полиморфизма гена NOS3 был связан с риском атеросклероза



ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН¹,#

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓ **26%**

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{*4}

УДОБСТВО:



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН⁵**

ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ФОРСИГА (FORSIGA)®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ДАПАГЛИФЛОЗИН. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА.** у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ПП-1) экстендолом 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 (HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.** **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по 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 ограниченными данными о применении в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** незначительная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение значения креатинина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглитозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглитозинем должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглитозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглитозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Полный обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД более 1500 пациентов получали препарат дапаглитозин. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглитозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследованиях дапаглитозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглитозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглитозина составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглитозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглитозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглитозина 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 пострегистрационном применении. Ни один из них не зависел от дозы препарата. НР классифицированы по частоте к 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 неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипонатриемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто — снижение ОЦК, жажда, редко — диабетический кетоацидоз (при применении при СД). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — диурез, полиурия; нечасто — нектрия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значений гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

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

ХСН^{HFrEF} — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

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

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

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

5. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scsib.ru/content/Guidelines/2020/Clinical_recommendations_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 «ОКД». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-8650. Дата одобрения: 14.10.2020. Дата истечения: 13.10.2022.



за у пациентов с СД 2 типа [35]. TT и GT генотипы были ассоциированы с риском ИБС [36, 37] и АГ [38]. Результаты нашего исследования согласуются с исследованием Campedelli с соавт., где наличие GG-генотипа повышало предрасположенность к атеросклерозу [39].

Полиморфизм гена *ACE* Ins >Del также ассоциирован с ЭД. Наличие D-аллеля повышало риск наличия ЭД в 1,71 раза (95% ДИ: 1,04–2,84), а I-аллель обладал протективным эффектом (ОШ: 0,58–95% ДИ: 0,35–0,96).

В многофакторной логистической модели, включающей мутантные генотипы 6 генов, мутантный генотип гена *ACE* повышал риск развития ЭД в 2,6 раза (95% ДИ: 1,22–5,68). Результаты представлены в таблице 5.

Активация тканевой РААС в сосудистой стенке является важным компонентом, вызывающим окислительный стресс и связанную с ним ЭД [19]. Ее элемент АТ II приводит к развитию ЭД через активацию хронического воспаления [40].

В таблице 6 представлены результаты многофакторного анализа связи ЭД с мутантными генотипами и факто-

рами риска ССЗ. Представлены лишь те показатели, которые выявили значимую связь с ЭД.

По данным множественной логистической регрессии, наиболее значимыми предикторами ЭД являются возраст, АГ и ОХ, что соответствует литературным данным [41, 42]. Отмечается тенденция к статистической значимости связи ЭД с мутантным генотипом полиморфизма Ins >Del гена *ACE*.

Несмотря на известную связь ТКИМ с активацией РААС [43], хроническим воспалением и окислительным стрессом [44, 45], в проведенных нами однофакторном анализе и многофакторном анализе ассоциации ТКИМ с полиморфизмом изучаемых генов и мутантными генотипами выявлено не было (дополнительные материалы, табл. 12–13).

В таблице 7 представлены результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи ТКИМ с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами. Представлены только факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость.

Таблица 5. Связь ЭД с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Генотип	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
TT-генотип гена <i>AGT</i>	0,668	1,431	0,467	0,640	1,951	(0,076–50,421)
DD-генотип гена <i>ACE</i>	0,957	0,391	2,448	0,014	2,603	(1,218–5,678)
TT-генотип гена <i>NOS3</i>	–0,818	0,893	–0,916	0,359	0,441	(0,058–2,292)
AA-генотип гена <i>TNF</i>	–14,893	882,743	–0,017	0,987	N/A ¹	N/A ¹
TT-генотип гена <i>MMP9</i>	0,649	1,028	0,631	0,528	1,913	(0,22–16,672)
CC-генотип гена <i>CYBA</i>	0,078	0,353	0,222	0,824	1,082	(0,54–2,163)
Constant	–0,708	0,269	–2,630	0,009	–	–

¹ N/A – не применимо из-за малого размера выборки, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Связь ЭД с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
DD-генотип гена <i>ACE</i>	0,851	0,44	1,934	0,053	2,342	(0,995–5,644)
Возраст	0,049	0,017	2,916	0,004	1,05	(1,017–1,087)
ОХ > 5 ммоль/л	0,988	0,472	2,090	0,037	2,684	(1,089–7,053)
АГ	1,545	0,454	3,406	<0,001	4,689	(1,966–11,781)
ИР	0,371	0,444	0,836	0,403	1,449	(0,601–3,458)
Constant	–4,477	1,005	–4,454	<0,001	–	–

ОХ – общий холестерин, АГ – артериальная гипертензия, ИР – инсулинорезистентность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 7. Связь ТКИМ $\geq 0,9$ мм с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
СД 2	2,314	0,627	3,693	<0,001	10,110	(3,068–36,9)
Пол	1,26	0,700	1,799	0,072	3,525	(0,903–14,701)
Возраст	0,150	0,039	3,896	<0,001	1,162	(1,086–1,265)
Constant	–11,421	2,538	–4,5	<0,001	–	–

СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8. Связь АСБ с факторами риска ССЗ и мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Факторы риска	Estimate (coefficient)	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип гена NOS3	<0,001	1,581	-2,131	0,033	0,034	(0,001–0,549)
СД 2	1,327	0,729	1,820	0,069	3,768	(0,994–18,863)
Возраст	0,115	0,023	5,076	<0,001	1,122	(1,076–1,177)
ДТА	-0,814	0,538	-1,513	0,13	0,443	(0,142–1,166)
АГ	1,617	0,534	3,030	0,002	5,037	(1,838–15,184)
Constant	1,401	5,453	0,257	0,797	–	–

СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ДТА – длина теломер лейкоцитов,

АГ – артериальная гипертензия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Возраст и наличие СД 2 типа повышали риск утолщения КИМ, что согласуется с данными литературы [46–48]. ТКИМ является одним из маркеров раннего сосудистого старения и часто используется в крупных исследованиях, включая генетические, как маркер раннего атеросклероза в связи с относительной простотой, доступностью и неинвазивностью методики измерения [49]. Повышение ТКИМ на 0,1 мм ассоциировано с повышением риска ИИ на 18% и ИМ на 15% [50].

Результаты однофакторного анализа связи наличия АСБ с полиморфизмом изучаемых генов представлены в дополнительных материалах (таблица 14). Выявлена тенденция к связи С-аллеля исследуемого полиморфизма гена AGT с риском наличия атеросклеротических бляшек (ОШ: 2,08, 95% ДИ: 0,99–4,55, $p=0,053$). Наши результаты противоречат данным литературы, где Т-аллель был ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС [51], ИИ [11].

Связи атеросклеротических бляшек с мутантными генотипами изучаемых генов в многофакторном анализе выявлено не было. Результаты представлены в дополнительных материалах (таблица 15).

Результаты многофакторного анализа связи АСБ с факторами риска и мутантными генотипами представлены в таблице 8.

Выявлена связь наличия АСБ с возрастом и АГ, что соответствует данным литературы. АСБ, как и ТКИМ, являются маркерами системного атеросклероза. АСБ в сонных артериях преимущественно возникают на месте турбулентного тока крови и с большой чувствительностью предсказывают наличие коронарного атеросклероза и ИБС [52]. Известно, что наличие АСБ связано с тра-

диционными ФР, воспалением сосудистой стенки [53], оксидативным стрессом и активацией РААС [54]. Выявленный протективный эффект ТТ-генотипа полиморфизма с.894G >Т гена NOS3 не в полной мере соответствует данным литературы, где в одном исследовании была выявлена предрасположенность к атеросклерозу у носителя генотипа GG [39].

Заключение

Из 6 исследуемых генетических вариантов полиморфизм генов ACE (rs1799752) и NOS3 (rs1799983) был ассоциирован с субклиническими изменениями артериальной стенки. DD-генотип полиморфизма Ins >Del гена ACE и GG-генотип полиморфизма с.894G >Т гена NOS3 независимо от других факторов риска могут послужить генетическими маркерами развития субклинических изменений артериальной стенки, а их носители – находиться в группе риска развития раннего сосудистого старения и нуждаться в ранней профилактике ССЗ. Ограничения данного исследования связаны с малой выборкой. Полученные результаты могут послужить основанием для более масштабных исследований в дальнейшем.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nilsson P. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(3):547–52. DOI: 10.2147/VHRM.S1094
2. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS et al. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Genetics*. 2017; 8:198. DOI: 10.3389/fgene.2017.00198
3. Gomez-Sanchez M, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Cunha PG, Recio-Rodriguez JJ, Alonso-Dominguez R et al. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study. *Journal of Hypertension*.

- 2020;38(6):1110–22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002373
4. Yang W, Lu J, Yang L, Zhang J. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article. *Iranian Journal of Public Health*. 2015;44(11):1445–52. PMID: 26744701
5. Abouelfath R, Habbal R, Laaraj A, Khay K, Harraka M, Nadifi S. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco. *Gene*. 2018; 658:178–83. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.028
6. Luo J-Q, Wen J-G, Zhou H-H, Chen X-P, Zhang W. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene G894T Polymorphism and Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 34 Studies Involving 21068 Subjects. *PLoS ONE*. 2014;9(1): e87196. DOI: 10.1371/journal.pone.0087196
7. Cheng Y, An B, Jiang M, Xin Y, Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis Monthly*. 2015;15(3): e26818. DOI: 10.5812/hepatmon.26818
8. Xu Q, Yuan F, Shen X, Wen H, Li W, Cheng B et al. Polymorphisms of C242T and A640G in CYBA Gene and the Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84251. DOI: 10.1371/journal.pone.0084251
9. Rai H, Parveen F, Kumar S, Kapoor A, Sinha N. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113363. DOI: 10.1371/journal.pone.0113363
10. Buraczynska K, Kurzepa J, Ksiazek A, Buraczynska M, Rejdak K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism in Stroke Patients. *NeuroMolecular Medicine*. 2015;17(4):385–90. DOI: 10.1007/s12017-015-8367-5
11. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Cerda-Mancillas MC, Hernández-Juárez J, Bernabe-García M, Leños-Miranda A et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene*. 2019;688: 163–70. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.080
12. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research*. 2002;30(10):e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
14. Zhong Q, Hu M-J, Cui Y-J, Liang L, Zhou M-M, Yang Y-W et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617–29. DOI: 10.1177/0003319717742544
15. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 94:317–25. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
16. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier R. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Research*. 1992;20(6):1433. DOI: 10.1093/nar/20.6.1433-a
17. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013;378(1–2):1–14. DOI: 10.1016/j.mce.2012.06.021
18. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Medical Clinics of North America*. 2009;93(3):569–82. DOI: 10.1016/j.mcna.2009.02.014
19. Aroor AR, DeMarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA et al. The Role of Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Development of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4:161. DOI: 10.3389/fendo.2013.00161
20. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):932–43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
21. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, Shbat L, Laurant P, Neves MF et al. T Regulatory Lymphocytes Prevent Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Injury. *Hypertension*. 2011;57(3):469–76. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162941
22. Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):93–100. [Russian: Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):93-100]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-93-100
23. Cheng H-M, Park S, Huang Q, Hoshida S, Wang J-G, Kario K et al. Vascular aging and hypertension: Implications for the clinical application of central blood pressure. *International Journal of Cardiology*. 2017; 230:209–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.170
24. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006
25. Logan JG, Engler MB, Kim H. Genetic Determinants of Arterial Stiffness. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8(1):23–43. DOI: 10.1007/s12265-014-9597-x
26. Yuan H, Wang X, Xia Q, Ge P, Wang X, Cao X. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. *International Journal of Neuroscience*. 2015;126(6):488–98. DOI: 10.3109/00207454.2015.1036421
27. Bhatti GK, Bhatti JS, Vijayvergiya R, Singh B. Implications of ACE (I/D) Gene Variants to the Genetic Susceptibility of Coronary Artery Disease in Asian Indians. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2017;32(2):163–70. DOI: 10.1007/s12291-016-0588-3
28. Hussain M, Awan FR, Gujjar A, Hafeez S, Islam M. A case control association study of ACE gene polymorphism (I/D) with hypertension in Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018;40(2):186–91. DOI: 10.1080/10641963.2017.1356842
29. Malueka RG, Dwianingsih EK, Sutarni S, Bawono RG, Bayuanga HF, Gofir A et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism is associated with worse functional outcome of ischaemic stroke. *International Journal of Neuroscience*. 2018;128(8):697–704. DOI: 10.1080/00207454.2017.1412962
30. Krishnan R, Sekar D, karunanithy S, Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes & Diseases*. 2016;3(2):159–63. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.001
31. Strazhesko I.D., Tkacheva O.N. Cellular mechanisms of morphological and functional changes of the arterial wall with age and the role of statin therapy in the prevention. *Kardiologiya*. 2015;55(7):89–96. [Russian: Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике. Кардиология. 2015;55(7):89-96]
32. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Current Vascular Pharmacology*. 2012;10(1):4–18. DOI: 10.2174/157016112798829760
33. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2015;129(2):83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002
34. Meza CA, La Favor JD, Kim D-H, Hickner RC. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3775. DOI: 10.3390/ijms20153775
35. El Dayem SM, Battah AA, El Bohy AEM, Ahmed S, Hamed M, El Fatih SNA. Nitric Oxide Gene Polymorphism is a Risk Factor for Diabetic Nephropathy and Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(19):3132–8. DOI: 10.3889/oamjms.2019.831

36. Corapcioglu D, Sahin M, Emral R, Celebi ZK, Sener O, Gedik VT. Association of the G894T Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Diabetic Foot Syndrome Foot Ulcer, Diabetic Complications, and Comorbid Vascular Diseases: A Turkish Case–Control Study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010;14(4):483–8. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0023
37. Johns R, Chen Z-F, Young L, Delacruz F, Chang N-T, Yu C et al. Meta-Analysis of NOS3 G894T Polymorphisms with Air Pollution on the Risk of Ischemic Heart Disease Worldwide. *Toxics*. 2018;6(3):44. DOI: 10.3390/toxics6030044
38. ALrefai AA, Habib MSE, Yaseen RI, Gabr MK, Habeeb RM. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016;421(1–2):103–10. DOI: 10.1007/s11010-016-2790-2
39. Campedelli FL, e Silva KSF, Rodrigues DA, Martins JVM, Costa IR, Lagares MH et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genetics and Molecular Research*. 2017;16(2). DOI: 10.4238/gmr16029550
40. Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):2061–8. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.042
41. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 956:511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
42. 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
43. Johnson CT, Brewster LP. Carotid Artery Intima-Media Thickness and the Renin-Angiotensin System. *Hospital Practice*. 2013;41(2):54–61. DOI: 10.3810/hp.2013.04.1026
44. Wu S-S, Kor C-T, Chen T-Y, Liu K-H, Shih K-L, Su W-W et al. Relationships between Serum Uric Acid, Malondialdehyde Levels, and Carotid Intima-Media Thickness in the Patients with Metabolic Syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019:6859757. DOI: 10.1155/2019/6859757
45. Seyedadjadi N, Berg J, Bilgin AA, Grant R. A Pilot Study Providing Evidence for a Relationship between a Composite Lifestyle Score and Risk of Higher Carotid Intima-Media Thickness: Is There a Link to Oxidative Stress? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018; 2018:4504079. DOI: 10.1155/2018/4504079
46. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Shestakova M.V., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U. et al. Telomere length and vascular wall in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):31–8. [Russian: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. и др. Длина теломера и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;17(3):31–8]. DOI: 10.14341/DM2014331-38
47. Zhou Y-Y, Qiu H-M, Yang Y, Han Y-Y. Analysis of risk factors for carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus in Western China assessed by logistic regression combined with a decision tree model. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020;12(1):8. DOI: 10.1186/s13098-020-0517-8
48. Watanabe K, Ouchi M, Ohara M, Kameda W, Susa S, Oizumi T et al. Change of carotid intima-media thickness is associated with age in elderly Japanese patients without a history of cardiovascular disease. *Geriatrics & Gerontology International*. 2015;15(8):1023–30. DOI: 10.1111/ggi.12402
49. Paternoster L, Martinez-Gonzalez NA, Charleton R, Chung M, Lewis S, Sudlow CLM. Genetic Effects on Carotid Intima-Media Thickness: Systematic Assessment and Meta-Analyses of Candidate Gene Polymorphisms Studied in More Than 5000 Subjects. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(1):15–21. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.834366
50. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
51. Wang W-Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2013;10(1):59–65. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010
52. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044
53. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, Sánchez-González J, Macías A et al. Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(12):1371–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.075
54. Husain K. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World Journal of Biological Chemistry*. 2015;6(3):209–17. DOI: 10.4331/wjbc.v6.i3.209

Mustafa Çetin¹, Turan Erdoğan¹, Ali Gökhan Özyıldız¹, Savaş Özer¹, Ahmet Çağrı Aykan², Tuncay Kırış³

¹ Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Rize, Turkey

² Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Kahramanmaraş, Turkey

³ Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Cardiology, İzmir, Turkey

BLOOD UREA NITROGEN IS ASSOCIATED WITH LONG-TERM ALL-CAUSE MORTALITY IN STABLE ANGINA PECTORIS PATIENTS: 8-YEAR FOLLOW-UP RESULTS

<i>Background</i>	Elevation of blood urea nitrogen (BUN) indicates renal dysfunction and is associated with increased mortality in cardiovascular diseases. We investigated the relationship between the BUN concentration measured at hospital admission and the long-term all-cause mortality in patients with stable angina pectoris (SAP).
<i>Methods</i>	The mortality rate of 344 patients who underwent coronary angiography (CAG) in our clinic due to SAP was analyzed during a mean follow-up period of 8 yrs.
<i>Results</i>	Age ($p<0.001$), male gender ($p=0.020$), waist circumference ($p=0.007$), body-mass index ($p=0.002$), fasting glucose ($p=0.004$), BUN ($p<0.001$), serum creatinine (Cr) ($p<0.001$), hemoglobin ($p=0.015$), triglyceride concentrations ($p=0.033$), and the Gensini score ($p<0.001$) were related to all-cause mortality as shown by univariate Cox regression analysis. Age (OR 1.056, 95% CI 1.015–1.100, $p=0.008$), fasting glucose (OR 1.006, 95% CI 1.001–1.011, $p=0.018$), BUN, (OR 1.077, 95% CI 1.026–1.130, $p=0.003$), and the Gensini score (OR 2.269, 95% CI 1.233–4.174, $p=0.008$) were significantly related with mortality as shown by multivariate Cox regression analysis. According to receiver operating characteristic analysis of the sensitivity and specificity of BUN and Cr for predicting mortality, the area under the curve values of BUN and Cr were 0.789 ($p<0.001$) and 0.652 ($p=0.001$), respectively. BUN had a stronger relationship with mortality than Cr. A concentration of BUN above 16.1 mg/dl had 90.1% sensitivity and 60% specificity for predicting mortality (OR=2.23).
<i>Conclusion</i>	In patients who underwent CAG due to SAP, the BUN concentration was associated with all-cause mortality during a mean follow-up period of 8 yrs.
<i>Keywords</i>	Stable angina pectoris; blood urinary nitrogen; long term mortality
<i>For citation</i>	Mustafa Çetin, Turan Erdoğan, Ali Gökhan Özyıldız, Savaş Özer, Ahmet Çağrı Aykan, Tuncay Kırış. Blood urea nitrogen is associated with long-term all-cause mortality in stable angina pectoris patients: 8-year follow-up results. <i>Kardiologiya</i> . 2020;61(3):66–70. [Russian: Мустафа Четин, Туран Эрдоган, Али Гекхан Озйылдыз, Саваш Озер, Ахмет Чагры Айхан, Тунджай Кырыш. Связь уровня азота мочевины в крови с отдаленной смертностью от всех причин у пациентов со стабильной стенокардией: результаты 8-летнего наблюдения. <i>Кардиология</i> . 2020;61(3):66–70]
<i>Corresponding author</i>	Ali Gökhan Özyıldız. E-mail: aligokhanozyildiz@gmail.com

Introduction

Urea is the primary metabolite derived from turnover of dietary and tissue protein. Blood urea nitrogen (BUN) is about one-half (0.446) of the blood urea. The BUN concentration is determined by protein intake, endogenous protein catabolism, hydration status, hepatic urea synthesis, and renal urea excretion [1]. In addition, increased renin-angiotensin system activation, sympathetic activity, and antidiuretic hormone increase the BUN concentration by its passive absorption from renal proximal tubules [2–4]. This increase may cause an elevation of BUN in heart failure patients [5].

Renal dysfunction is a poor prognostic factor in cardiovascular diseases [6]. Serum creatinine (SeCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) are generally used for both prognosis and optimization of medical therapy. Although the BUN concentration is an essential indicator

of neuroendocrine activation in left ventricular dysfunction, unlike Cr and eGFR, it does not have a strong relationship with renal function. [2–5] Elevation of the BUN concentration is an indicator of increased cardiovascular mortality during long-term follow-up, and it is associated with extremity ischemia and the extent of coronary artery disease (CAD) [7–10].

There has been no investigations of the relationship between BUN and long-term all-cause mortality in patients with stable angina pectoris (SAP). We evaluated the relationship between BUN and the long-term prognosis of patients who underwent coronary angiography (CAG) due to SAP.

Material and Methods

Study Population

This was a prospective, observational, cohort study. A total of 344 consecutive patients who presented with chest pain or

equivalent symptoms between 03–2010 and 03–2011 and who underwent CAG due to SAP were included in this study. The study was performed according to the Declaration of Helsinki, and it was approved by the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from all patients before examination.

Exclusion criteria

The exclusion criteria were diagnosis of acute coronary syndrome in the past month, moderate or severe valvular heart disease, nonischemic cardiomyopathy, malignancy, history of coronary artery bypass graft surgery, acute or chronic liver disease, chronic renal failure (eGFR <30 ml/min/1.73m²), chronic inflammatory diseases, and severe comorbid disorders.

Demographical and laboratory data

The patients were evaluated in terms of age and demographical properties. Arterial hypertension was defined as antihypertensive drug usage or documented blood pressure over 140/90 mmHg. Diabetes mellitus was described as a fasting plasma glucose concentrations over 126 mg/dl or glucose concentration over 200 mg/dl at any measurement or active antidiabetic treatment. Patients who were using tobacco products or who had quit smoking within the last year were considered as smokers. A family history of CAD was defined as either CAD or sudden cardiac death in a first-degree relative, before the age of 55 for men and 65 for women. C-reactive protein and routine biochemistry, including glucose, BUN, and lipids, were measured. Serum C-reactive protein was measured with a nephelometric technique (Beckman Coulter Immage 800; Fullerton, CA, USA; normal range 0–0.8 mg/dl).

Coronary angiography

Standard selective CAG with at least four views of the left coronary system and two views of the right coronary artery was performed using the Judkins technique. Coronary angiograms were recorded on compact discs in DICOM format. Two experienced observers who were blinded to the patient's clinical characteristics assessed the CAG images. Finally, the Gensini score was calculated [11].

Mortality data acquisition

The mortality data of patients were obtained from the official Population Administration.

Statistical analysis

Normality distribution patterns of variables were evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous, normally distributed variables are presented as mean values (standard deviation [SD]). Non-normally distributed variables are presented as medians with ranges. Categorical variables are expressed as percentages. The variables were compared with a 2-tailed, student t-test for continuous variables with

a normal distribution or with the Mann–Whitney U test for those with a non-normal distribution. A Chi-Square test was used for categorical variables. Age and gender were adjusted using the General Linear Model or the Cox proportional hazards model for continuous variables and for selected time durations. A logistic regression model was used for categorical variables. The effects of the various variables on mortality were calculated by univariate Cox regression analysis. In these analyses, the variables with unadjusted $p < 0.1$ were identified as confounding factors. These factors were included in the multivariate regression analyses to determine independent predictors of mortality. The predictive values of BUN and Cr were estimated by the areas under the receiver operating characteristic (ROC) curve. We used the DeLong test to compare the area under the curve (AUC) for each of these parameters. All the statistical tests were 2-tailed, and a $p < 0.05$ value was considered significant. All the analyses were performed with SPSS version 16 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Results

A total of 223 male and 121 female patients were included in the study. Of the 344 patients who had CAG, 60 patients (17.4%) died at a mean follow-up period of 92.2 ± 20 mos. Groups of patients were compared according to the mortality outcome. The mean age, male gender, BUN, Cr, fasting glucose, and Gensini score were higher in the mortality group. Waist circumference, BMI, triglyceride, and hemoglobin were lower in this group. White blood cell count (WBC) tended to be high in the mortality group. Other laboratory and demographic variables did not differ significantly (Table 1).

In the univariate analysis using Cox regression, age, male gender, waist circumference, BMI, fasting glucose, BUN, Cr, hemoglobin, triglyceride, and Gensini score were related to all-cause mortality. WBC did not reach statistical significance. Age, fasting glucose, BUN, and the Gensini score had the strongest relationships with mortality in the multivariate Cox regression analysis (Table 2).

Comparisons of the sensitivity and specificity of BUN and Cr for predicting mortality with the ROC analysis showed that the AUC values of BUN and Cr were 0.789 ($p < 0.001$) and 0.652 ($p = 0.001$), respectively. The BUN concentration seemed to have a stronger relationship with mortality than did the Cr concentration (Figure 1). A cut off value of BUN > 16.1 mg/dl had 90.1% sensitivity and 60% specificity (OR=2.23) for predicting mortality according to the ROC analysis. In patients with BUN > 16.1 mg/dl, mortality was higher on the Kaplan–Mayer chart (Figure 2).

Discussion

At 92 mos follow-up, age, BUN, fasting glucose, and the Gensini score had independent relationships with long-term mortality in SAP patients who underwent CAG.

Figure 1. Sensitivity specificity of BUN level for determining mortality

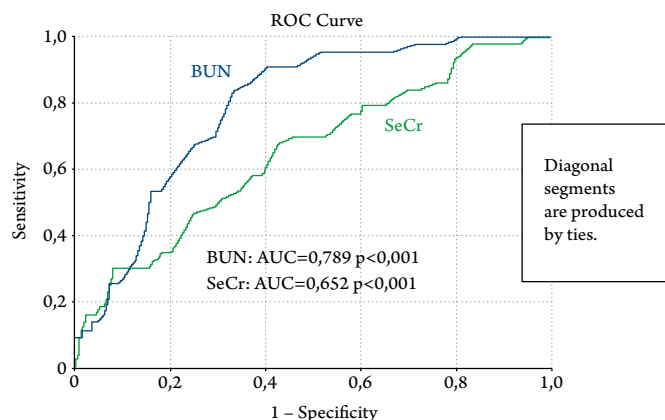
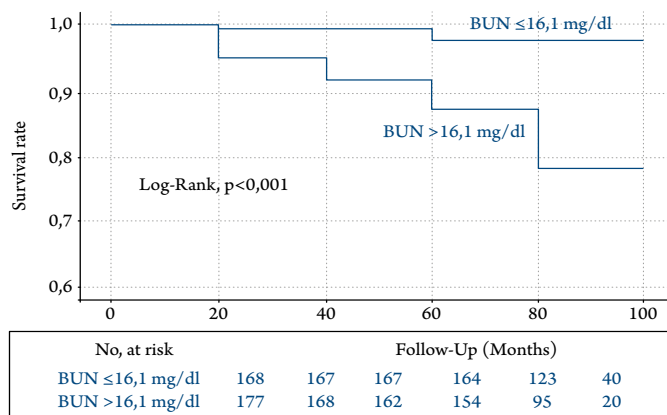


Figure 2. Kaplan–Mayer graph showing the relationship between the blood urea nitrogen >16.1mg/dl and long-term survival



The relationship between the BUN concentration and all-cause mortality was independent of the Cr concentration. Our study is the first to show the relationship between pretreatment BUN and long-term mortality in patients with

SAP. An increase in Cr also had a significant relationship with long-term mortality.

BUN has a more significant effect on left ventricular function than Cr. Hence BUN is a more sensitive marker

Table 1. Correlation analysis of SAP patients with and without mortality

Variable	Mortality (-), n=284	Mortality (+), n=60	p	p*
Age (yr)	57.1±10	66.4±10.4	<0.001	NA
Gender (male)	62.5%	78.3%	0.019	NA
Hypertension	58.6%	63.3%	0.506	0.762
DM	29.5%	38.3%	0.108	0.384
Dyslipidemia	74.3%	61.6%	0.047	0.138
Family history (CAD)	38%	26%	0.106	0.225
Current smoker	23%	20%	0.616	0.979
Waist circumference (cm)	106.5±18.9	99.1±18.7	0.010	0.323
BMI (kg/m ²)	30.1±5	27.8±6.2	0.003	0.528
BUN (mg/dl)	16.26±4.5	21.4±7.08	<0.001	<0.001
Cr (mg/dl)	0.83±0.17	0.96±0.25	<0.001	0.187
Uric acid (mg/dl)	5.1±1.4	5.4±1.6	0.194	0.110
Glucose (Fasting) (mg/dl)	114.5±37.7	132.1±71	0.006	0.420
Total Cholesterol (mg/dl)	199.5±42.6	192.4±44.5	0.249	0.251
LDL Cholesterol (mg/dl)	127.7±36.9	123.6±34.9	0.499	0.678
HDL Cholesterol (mg/dl)	42.6±10.2	43.1±12.7	0.742	0.874
TG (mg/dl)	144.6±74.9	120.9±58.3	0.024	0.808
WBC (10 ³ /μ ³)	7.1±2.02	7.6±2.3	0.093	0.414
Hemoglobin (g/dl)	13.9±0.7	13.4±1.9	0.015	0.135
CRP (mg/dl) *	0.39 (0.24–0.63)	0.38 (0.22–0.74)	0.958	0.980
Gensini Score*	3.5 (0–22.2)	14.5 (1–52.6)	<0.001	<0.001
ASA (dis.)	75%	78%	0.821	0.357
Clopidogrel (dis.)	53%	56%	0.402	0.629
ACEI/ARB (dis.)	47.2%	50.4%	0.696	0.943
Beta blocker	39.5%	41.6%	0.765	0.850
CCB (dis.)	14.2%	16.6%	0.637	0.764
OAD/Insulin	29%	37%	0.202	0.915
Nitroglycerin	14.2%	10.1%	0.384	0.086
Statin	73%	60%	0.766	0.609

* – adjusted for age and gender.

Data are mean ± SD, median with range, median with 25%–75% percentiles where indicated by, or as percentages. BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; Cr, serum creatinine; dis, discharge; ASA, acetylsalicylic acid; OAD, oral antidiabetic; CHF, congestive heart failure; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; TG, triglycerides; DM, diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensinogen receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.

Table 2. Cox regression analysis

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95%	p
Age (yr) *	1.086	1.058–1.115	<0.001	1.056	1.015–1.100	0.008
Gender (male) *	2.068	1.119–3.822	0.020	–	–	–
Dyslipidemia*	0.593	0.352–0.998	0.049	–	–	–
Waist cir. (cm) *	0.982	0.970–0.995	0.007	–	–	–
BMI (kg/m ²) *	0.917	0.868–0.970	0.002	–	–	–
Glucose (fasting) *	1.006	1.002–1.010	0.004	1.006	1.001–1.011	0.018
BUN (mg/dl) *	1.062	1.045–1.078	<0.001	1.077	1.026–1.130	0.003
Cr (mg/dl), *	8.867	3.152–24.94	<0.001	–	–	–
TG (mg/dl)	0.995	0.991–1.000	0.033	–	–	–
WBC (10 ³ /μ ³)	1.119	0.995–1.258	0.060	–	–	–
Hemoglobin (g/dl) *	0.829	0.712–0.964	0.015	–	–	–
Gensini Score (log) *	1.012	1.006–1.019	<0.001	2.269	1.233–4.174	0.008

* – variables included in the Cox Regression analysis. BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; Se Cr, serum creatinine; WBC, white blood cell; TG, triglycerides; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

in cardiovascular diseases. The physiology of Cr and urea at the glomerular level has a decisive role in this phenomenon. Cr is filtered freely at the glomerulus. Renal tubules do not absorb Cr; they secrete it [5]. Thus, Cr clearance is higher than inulin clearance, which is the gold standard for measuring GFR. On the contrary, the urea is freely filtered at the glomerulus, but then it can be absorbed back into the blood from the collecting tubules. Neurohormonal mechanisms, including arginine vasopressin, play an important role in this absorption [12]. Therefore, GFR calculated by BUN may be lower than it actually is and may not adequately demonstrate renal dysfunction. In heart failure patients, both vasopressin concentration and vasopressin-sensitive aquaporin-2 channels are increased, and this is highly correlated with the BUN concentration [13]. The neurohumoral response to arterial underfilling secondary to decreased cardiac output involves not only arginine vasopressin but also stimulation of the renin – angiotensin – aldosterone system and the sympathetic nervous system [14, 15]. This decreases GFR and enhances urea reabsorption in the distal tubules. The decrease in the BUN concentration and the clinical outcome with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the OPTIME-CHF study are consistent with this mechanism [16].

Although the relationship between BUN and heart failure has been mostly investigated in patients with systolic heart failure, diastolic heart failure may also cause an increase in BUN by inducing neurohumoral activation [17]. Zhou et al. found that BUN and Cr concentrations were high in patients with diastolic dysfunction and that the BUN/Cr ratio was independently associated with diastolic dysfunction [18]. Both systolic and diastolic heart failure were associated with increased cardiovascular mortality. As in kidney dysfunction, the BUN concentration has a stronger correlation with both systolic and diastolic heart failure than does Cr. Thus, BUN may be a useful

prognostic marker in cardiovascular diseases [17, 19]. Qian et al. reported that an increased BUN/Cr ratio was associated with an increase in long-term mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure [20]. Brisco et al. showed that an increase in the BUN/Cr ratio was associated with increased death in patients with decompensated heart failure [21]. These studies emphasized that the increase of BUN in heart failure is more predictive in prognosis than is the Cr concentration.

The findings of the current investigation are consistent with reports that have demonstrated the prognostic significance of BUN in CAD. Richter et al. showed a correlation of BUN concentration with mortality, NT-proBNP, left ventricular dysfunction, and decreased eGFR. In 1332 patients with acute myocardial infarction, BUN was an independent predictor of mortality during a 8.6 yr follow-up period [22]. They speculated that neurohumoral activation played a role in this relationship. Arsalan et al. found that BUN and Cr were associated with increased mortality in acute coronary syndrome patients [23]. Jiang et al. showed that increased BUN was related to an increased incidence of CAD [24]. Martinson et al. demonstrated that increased BUN was associated with postoperative stroke in patients who underwent cardiac surgery [25]. Arthur et al. reported that an increase in BUN before surgery was a sign of long-term mortality [26]. Kawabe et al. found that BUN >25 mg/dl was associated with long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention [27].

In summary, the BUN concentration provides information about the prognosis of patients with SAP, as it does in those with heart failure. Including BUN in models to determine long-term risk may help to predict the prognosis more accurately. Since BUN is a component of routine biochemical tests that are cheap and readily available, predicting prognosis with the BUN concentration can be a practical approach at little cost.

Limitations

The study had a relatively small sample size and was performed in a specific region. Further studies are required to reevaluate our findings. Different types of drugs can affect the BUN concentration. Effects of drugs other than those used for CAD and diabetes have not been studied in detail. The BUN concentrations were not measured during the follow-up period. Such measurements might show more accurately the relationship of BUN with long-term mortality.

Conclusion

The BUN concentration measured before CAG in patients with SAP is an independent predictor of long-term all-cause mortality.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 17/09/2020

REFERENCES

1. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors -Boston: Butterworths;1990. ISBN 978-0-409-90077-4
2. Usberti M, Federico S, Di Minno G, Ungaro B, Ardillo G, Pecoraro C et al. Effects of angiotensin II on plasma ADH, prostaglandin synthesis, and water excretion in normal humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1985;248(2):F254-9. DOI: 10.1152/ajprenal.1985.248.2.F254
3. Kato A, Klein JD, Zhang C, Sands JM. Angiotensin II increases vasopressin-stimulated facilitated urea permeability in rat terminal IMCDs. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2000;279(5):F835-40. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.279.5.F835
4. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(7):555-62. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00006
5. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2008;1(1):2-5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770834
6. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *European Heart Journal*. 2012;33(17):2135-42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs205
7. Horiuchi Y, Aoki J, Tanabe K, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K et al. A High Level of Blood Urea Nitrogen Is a Significant Predictor for In-hospital Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *International Heart Journal*. 2018;59(2):263-71. DOI: 10.1536/ihj.17-009
8. Jujo K, Minami Y, Haruki S, Matsue Y, Shimazaki K, Kadowaki H et al. Persistent high blood urea nitrogen level is associated with increased risk of cardiovascular events in patients with acute heart failure: BUN kinetics and long-term prognosis in HF patients. *ESC Heart Failure*. 2017;4(4):545-53. DOI: 10.1002/ehf2.12188
9. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction Between Loop Diuretic-Associated Mortality and Blood Urea Nitrogen Concentration in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(4):375-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.052
10. Gary T, Pichler M, Schilcher G, Hafner F, Hackl G, Rief P et al. Elevated Blood Urea Nitrogen is Associated With Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Disease Patients. *Medicine*. 2015;94(24):e948. DOI: 10.1097/MD.0000000000000948
11. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 1983;51(3):606. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2
12. Levin EJ, Cao Y, Enkavi G, Quick M, Pan Y, Tajkhorshid E et al. Structure and permeation mechanism of a mammalian urea transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(28):11194-9. DOI: 10.1073/pnas.1207362109
13. Funayama H, Nakamura T, Saito T, Yoshimura A, Saito M, Kawakami M et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney International*. 2004;66(4):1387-92. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00902.x
14. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):577-85. DOI: 10.1056/NEJM199908193410806
15. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS et al. Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(13):819-23. DOI: 10.1056/NEJM198409273111303
16. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):997-1003. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02968-6
17. Aziz F, Thazhathaveetil-Kunhahamed LA, Enweluzo C, Zaeem M. Diastolic Heart Failure: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2013;5(5):327-34. DOI: 10.4021/jocmr1532w
18. Zhou J, Cui X, Jin X, Zhou J, Zhang H, Tang B et al. Association of Renal Biochemical Parameters with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Community-Based Elderly Population in China: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e88638. DOI: 10.1371/journal.pone.0088638
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(12):877-83. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
20. Qian H, Tang C, Yan G. Predictive value of blood urea nitrogen/creatinine ratio in the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated with acute heart failure. *Medicine*. 2019;98(11):e14845. DOI: 10.1097/MD.00000000000014845
21. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE et al. Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio Identifies a High-Risk but Potentially Reversible Form of Renal Dysfunction in Patients With Decompensated Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(2):233-9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968230
22. Richter B, Sulzgruber P, Koller L, Steininger M, El-Hamid F, Rothgerber DJ et al. Blood urea nitrogen has additive value beyond estimated glomerular filtration rate for prediction of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;59:84-90. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.019
23. Adam AM, Nasir SAR, Merchant AZ, Rizvi AH, Rehan A, Shaikh AT et al. Efficacy of serum blood urea nitrogen, creatinine and electrolytes in the diagnosis and mortality risk assessment of patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart Journal*. 2018;70(3):353-9. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.09.009
24. Jiang H, Li J, Yu K, Yang H, Min X, Chen H et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9987. DOI: 10.1038/s41598-017-09591-6
25. Arnan MK, Hsieh TC, Yeboah J, Bertoni AG, Burke GL, Bahrainwala Z et al. Postoperative Blood Urea Nitrogen Is Associated With Stroke in Cardiac Surgical Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(4):1314-20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.034
26. Hartz AJ, Kuhn EM, Kayser KL, Johnson WD. BUN as a risk factor for mortality after coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995;60(2):398-404. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00358-R
27. Kawabe M, Sato A, Hoshi T, Sakai S, Hiraya D, Watabe H et al. Impact of blood urea nitrogen for long-term risk stratification in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *IJC Heart & Vessels*. 2014;4:116-21. DOI: 10.1016/j.ijchv.2014.06.002

Саидова М.А., Ботвина Ю.В., Шитов В.Н., Атабаева Л.С.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ – АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМАТИВНОСТИ ПРОБЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СКРЫТОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Разработка нового модифицированного протокола чреспищеводной электростимуляции предсердий (ЧПЭСП), позволяющего достоверно увеличивать диагностическую значимость метода стресс-эхокардиографии при сокращении продолжительности исследования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материал и методы	В исследование включен 101 пациент (80 мужчин и 21 женщина, средний возраст 55 ± 9 лет) с предполагаемым или установленным диагнозом ИБС, из которых сформированы 2 однородные группы. Первой группе, в которую включен 51 пациент, проводилась стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с помощью стандартного протокола (СП) ЧПЭСП, второй группе, состоящей из 50 пациентов – с помощью модифицированного протокола (МП). Всем больным, помимо стресс-ЭхоКГ с помощью ЧПЭСП, проводилась селективная коронароангиография. Разработка нового способа оценки скрытой коронарной недостаточности проводилась на основе сопоставления СП и МП ЧПЭСП при стресс-ЭхоКГ с данными коронароангиографии.
Результаты	В обеих группах не отмечалось достоверно значимых отличий в показателях систолического и диастолического артериального давления, однако наблюдалась статистически значимая разница в достигнутой частоте сердечных сокращений: 141 ± 11 (СП ЧПЭСП) и 155 ± 10 (МП ЧПЭСП) уд. в мин ($p=0,01$), а также в продолжительности протокола ЧПЭСП: 15 ± 3 и 5 ± 2 минут соответственно ($p=0,006$). Использование модифицированного протокола ЧПЭСП для выявления переходящих нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка позволило повысить чувствительность, специфичность и точность исследования с 76%, 87% и 80% до 83%, 92% и 86% соответственно. Наиболее значимые отличия выявлены в бассейне кровоснабжения огибающей артерии: чувствительность СП составила 63%, МП – 75% ($p<0,05$), точность СП – 81%, МП – 90% ($p<0,05$).
Заключение	Оценка скрытой коронарной недостаточности при стресс-ЭхоКГ с использованием МП ЧПЭСП по сравнению с СП ЧПЭСП позволяет провести исследование в более щадящем для пациента режиме за счет уменьшения продолжительности пробы, увеличивая при этом диагностическую значимость метода у больных ИБС.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; стресс-эхокардиография; чреспищеводная электростимуляция предсердий; ишемия миокарда
Для цитирования	Saidova M. A., Botvina J. V., Shitov V. N., Atabaeva L. S. The modified protocol of transesophageal atrial pacing in stress echocardiography as an alternative way to increase the information value of the method for detection of ischemic wall motion abnormalities. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):71–76. [Russian: Саидова М.А., Ботвина Ю.В., Шитов В.Н., Атабаева Л.С. Модифицированный протокол чреспищеводной электростимуляции предсердий при стресс-эхокардиографии – альтернативный способ повышения информативности пробы для выявления скрытой коронарной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):71–76]
Автор для переписки	Ботвина Юлия Владимировна. E-mail: uzolotaya@yandex.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее частых причин смертности населения в экономически развитых странах, в том числе в Российской Федерации. Неинвазивные визуализирующие функциональные пробы должны рассматриваться в качестве методов первой линии для диагностики ИБС у пациентов с бо-

левым синдромом в грудной клетке [1]. Среди них наиболее предпочтительной является стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), которая представляет собой слияние двухмерной эхокардиографии с различными видами нагрузочных проб [2].

Нагрузочные электрокардиографические пробы (велозергметрия, тредмил-тест) имеют меньшую диагности-

ческую ценность, что приводит к большому количеству ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Эти тесты рекомендовано применять при недоступности визуализирующих методов исследования, а также для диагностики нарушений ритма сердца, возникающих во время нагрузки, оценки толерантности к физической нагрузке и эффективности антиангинальной терапии у больных ИБС [1].

Стресс-ЭхоКГ хорошо переносится пациентами и обладает меньшей стоимостью по сравнению с такими методами, как перфузионная сцинтиграфия миокарда и мультиспиральная компьютерная томография, что позволяет снизить затраты на обследование пациента и, при необходимости, проводить многократные повторные исследования [2]. К преимуществам стресс-ЭхоКГ над перфузионной сцинтиграфией миокарда также относятся более высокая специфичность (особенно у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса), безопасность, ввиду отсутствия лучевой нагрузки, и возможность оценивать преходящую ишемию миокарда в режиме реального времени [3, 4]. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, в свою очередь, отличается более высокой чувствительностью (особенно при однососудистом поражении огибающей артерии) и точностью при наличии множественных нарушений локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) в покое [5].

Наиболее распространенными видами нагрузок, используемыми при стресс-ЭхоКГ, являются физические (вертикальная и горизонтальная велоэргометрия, бег на тредмиле), фармакологические (пробы с добутамином, дипиридамолом, аденозином), проба с электрокардиостимуляцией (ЭКС) и чреспищеводная электрическая стимуляция предсердий (ЧПЭСП) [6].

Каждая из видов нагрузок имеет свои особенности, а также достоинства и недостатки. Физическая нагрузка провоцирует ишемию на фоне увеличения потребности миокарда в кислороде. Ее преимуществами являются простота проведения, физиологичность, хорошая переносимость больными, а также возможность оценки реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку. К недостаткам относятся сложность получения качественных изображений во время нагрузки и невозможность проведения пробы у определенного контингента больных (у пациентов с выраженной одышкой, атеросклерозом артерий нижних конечностей, неконтролируемой артериальной гипертензией и т. д.) [7, 8].

Добутамин, являясь синтетическим катехоламином, селективно стимулирует β_1 -рецепторы, усиливает инотропную и хронотропную активность сердца, повышая тем самым потребность миокарда в кислороде. Гемодинамические эффекты его действия линейно коррелируют с концентрацией препарата в плазме крови. Период

его полувыведения равен всего 2 минутам, а малые дозы (до 10–15 мкг/кг/мин.), увеличивая сократимость миокарда, значимо не влияют на ЧСС, что позволяет выявлять жизнеспособность и инотропный резерв миокарда [9, 10].

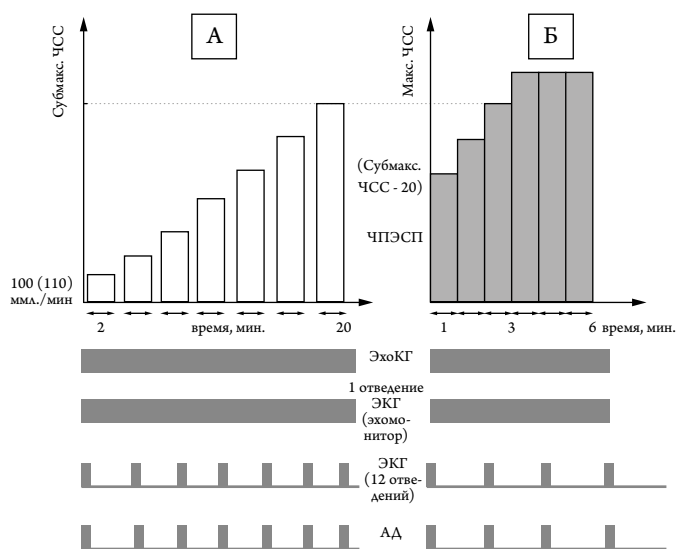
Дипиридамолом является артериальным вазодилататором. Механизм его действия основан на феномене меж- и интракоронарного «обкрадывания», который возникает при повышении концентрации эндогенного аденозина. Введение дипиридамола индуцирует ишемию в бассейне стенозированной артерии за счет преимущественного расширения интактных артерий и увеличения кровотока в здоровых участках миокарда [11].

Главными достоинствами фармакологических проб являются получение наиболее качественных изображений сердца, а также для проб с добутамином – возможность выявления стенированного и гибернированного миокарда. Недостатком является более частое возникновение во время пробы различных нарушений ритма сердца и колебаний артериального давления (АД) [8].

Методы ЧПЭСП и пробы с ЭКС основаны на ступенчатом увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) до достижения целевых значений или других критериев к остановке пробы [2]. При ЧПЭСП увеличение частоты сердечных сокращений приводит к уменьшению диастолической составляющей коронарного кровотока и, одновременно, к возрастанию потребности миокарда в кислороде, что при наличии сужений в коронарных артериях ведет к недостаточности кровоснабжения соответствующих зон миокарда [12]. Поскольку АД при стимуляции изменяется незначительно, потребление кислорода миокардом возрастают не так существенно, как при физической нагрузке. Поэтому считается, что ишемия, возникающая при ЧПЭСП, носит менее выраженный и кратковременный характер. Привлекательность данного вида нагрузки заключается в управляемости частоты стимуляции и возможности быстрого прекращения пробы. Помимо этого, отсутствуют гипервентиляция и воздействие на периферическое сосудистое русло [13]. Проведение ЧПЭСП возможно у пациентов с высокой артериальной гипертензией (из-за относительного постоянства АД), у лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сосудов нижних конечностей (перемежающая хромота, варикозное расширение вен, тромбофлебит), органов дыхания, нервной системы, у детренированных лиц, лежащих больных. Недостатком ЧПЭСП является относительно невысокая чувствительность и дискомфорт для больного, связанный непосредственно со стимуляцией [14].

По данным литературы ЧПЭСП по информативности сопоставима с фармакологическими пробами. ЧПЭСП обладает большей чувствительностью, но меньшей специфичностью, чем пробы с дипиридамолом [15],

Рисунок 1. Стандартный (А) и модифицированный (Б) протоколы ЧПЭСП при проведении стресс-ЭхоКГ для выявления скрытой коронарной недостаточности [21]



ЧПЭСП – чреспищеводная электростимуляция предсердий;
Субмакс. ЧСС – субмаксимальная частота сердечных сокращений;
Макс. ЧСС – максимальная частота сердечных сокращений;
ЭКГ – электрокардиограмма, АД – артериальное давление.

реже вызывает побочные эффекты в виде артериальной гипертензии и нарушений ритма, чем пробы с добутином [16].

Наиболее распространенный стандартный протокол (СП) ЧПЭСП представляет собой дискретное прерывистое ступенчатое увеличение частоты стимуляции на 10–20 импульсов каждые 2 минуты до субмаксимального возрастного предела, который рассчитывается по формуле $0,85 \times (220 - \text{возраст пациента})$. При этом начальная частота стимуляции, как правило, составляет 100–110 имп./мин. или превышает собственный ритм на 10 имп./мин. Продолжительность исследования составляет 12–20 мин. (рис. 1А) [12]. Этот метод имеет довольно высокую специфичность (по разным данным 83–90%), но относительно низкие чувствительность (70–76%) [15, 17, 18] и воспроизводимость (52%) [15], что можно объяснить рядом факторов. В связи с тем, что ишемия при ЧПЭСП выражена довольно умеренно, стимуляции на субмаксимальной частоте может быть недостаточно для достоверной оценки результатов исследования [19, 20]. Прерывистость стимуляции пролонгирует неприятные ощущения для больного, а также может снижать информативность метода, что обуславливает необходимость разработки модифицированного протокола (МП) ЧПЭСП.

Цель исследования

Разработка нового МП ЧПЭСП, позволяющего увеличивать диагностическую значимость стресс-эхокардио-

Таблица 1. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Исследуемые группы		
	Стандартный протокол, n=51	Модифицированный протокол, n=50	p
Мужчины / женщины, n (%)	40 (78) / 11 (22)	40 (80) / 10 (20)	>0,05
Возраст (лет)	57±9	60±7	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	29,7±4,6	29,0±4,3	>0,05
Диагноз ИБС установлен ранее, n (%)	63	62	>0,05
Атеросклероз коронарных артерий по данным КАГ всего, n (%)	37 (72)	28 (56)	>0,05
Поражение ПНА, n (%)	23 (45)	28 (56)	>0,05
Поражение ПКА, n (%)	20 (39)	16 (32)	>0,05
Поражение ОА, n (%)	19 (37)	12 (24)	>0,05

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронароангиография; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

графии при сокращении продолжительности исследования у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включен 101 пациент (81 мужчина и 20 женщин, средний возраст 55 ± 9 лет) с предполагаемым или установленным диагнозом ИБС, из которых сформированы 2 однородные группы (табл. 1):

- 51 пациент, которым проводилось стресс-ЭхоКГ с использованием стандартного протокола ЧПЭСП.
- 50 пациентов, которым проводилось стресс-ЭхоКГ с использованием модифицированного протокола ЧПЭСП.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Разработка нового способа оценки скрытой коронарной недостаточности (СКН) проводилась на основе сопоставления модифицированного и стандартного протоколов ЧПЭСП при стресс-ЭхоКГ с данными КАГ.

Подготовка к исследованию: проба проводилась с утра натощак или спустя 3–4 часа после приема пищи; за 48–72 часа было рекомендовано отменить прием антиангинальных препаратов, исключить курение, в течение ближайших 6 часов избегать значительных физических нагрузок. Перед исследованием проводилась анестезия ротоглотки спреем с 10% раствором лидокаина для угнетения рвотного рефлекса и уменьшения дискомфорта при установке зонда-электрода.

ЧПЭСР проводилась на автоматизированном комплексе «Кардио ЭФИ – Астрокард» (Медитек, Россия), включающем электрокардиостимулятор, ультразвуковое исследование сердца – на приборе экспертного класса IE-33 (Philips, Германия).

Протокол проведения исследования

1. Пациента укладывают на кушетку на левый бок, мониторируют ЭКГ в 12 отведениях, измеряют уровень АД. Запись эхокардиографических изображений в покое проводят из парастернального доступа по длинной и короткой осям ЛЖ и из апикального доступа в четырех-, двух- и трехкамерной позициях.
2. Зонд-электрод для ЧПЭСР после обработки антисептиком и промывания дистиллированной водой медленно вводят через рот в просвет пищевода на 30–40 см. Пациента при этом просят наклонить голову вперед и совершать мелкие глотательные движения. Затем электрод подключают к электрокардиостимулятору: проксимальный контакт к отрицательной клемме аппарата, дистальный – к положительной.
3. Далее проводят окончательную установку электрода, ориентируясь по чреспищеводной электрокардиограмме (ЭКГ), добиваясь максимальной положительной амплитуды зубца Р.
4. На электрокардиостимуляторе устанавливают частоту, превышающую собственный ритм больного на 10 имп./мин. Пробная стимуляция предсердий иницируется с напряжения 13–15 В. Путем постепенного увеличения амплитуды импульсов достигается стабильное «навязывание» искусственного ритма. Порог стимуляции обычно не превышает 15–22 В.
5. Приступают к чреспищеводной стимуляции предсердий, начиная с частоты на 20 ударов меньше субмаксимальной ЧСС. Частоту стимуляции увеличивают непрерывно на 10 имп./мин. каждую минуту до достижения максимальной ЧСС (220 – возраст пациента) (рис. 1Б). Стимуляцию с максимальной ЧСС продолжают в течение 3 минут. При возникновении атриоventрикулярной блокады II степени с периодами Самойлова–Венкебаха внутривенно вводят 1 мг сульфата атропина.
6. Во время ЧПЭСР и на первых минутах после ее прекращения осуществляют непрерывную регистрацию ЭКГ (12 отведений), контроль АД, а также оценку локальной сократимости левого желудочка с помощью ЭхоКГ в пяти стандартных позициях, описанных в пункте 1.

Диагностическими критериями прекращения пробы являются: достижение максимальной ЧСС, появление преходящих нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Таблица 2. Характеристики больных при проведении стресс-ЭхоКГ в группах стандартного и модифицированного протоколов ЧПЭСР

Показатели	Исследуемые группы		
	Стандартный протокол, n=51	Модифицированный протокол, n=50	P
САД исх. (мм рт. ст.)	138±27	143±20	>0,05
САД макс. (мм рт. ст.)	157±30	161±19	>0,05
ДАД исх. (мм рт. ст.)	82±10	89±8	>0,05
ДАД макс. (мм рт. ст.)	89±17	93±10	>0,05
ЧСС исх. (уд. в мин)	66±12	63±12	>0,05
ЧСС макс. (уд. в мин)	141±11	155±10	<0,05
Появление преходящих НЛС ЛЖ, всего, n (%)	28 (59)	22 (50)	>0,05
НЛС в бассейне ПНА, n (%)	16 (33)	22 (50)	>0,05
НЛС в бассейне ПКА, n (%)	16 (37)	13 (32)	>0,05
НЛС в бассейне ОА, n (%)	12 (28)	9 (22)	>0,05

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; НЛС – нарушение локальной сократимости; ЛЖ – левый желудочек; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия.

Статистический анализ

Для расчета информативности диагностического теста (чувствительность, специфичность, точность) использовали следующие формулы:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%;$$

$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%$, где ИП – истинноположительный результат пробы, ИО – истинноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат пробы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистической программы Statistica 10. (StatSoft, США). Для параметров, имеющих нормальное распределение, результаты были представлены как $M \pm \text{Std}$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При нормальном распределении между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Для проверки соответствия распределения количественных признаков нормальному закону использовался критерий Шапиро–Уилка, для определения значимости различий качественных признаков – двусторонний критерий Фишера.

Результаты исследования

В обеих группах не отмечалось достоверно значимых отличий в показателях САД и ДАД, однако наблюда-

Таблица 3. Диагностическая значимость стресс-ЭхоКГ с использованием стандартного и модифицированного протоколов ЧПЭС

	n	КАГ			ПНА			ОА			ПКА		
		Ч	С	Т	Ч	С	Т	Ч	С	Т	Ч	С	Т
СП	51	76*	87	80	70*	96	84	63*	92	81*	80	90	84
МП	50	83*	92	86	79*	91	85	75*	95	90*	81	91	88

* – $p < 0,05$. СП – стандартный протокол ЧПЭС, МП – модифицированный протокол ЧПЭС, КАГ – коронароангиография, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия, Ч – чувствительность метода, С – специфичность метода, Т – точность метода.

лась статистически значимая разница в достигнутой ЧСС и в продолжительности протокола ЧПЭС (табл. 2).

Использование модифицированного протокола ЧПЭС для выявления преходящих нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ позволило повысить чувствительность, специфичность и точность стресс-ЭхоКГ с 76%, 87% и 80% до 83%, 92% и 86% соответственно.

Использование сегментарной оценки преходящих нарушений локальной сократимости ЛЖ при проведении стресс-ЭхоКГ предложенным способом, позволило с высокой точностью определить симптом-связанную артерию (табл. 3). Наиболее значимые отличия выявлены в бассейне кровоснабжения огибающей артерии: чувствительность стандартного протокола составила 63%, модифицированного протокола – 75% ($p < 0,05$), точность СП – 81%, а для МП – 90% ($p < 0,05$).

Обсуждение

В разработанном нами протоколе, в отличие от протокола, реализуются следующие действия:

- Ступенчатую дискретную учащающуюся ЧПЭС проводят непрерывно.
- Начальную частоту стимуляции устанавливают, исходя из субмаксимальной ЧСС, уменьшенной на 20 имп./мин.
- На последней ступени ЧПЭС проводят на максимальной ЧСС (соответствующей возрасту) в течение 3 мин.
- Максимальная продолжительность протокола составляет 6 мин. (рис. 1Б).

Разработка модифицированного протокола ЧПЭС позволила скорректировать многие недостатки стандартного протокола.

Во-первых, непрерывная стимуляция, в отличие от прерывистой, не позволяет сердечно-сосудистой системе использовать свои адаптационные возможности, которые приводят к регрессу ишемии у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий.

Во-вторых, при увеличении ЧСС коронарный резерв в пораженной артерии снижается за счет укорочения диастолы [20]. Другими словами, чем выше ЧСС, тем короче диастола и меньше коронарный резерв, в связи с чем, достижение максимальной ЧСС по сравнению с субмаксимальной приводит к большей потребности миокарда в кислороде и как следствие – к развитию более выраженной ишемии.

Эти факторы позволяют достоверно увеличить информативность метода стресс-ЭхоКГ с ЧПЭС: чувствительность метода возросла до 83%, специфичность – до 92%, точность – до 86%. Также удалось повысить чувствительность метода для выявления скрытой коронарной недостаточности в бассейне кровоснабжения передней нисходящей артерии (до 79%) и огибающей коронарной артерии (до 75%), точность метода – для ОА (до 90%).

Помимо этого, продолжительность стимуляции при модифицированном протоколе в 2 раза меньше, чем при стандартном, что позволяет укоротить для пациента дискомфорт, связанный со стимуляцией. Таким образом, модифицированный протокол является более коротким, но при этом более информативным способом ЧПЭС. В 2013 году по данному методу получен патент РФ [21].

Заключение

Оценка скрытой коронарной недостаточности при стресс-ЭхоКГ с использованием модифицированного протокола ЧПЭС по сравнению с аналогами позволяет провести исследование в более щадящем для пациента режиме за счет уменьшения продолжительности пробы, увеличивая при этом диагностическую значимость метода у больных ИБС.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Feigenbaum H. Stress echocardiography: an overview. Herz. 1991;16(5):347–54. PMID: 1757060
3. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The Prognostic Value of Normal Exercise Myocardial Perfusion Imag-

- ing and Exercise Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):227–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.048
4. Shaw LJ, Marwick TH, Berman DS, Sawada S, Heller GV, Vasey C et al. Incremental cost-effectiveness of exercise echocardiography vs. SPECT imaging for the evaluation of stable chest pain. *European Heart Journal*. 2006;27(20):2448–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl204
5. Geleijnse M, Elhendy A. Can Stress Echocardiography Compete with Perfusion Scintigraphy in the Detection of Coronary Artery Disease and Cardiac Risk Assessment? *European Journal of Echocardiography*. 2000;1(1):12–21. DOI: 10.1053/euje.2000.0008
6. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):415–37. DOI: 10.1093/ejehocard/jen175
7. Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(1):74–81. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90054-Q
8. Dagianti A, Penco M, Agati L, Sciomer S, Dagianti A, Rosanio S et al. Stress echocardiography: Comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(1):18–25. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00121-F
9. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JRTC. Methodology, Feasibility, Safety and Diagnostic Accuracy of Dobutamine Stress Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(3):595–606. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00206-4
10. Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(4):404–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00327-x
11. Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: historical background and physiologic basis. *European Heart Journal*. 1989;10(4):365–76. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059494
12. Chapman PD, Doyle TP, Troup PJ, Gross CM, Wann LS. Stress echocardiography with transesophageal atrial pacing: preliminary report of a new method for detection of ischemic wall motion abnormalities. *Circulation*. 1984;70(3):445–50. DOI: 10.1161/01.CIR.70.3.445
13. Atar S, Nagai T, Cercek B, Naqvi TZ, Luo H, Siegel RJ. Pacing stress echocardiography: an alternative to pharmacologic stress testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(6):1935–41. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00964-5
14. Don Michael TA, Antonescu A, Bhambi B, Balasingam S. Accuracy and usefulness of atrial pacing in conjunction with transthoracic echocardiography in the detection of cardiac ischemia. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77(2):187–90. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)90594-9
15. Marangelli V, Iliceto S, Piccinni G, De Martino G, Sorgente L, Rizzon P. Detection of coronary artery disease by digital stress echocardiography: Comparison of exercise, transesophageal atrial pacing and dipyridamole echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(1):117–24. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90551-7
16. Lee C-Y, Pellicka PA, McCully RB, Mahoney DW, Seward JB. Non-exercise stress transthoracic echocardiography: transesophageal atrial pacing versus dobutamine stress. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(2):506–11. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00599-3
17. Schröder K, Völler H, Dingerkus H, Münzberg H, Dissmann R, Linderer T et al. Comparison of the diagnostic potential of four echocardiographic stress tests shortly after acute myocardial infarction: submaximal exercise, transesophageal atrial pacing, dipyridamole, and dobutamine-atropine. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77(11):909–14. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00027-6
18. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, Plonska E, Baldo V, Baldini U et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1305–10. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02157-5
19. Golikov A.P., Ovchinnikov V.P., Belozеров G.E., Skorohodov S.I. Variants of the course of the stress test with atrial stimulation in comparison with the angiographic picture of the coronary arteries. *Kardiologiya*. 1996;36(12):18–22. [Russian: Голиков А.П., Овчинников В.П., Белозеров Г.Е., Скороходов С.И. Варианты течения стресс-теста со стимуляцией предсердий в сопоставлении с ангиографической картиной коронарных артерий. *Кардиология*. 1996;36(12):18–22]
20. Picano E. *Stress echocardiography*. 6th ed. – London: Springer International Publishing; 2015. – 689 p. ISBN 978-3-319-20957-9
21. Saidova M.A., Botvina Ju.V., Shitov V.N. Method of identifying latent coronary artery disease in patients with ischemic heart disease. Patent RU 2 502 465 C1. Application: 2012125644/14/2012.06.20. Av. at: https://patents.s3.yandex.net/RU2502465C1_20131227.pdf. [Russian: Саидова М.А., Ботвина Ю.В., Шитов В.Н. Способ выявления скрытой коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Патент RU 2 502 465 C1. Заявка: 2012125644/14/2012.06.20. Доступно на: https://patents.s3.yandex.net/RU2502465C1_20131227.pdf]

Голухова Е.З.¹, Купряшов А.А.¹, Хичева Г.А.¹,
Куксина Е.В.¹, Волкова О.И.², Курилович Е.О.², Попович Л.Д.²

¹ ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

² Институт экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, Москва, Россия

ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ВЫГОД ОТ ВНЕДРЕНИЯ МЕНЕДЖМЕНТА КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКУ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (I20–I25)

Цель	Оценить возможные социально-экономические выгоды от коррекции предоперационного дефицита железа/железодефицитной анемии, как сопутствующего диагноза в модельной популяции при переходе от сложившейся к оптимизированной практике подготовки пациентов к плановым операциям (на примере ряда болезней системы кровообращения: I20 – I25, класс IX МКБ 10).
Материал и методы	Посредством построения имитационных моделей в зависимости от практики МКП оценены изменения в потерянных/сохраненных годах жизни с поправкой на нетрудоспособность, в том числе в монетарном выражении, применительно к годовому числу операций, выполненных по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) (I20 – I25) в возрастной группе 17 лет и старше, а также потенциальное влияние МКП на прикладную экономику здравоохранения.
Результаты	При реализации системных мероприятий МКП в кардиохирургии потенциально предупрежденный ежегодный социально-экономический ущерб составит более 38 тыс. сохраненных лет жизни и более 20,2 млрд. руб. в монетарном выражении. При этом из периоперативной кардиохирургической практики возможно исключение 9435 гемотрансфузий, что позволит ежегодно экономить в пользу не имеющих альтернативы клинических ситуаций более 2,3 тыс. литров крови общей стоимостью 77,7 млн. руб.
Заключение	Внедрение МКП в кардиохирургию – дисциплину с наиболее высокими уровнями предоперационного дефицита железа/анемии и использования компонентов крови – будет способствовать не только повышению клинической результативности и экономической эффективности хирургических вмешательств, но и предупреждению социально-экономического ущерба страны.
Ключевые слова	Социально-экономический ущерб; железодефицит; анемия; менеджмент крови пациентов (МКП); сердечно-сосудистая хирургия; гемотрансфузия; прикладная экономика здравоохранения
Для цитирования	Golukhova E.Z., Kupryashov A.A., Khicheva G.A., Kuksina E.V., Volkova O.I., Kurilovich E.O. et al. Socio-economic assessment of patient blood management practical implementation in surgical treatment of coronary heart disease (I20–I25). <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):77–86. [Russian: Голухова Е.З., Купряшов А.А., Хичева Г.А., Куксина Е.В., Волкова О.И., Курилович Е.О. и др. Оценка социально-экономических выгод от внедрения менеджмента крови пациентов в практику оперативных вмешательств по поводу ишемической болезни сердца (I20–I25). <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):77–86]
Автор для переписки	Волкова Ольга Игоревна. E-mail: ovolkova08@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), примерно в 70% случаев ассоциируемая с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1], представляет собой важную социально значимую проблему в силу масштабности связанных с ней ежегодных фатальных и нефатальных потерь РФ – 19,2 млн. DALYs (16,0% в структуре общих страновых потерь, 51,5% в структуре потерь от сердечно-сосудистых заболеваний). DALY (Disability Adjusted Life Years) – составная метрика (DALY=YLL + YLD), в которой потери потенциальных лет жизни в результате преждевременной смерти оцениваются показателем YLL (Years of Life lost), а влияние нетрудоспособности (ожидаемое/среднее число лет, утраченных из-за нездоровья) – показателем YLD

(Years lost due to Disability). Один DALY считается одним потерянным годом здоровой жизни, скорректированным с учетом конкретной болезни/состояния здоровья [http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool, 2018]. Распространенность только хронического течения ИБС (3 857,1 на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше [2]) имеет следствием ежегодное выполнение более трехсот тысяч оперативных вмешательств [3] (~42,9% всех операций сердечно-сосудистого профиля и ~73,7% всех операций на сердце) [2], что определяет актуальность внедрения в кардиологическую практику медицинских технологий, снижающих риски неблагоприятных исходов операций.

Одной из них, по согласованному мнению ведущих кардиологов и специалистов трансфузионной медици-

ны [4], является мультимодальный подход к индивидуальному управлению кровью пациентов (менеджмент крови пациентов – МКП) с тремя составляющими: оптимизацией эритропоэза, в том числе с коррекцией дефицита железа/железодефицитной анемии (ДЖ/ЖДА), предотвращением потери крови, оптимизацией физиологической переносимости анемии [5]. В настоящее время дефицит железа и анемия у больных с ИБС/ХСН рассматриваются, как клинически значимое сопутствующее заболевание [6], а своевременное обнаружение и коррекция предоперационного ДЖ/ЖДА у всех пациентов с предстоящими хирургическими вмешательствами признаны стандартом надлежащей клинической практики [4], позволяющей не только минимизировать риск послеоперационных осложнений/смертей и снизить потребность в гемотрансфузиях, но и существенно уменьшить связанные с ними расходы здравоохранения и в целом экономический ущерб для страны [7–9]. В федеральном бюджете РФ 2019г. расходы по строке «заготовка, переработка, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов» были исполнены в размере 4,16 млрд. руб. В консолидированном бюджете субъекта Российской Федерации и территориального государственного внебюджетного фонда – в размере 28,5 млрд. руб. (Федеральное казначейство РФ, <https://www.roskazna.ru/ispolnenie-byudzheta/federalnyj-byudzheta/>). В 2019г. общий объем трансфузий составил 956,7 тыс. л [3].

По данным зарубежных исследователей, потенциальная рентабельность мероприятий МКП обеспечивается прежде всего снижением числа трансфузий, частоты послеоперационных осложнений и длительности пребывания пациентов в стационаре [10]. Устранение посредством МКП риска реализации в кардиохирургии триады независимых факторов (анемии, кровопотери, гемотрансфузий) позволяет избежать 14,45% послеоперационных осложнений и 3,04% смертей, а с учетом расходов на госпитализацию экономия в расчете на один предотвращенный случай осложнения составляет € 14 139 на одну связанную с осложнением предотвращенную смерть – € 57883 [11].

В России экономические аспекты последствий предоперационных железодефицитных состояний до настоящего времени не становились предметом серьезного анализа. В связи с этим представляется, что рассчитанные на локальных зарубежных показателях данные о потенциально возможном снижении социально-экономического ущерба и прикладной экономической выгоде в случае применения мероприятий МКП будут способствовать его скорейшему системному внедрению в российскую практику, в том числе в кардиохирургию – медицинскую область с достоверно более высоким уровнем (отношение шансов (ОШ) 2,75, $p < 0,001$) использования компонентов крови в сравнении с другими дисциплинами [12–14].

Цель исследования

Оценить возможные социально-экономические выгоды от коррекции предоперационного дефицита железа/железодефицитной анемии, как сопутствующего диагноза в модельной популяции при переходе от сложившейся к оптимизированной практике подготовки пациентов к плановым операциям (на примере ряда болезней системы кровообращения: I20–I25, класс IX МКБ 10). Краткое описание фактора предоперационного дефицита железа/анемии в кардиохирургии приведено в Приложении.

Материал и методы

Подходы к оценке с позиции понесенного/предотвращенного социально-экономического ущерба

Для количественной оценки социально-экономического ущерба от исходов операций у кардиохирургических пациентов (I20–I25) с периоперационным дефицитом железа/анемией, в зависимости от применения/неприменения МКП, был выбран расчетный индикатор DALY (концепция Глобального бремени болезней – Global Burden of Disease, GBD [15]). Монетарное выражение ущерба (израсходованные обществом ресурсы в связи с заболеваемостью, инвалидизацией или смертностью и с учетом сокращения трудоспособного периода из-за заболевания/уменьшения продолжительности жизни [16]) получали перемножением расчетной средней стоимости одного года среднестатистической жизни [17, 18] на сумму потерянных лет по причине заболевания.

Для проведения расчетов была построена модель, предполагающая анализ потенциального изменения потерянных/сохраненных лет жизни применительно к годовому числу операций, выполненных по поводу ИБС (I20–I25) в возрастной группе 17 лет и старше [3]. Поскольку показатели глобальных индикаторов, случаев смерти и факторов риска, связанных с дефицитом железа, в GBD оцениваются в качестве состояния, связанного с пищевым дефицитом микроэлемента, задачи исследования решались посредством построения ряда эконометрических моделей, позволивших с высокой степенью достоверности выполнить необходимые расчеты.

Первоначально на основе последних доступных данных GBD рассчитывали число потерянных лет жизни на один случай дефицита железа/анемии (ввиду невозможности достоверно оценить число смертельных исходов в периоперационном периоде, как непосредственное следствие дефицита железа/анемии, показатель YLL из расчетов был исключен, и оценка ущерба проводилась лишь по показателю YLD, формула 1):

$$YLD' = YLD_i / n_i (1),$$

где n – число случаев дефицита железа/анемии, i – соответствующая страна.

Для оценки ущерба от потерянных лет жизни номинальное значение одного YLD умножали на число операций у пациентов с дефицитом железа/анемией. Для монетарного выражения YLD и его суммарного значения в терминах стоимости понесенного ущерба использовали денежную оценку здоровья и человеческой жизни. Общий монетарный эквивалент социально-экономического ущерба, как сумма YLDs для всех операций при I20–I25 у пациентов с дефицитом железа/анемией, рассчитывался по формуле 2:

$$\text{монетарный эквивалент соц.-эк. ущерба} = \text{YLDs} \times \text{расчетный эквивалент средней стоимости 1 года жизни человека (2)}.$$

Проблему отсутствия потенциальных значений оцениваемых показателей в случае реализации мероприятий МКП в РФ решали посредством моделирования возможных изменений в российском здравоохранении, предполагая, что они могли бы соответствовать показателям Германии, где снижение потерь на один случай YLD и YLL за период 1990–2017 гг., в том числе за счет практики МКП, составило 26,11 и 3,06% соответственно.

В зависимости от порядка проведения операций расчеты потенциальных потерь при внедрении МКП (формула 3) проводились дифференцированно: в случае плановых операций использовали удельные значения YLD', рассчитанные для Германии; в случае экстренных операций, при которых предоперационная коррекция дефицита железа/анемии условно не предполагалась – фактические удельные потери, то есть рассчитанные для РФ.

$$\text{YLDs}_{\text{ДЖ/ЖДА}} = \text{YLD}'_{\text{Германия}} \times N \times \text{ПО} + \text{YLD}'_{\text{РФ}} \times N \times (1 - \text{ПО}) \quad (3),$$

где $\text{YLDs}_{\text{ДЖ/ЖДА}}$ – потери за счет плановых и экстренных операций при I20–I25 у пациентов с ДЖ/ЖДА после потенциального введения МКП в РФ; $\text{YLD}'_{\text{Германия}}$ – удельные потери на 1 случай ДЖ/ЖДА после потенциального введения МКП в РФ (на уровне удельных потерь Германии); N – число операций при I20–I25 у пациентов с ДЖ/ЖДА; $\text{YLD}'_{\text{РФ}}$ – удельные потери на 1 случай ДЖ/ЖДА до потенциального введения МКП в РФ; ПО – доля (%) плановых операций от числа операций при I20–I25 у пациентов с ДЖ/ЖДА; (1-ПО) – доля (%) экстренных операций от числа операций при I20–I25 у пациентов с ДЖ/ЖДА.

Подходы к оценке с позиции влияния МКП на некоторые финансовые показатели здравоохранения

Для оценки потенциального влияния МКП на прикладную экономику здравоохранения использовали имитационную модель, предполагающую анализ текущей и потенциальной периоперационной тактики ведения па-

циентов с ИБС (I20–I25) с количественной и стоимостной оценкой двух параметров сравнения: числа трансфузий эритроцитарной взвеси (ЭВ) и средней продолжительности пребывания пациентов в стационаре (ПППС). Материалом для анализа послужили сводные данные 1133 медицинских карт пациентов, проходивших оперативное лечение по поводу ИБС в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева в 2019 году. С учетом годового объема операций, выполняемых в РФ по поводу I20–I25 (310988 [3]), ошибка при анализе 1133 случаев с 95%-й вероятностью не превышает 0,57%, что позволяет по результатам выборки оценить всю исследуемую совокупность.

При расчете экономии по продолжительности пребывания пациентов в стационаре исходили из предположения, что после внедрения программы МКП данный показатель у пациентов с анемией будет соответствовать таковому у пациентов без анемии в настоящее время, без дифференцированного расчета по половому признаку. Потенциальная выгода от сокращения ПППС на пациента рассчитывалась посредством перемножения разницы в числе дней до и после потенциального внедрения МКП на стоимость суточного пребывания на койке хирургического профиля.

$$\mathcal{E}_{\text{к/д}} = T_{\text{КХирП}} \times \Delta \text{ЧД}_{\text{КХирП}} \quad (4),$$

где $\mathcal{E}_{\text{к/д}}$ – потенциальная экономия от сокращения ПППС на пациента с легкой степенью анемии; $T_{\text{КХирП}}$ – тариф стоимости одного дня пребывания в стационаре на койке хирургического профиля; $\Delta \text{ЧД}_{\text{КХирП}}$ – разница по длительности пребывания пациента с легкой степенью анемии и пациента без анемии в стационаре на койке хирургического профиля.

Для расчетов стоимости пребывания пациентов в стационаре использовали тарифы на оплату медицинской помощи в городе Москва в 2019 году [19] со стоимостью одного дня пребывания в стандартной палате отделения хирургического профиля 418,37 руб.

Расчет стоимости трансфузий проводили с учетом того, что в группе 51111 пациентов с анемией, оперированных по поводу ИБС ($310988 \times 95\% \times 17,3\% = 51111$), интраоперационные трансфузии проводятся в 2,73 раза чаще, чем у пациентов без анемии. Исходя из стоимости одного литра крови/компонентов крови (при расчетах исходили из допущения равной стоимости 1 л любых компонентов крови) 34148,30 руб. и разницы в средних однократных объемах трансфузий (167,8 мл), были получены стоимость трансфузии в расчете на одного реципиента и затем – общая стоимость трансфузий крови/компонентов крови на всех пациентов с анемией, оперированных по поводу I20–I25:

$$C_{\text{ЭР}} = V_{\text{ЭВ}} \times C_{\text{ЭВЛ}} \quad (5),$$

где $C_{\text{ЭВ}}$ – стоимость ЭВ на 1 пациента с легкой степенью

анемии; $V_{ЭВ}$ – объем перелитой ЭВ на 1 пациента с легкой степенью анемии; $C_{ЭВЛ}$ – стоимость 1 литра ЭВ и

$$\mathcal{E}_{ЭВ} = C_{ЭВ} \times \text{ЧП} \quad (6),$$

где $\mathcal{E}_{ЭВ}$ – потенциальная экономия ЭМ у пациентов с легкой степенью анемии; ЧП – число оперированных по поводу ИБС пациентов с легкой степенью анемии.

Расчетную стоимость трансфузий одновременно оценивали и как понесенные расходы вне коррекции предоперационной анемии, и как потенциальную экономию в случае проведения ряда мероприятий по МКП.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 21.0. Оценка на нормальность проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные величины представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха, качественные – n (%). Для сравнения количественных переменных в двух независимых выборках использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 . Оценка прогноза осуществлялась в рамках бинарной логистической модели. Различия признавались значимыми при $p < 0,005$.

Результаты

Оценка понесенного/предупрежденного социально-экономического ущерба

Для проведения оценки на основе доступных публикаций и экспертных данных весь массив операционных вмешательств, выполненных по поводу I20–I25, был рас-

пределен по порядку выполнения (экстренному/плановому) с последующим расчетом доли пациентов с предоперационным ДЖ/ЖДА (табл. 1).

Результаты расчета числа потерянных лет жизни на один случай дефицита железа/анемии (YLD'), проведенных по формуле 1, представлены в таблице 2.

При проведении стоимостной оценки использовали определенный на основе данных Федерального казначейства, Пенсионного фонда, Министерства труда и социальной защиты, Федеральной службы государственной статистики показатель расчетной стоимости одного года среднестатистической жизни, который составил для условий 2019 года величины, отраженные в таблице 3.

Согласно проведенным расчетам потенциальный годовой ущерб в связи с последствиями своевременно нескорректированного дефицита железа/анемии у 70% пациентов (217 692), оперируемых в течение года по поводу I20–I25, составляет более 50 тыс. потерянных лет и более 26 млрд. руб. в монетарном выражении (табл. 4). При этом высокое средневзвешенное удельное значение монетарного эквивалента YLD' (на каждую тысячу операций с сопутствующей анемией) влечет за собой высокие удельные потери и при пересчете на все 310 988 операции, выполненные по поводу I20–I25. Системное внедрение в деятельность кардиохирургических стационаров мероприятий МКП с последующим изменением значений удельного показателя YLD' с текущих российских (0,23 – оба пола) до подобных немецким (0,05 – оба пола) потенциально обеспечит более чем трехкратное снижение потерь лет жизни (YLD) и их монетарного выражения (табл. 4).

Таблица 1. Годовой объем выполненных операций (I20–I25), РФ, 2019

Дисциплина	Всего, n ¹	Плановые, % ²	Операции с ДЖ/ЖДА, % ²	Операции с ДЖ/ЖДА, n ³
Кардиохирургия (I20–I25)	310 988	95	70	217 692

¹ – статистика; ² – экспертная оценка; ³ – расчет.

Таблица 2. Расчетные удельные значения глобальных индикаторов, 2017

Индикаторы	РФ	Германия
	Оба пола	Оба пола
YLD', лет жизни	0,23	0,05

Таблица 3. Расчетная средняя стоимость одного года среднестатистической жизни, 2019

Популяция	Стоимость, руб.
Мужчины	578 075,01
Женщины	473 003,20
Средняя	521 546,38

Таблица 4. Ущерб в связи с периоперационным дефицитом железа/анемией, РФ, 2019

Дисциплина	YLD, лет	Монетарный эквивалент YLD, Р	YLD (Р) на 1000 операций (все операции)	YLD (Р) на 1000 операций с анемией
Кардиохирургия (I20–I25), до МКП	50 190	26 176 501 239,83	69 808 843,39	120 245 802,96
Кардиохирургия (I20–I25), при МКП*	11 838	5 971 263 441,58	19 200 944,86	27 429 921,24
$\Delta_{\text{до МКП-при МКП}}$	38 352	20 205 237 798,25	76,41%	–

* – плановые операции – 95%.

Таблица 5. Гематологические показатели пациентов с ИБС в зависимости от наличия анемии

Показатели	Больные без анемии	Больные с анемией		
		Все	Мужчины	Женщины
Концентрация гемоглобина, г/л	144 [137;152]	120 [114;127]	124 [116;128]	115 [110;118]
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,0 [4,7;5,3]	4,3 [4,0;4,6]	4,3 [4,0;4,6]	4,3 [3,9;4,6]
MCV<80 фл	11 (1,2%)	20 (10,9%)	13 (9,4%)	7 (15,9%)
MCH<27 пг	93 (10,2%)	59 (32,2%)	35 (25,2%)	24 (54,5%)

Таблица 6. Кровопотеря, концентрация гемоглобина и трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови во время и после аорто-коронарного шунтирования

Показатели		Больные без анемии	Больные с анемией		
			Все	Мужчины	Женщины
Интраоперационная кровопотеря, мл		400 [400;500]	400 [400;500]	400 [400; 500]	400 [400; 600]
Переливание эритроцитсодержащих компонентов донорской крови	Доля больных (п, %)	143 (15,3%)	82 (41,8%)	55 (36,9%)	27 (57,4%)
	Объем переливаний, мл	0 [0;0]	0 [0;338]	0 [0; 333]	300 [0; 621]
Концентрация гемоглобина, г/л	1 сут.	111 [99;123]	96 [89;105]	97 [89;107]	92 [87;103]
	5 сут.	110 [99;121]	95 [88;108]	96 [88;109]	95 [88;104]

Таблица 7. Потребность в искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре больных после аорто-коронарного шунтирования в зависимости от наличия исходной анемии

Статус	Длительность госпитализации, сут.				Длительность пребывания в ОРИТ, сут.		Длительность ИВЛ, час.	
	Me [Q1–Q3]	p	min	max	Me [Q1–Q3]	p	Me [Q1–Q3]	p
Без анемии	9 [8;12]	0,089	6,0	14,6	0,8 [0,7–0,9]	0,024	10 [7–13,5]	0,018
С анемией	10 [8;13]		6,7	14,9	0,8 [0,7–1]		11 [7–17]	
В целом по выборке/разница	10 [8;12]		0,7	0,3				

Оценка влияния МКП на некоторые показатели здравоохранения

Согласно проведенному анализу, из общего числа операций по поводу ИБС анемия, как сопутствующее состояние в предоперационном периоде, регистрируется у 196 (17,3%) пациентов с преобладающей долей мужчин (149 человек, 76%), с более низкими средними показателями гемоглобина и числа эритроцитов в сравнении с пациентами без анемии (табл. 5).

У пациентов с предоперационной анемией при сопоставимой интраоперационной кровопотере отмечаются более низкая концентрация гемоглобина в первые ($p=0,0001$) и пятые сутки после операции ($p=0,0001$), несмотря на бóльшую частоту и больший объем трансфузий эритроцитарной взвеси в сравнении с пациентами без предшествующей анемии (ОШ=3,99, 95% [2,86; 5,58], $p=0,0001$) (табл. 6).

Пациенты с нескорректированной в предоперационном периоде анемией находятся в стационаре несколько дольше, чем пациенты без исходной анемии, пребывая, к тому же, большее число часов на ИВЛ и дней в отделении интенсивной терапии (табл. 7). Осложненное течение послеоперационного периода, и прежде всего развитие острого коронарного синдрома, также чаще имеет место у пациентов с предшествующей операции анемией

(табл. 8). При этом прогностическую ценность неблагоприятных исходов операций имеют как собственно анемия, так и факт трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (табл. 9).

С учетом вышеперечисленных факторов результаты расчетов, проведенные посредством имитационной модели, предполагающей анализ текущей и потенциальной периоперационной тактики ведения пациентов с ИБС, показывают, что индивидуальное управление кровью пациентов на всех этапах операций по поводу I20–I25 обеспечивает выгоды для прикладной экономики здравоохранения. Так, за счет сокращения продолжительности пребывания пациентов в стационаре потенциально может быть достигнута экономия более 10 млн. руб. или в расчете на 1 000 оперированных пациентов с анемией – 205 тыс. руб. (табл. 10), а за счет исключения 9 435 трансфузий может быть предупреждено расходование/экономлено более 2,2 тыс. литров крови общей стоимостью 77,6 млн. руб., или из расчета на 1000 операций у пациентов с анемией – 1,52 млн. руб. (табл. 11).

Обсуждение

Расхождение между литературными (70%) и актуальными клиническими (17,3%) данными в оценке частоты дефицита железа/анемии у пациентов, опериру-

Таблица 8. Влияние предоперационной анемии на прогноз развития осложнений в раннем послеоперационном периоде

Переменная	С анемией, n (%)	Без анемии, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
Острый коронарный синдром	5 (2,6%)	8 (0,9%)	3,1	1,0–9,5	0,05
Сердечная недостаточность	2 (1%)	7 (0,7%)	1,4	0,3–6,7	0,696
Неврологические осложнения	5 (2,6%)	13 (1,4%)	1,9	0,7–5,3	0,243
Инфекционные осложнения	6 (3,1%)	13 (1,4%)	2,3	0,6–6,0	0,106
Дыхательная недостаточность	3 (1,5%)	7 (0,7%)	2,1	0,5–8,1	0,296

Таблица 9. Влияние переливания эритроцитсодержащих компонентов крови на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде

Переменная	С трансфузиями, n (%)	Без трансфузии, n (%)	ОШ	ДИ	p
Острый коронарный синдром	7 (3,1%)	6 (0,7%)	4,8	1,6–14,3	0,005
Сердечная недостаточность	5 (2,2%)	4 (0,4%)	5,1	1,4–19,0	0,016
Неврологические осложнения	9 (3,9%)	9 (1%)	4,1	1,6–10,5	0,003
Инфекционные осложнения	9 (3,9%)	10 (1,1%)	3,7	1,6–10,5	0,005
Дыхательная недостаточность	5 (2,2%)	5 (0,5%)	4,1	1,1–14,2	0,028

Таблица 10. Потенциальная экономия за счет сокращения ПППС, плановые пациенты

Степень анемии	Пациенты	Экономия, к/дни		Стоимость разницы пребывания на койке на 1 пациента, Р	Суммарная экономия, Р
Легкая	51111	ср.	25555	209,19	5345814,49
		мин	15333	125,51	1924493,22
		макс	35778	292,86	10477796,39

Таблица 11. Потенциальная экономия (предупреждение расходов) за счет сокращения трансфузий

Степень анемии	Исключение числа реципиентов	Исключение числа трансфузий	Удельное (на 1 реципиента) снижение объемов трансфузий		Потенциальная экономия ЭВ	
			мл	Р	л	Р
Легкая	13545	9435	167,8	5730,08	2272,9	77615671,07

емых по поводу I20–I25, поднимает вопрос о качестве предоперационного обследования и оценки его результатов. В рутинной российской практике имеет место очевидная гиподиагностика не только прелатентных и латентных форм железодефицита, но и его манифестированной формы (железодефицитной анемии), затрудняющая оценку возможных рисков в ходе операции/послеоперационном периоде и связанных с ними экономических потерь. Согласно полученным данным, оперативные вмешательства по поводу I20–I25 проводятся лишь у пациентов с легкой степенью анемии, трактуемой таковой при Hb >90 г/л, что по факту свидетельствует о смещении в эту группу пациентов с умеренной (по трактовке ВОЗ [20]) анемией. Кроме того, закономерен вопрос об операциях при умеренной или тяжелой анемии, случаи которых, несомненно, имеют место при всех классах ХСН у пациентов с ИБС. Хотя нельзя исключить, что при их подготовке к операции лечение анемии проводится амбулаторно и лишь по достижении уровня гемоглобина >90 г/л клиницисты считают возможным направлять пациентов на оперативное лечение.

Согласно проанализированным данным медицинских карт при легкой (а по факту – в ряде случаев при умеренной) степени анемии метаболизм железа у пациентов в предоперационном периоде не исследуется и его коррекция в стационаре не осуществляется. Между тем имевшее место, по меньшей мере, у 25% оперируемых мужчин и у 54% оперируемых женщин сочетание низких показателей гемоглобина и эритроцитов с низкими эритроцитарными индексами (преобладанием в крови эритроцитов малого размера и снижением содержания гемоглобина в эритроците, MCV <80 фл и MCH <27 пг соответственно) свидетельствует о микроцитарной гипохромной анемии, самой частой причиной которой является дефицит железа, приводящий к снижению работоспособности сердечной мышцы и являющийся самостоятельным прогностическим фактором негативного исхода ХСН. С учетом того, что при дефиците железа может иметь место и нормоцитарная анемия, а гипохромия возникает и в эритроцитах нормального объема, отказ от предоперационного анализа статуса железа снижает возможность адекватной и объективной оценки сопутствующих состояний у пациентов с ИБС и их своевре-

менной коррекции, что может оказать влияние на развитие осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах.

Основание для предположения о наличии характерного для ИБС, но не диагностированного дефицита железа у большего, чем рассчитанного по результатам анализа медицинских карт числа пациентов (17,3%), дает и неравномерное восстановление гемоглобина в послеоперационном периоде. Так, в первые сутки после операции у пациентов с изначально высоким уровнем гемоглобина отмечается его снижение в среднем, на 37,7 единиц, у пациентов с исходной анемией – на 22,1 единицы. Последующее восстановление уровня гемоглобина замедлено: на пятые сутки у пациентов без исходной анемии показатели гемоглобина снижены в среднем на 33,9 единиц – в 1,8 раза больше, чем у пациентов с исходной анемией (в среднем на 21,6 единиц). Подобная динамика показателей может объясняться не выявленным предоперационным дефицитом железа, вследствие которого даже при малой кровопотере угнетается аэробное энергообразование в тканях, уменьшается кислородная емкость крови, развивается гемическая гипоксия, снижается уровень гемоглобина.

Обсуждение регистрации частоты случаев дефицита железа/анемии у пациентов, оперируемых по поводу I20–

I25, представляется вполне уместным в контексте результатов оценки потенциально предупрежденного ежегодного социально-экономического ущерба при внедрении МКП в практику кардиохирургии (более 38 тыс. сохраненных лет и более 20,2 млрд. руб. в монетарном выражении), при расчете которого ориентировались на наиболее часто упоминаемый в литературных источниках показатель ДЖ/ЖДА у пациентов с ИБС (70%). Представляется, что с учетом выявленных фактов недооценки частоты случаев дефицита железа/анемии в реальной клинической практике показатель 17,3% следует считать заниженным, а подходы к верификации железодефицитных состояний недостаточными.

Тем не менее даже с учетом ряда выявленных неувязок выгоды индивидуального управления кровью пациентов для прикладной экономики здравоохранения достаточно убедительно продемонстрированы по двум оцененным параметрам: числу трансфузий эритроцитарной взвеси и средней продолжительности пребывания пациентов в стационаре. В случае включения в рутинную кардиохирургическую практику мероприятий МКП потенциальная прикладная экономия при операциях по поводу I20–I25 только на двух его результирующих (снижение ПППС и числа трансфузий) составит 1,6–1,7 млн. руб. на 1000 пациентов с анемией. При этом следует учесть,



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-FCM-2100001, Январь 2021, Ревизия

что в проведенных расчетах положительным результатом в случае предоперационной коррекции анемии предполагалось достижение значений показателей до подобных у пациентов без исходной анемии. При более детальном анализе структуры интраоперационных трансфузий у последних целевые показатели будут очевидно изменены, и, следовательно, экономия будет более высокой.

Нельзя не отметить, что хотя дооперационный уровень гемоглобина является значимым фактором риска аллогенных трансфузий (ОШ=3,99), сам факт трансфузии эритроцитов не связан ни с исходным уровнем гемоглобина, ни с кровопотерей, а различия между трансфузиями у пациентов с анемией и без нее варьируются лишь по числу переливаемых доз эритроцитов. При незначительных нюансах в оперативных техниках шунтирования трех-четырех коронарных артерий, выполняемого в условиях искусственного кровообращения, сравнимые средние объемы кровопотери в разных группах пациентов, равно как и показатели переливаемых объемов крови, свидетельствуют о том, что интраоперационные трансфузии являются безусловной и постоянной практикой в сердечно-сосудистой хирургии. В случае реализации системных мероприятий МКП при выполнении операций по поводу I20–I25 потенциально будут исключены 9435 трансфузий, что позволит ежегодно экономить в пользу не имеющих альтернативы клинических ситуаций более 2,3 тыс. литров крови общей стоимостью 77,7 млн. руб.

С учетом расходов на госпитализацию, даже при минимальной разнице в продолжительности пребывания в стационаре пациентов с анемией и без нее (в среднем 0,5 дней), реализация мероприятий в рамках МКП при операциях по поводу I20–I25 обеспечит потенциальную экономию в 5–10 млн. руб.

Ограничения исследования

В исследовании имеется ряд ограничений, отмеченных ранее в тексте. Наиболее существенным представляется использование заимствованных германских удельных показателей YLD' при ДЖ/ЖДА и гипотетически сравнимых с показателями у пациентов без предшествующих ДЖ/ЖДА частоты трансфузий и длительности пре-

бывания пациентов в стационаре, что объясняется отсутствием системной практики МКП в России.

Важным ограничением следует считать исключение из оценки потенциального/предупрежденного ущерба и его монетарной стоимости индикатора YLL, что связано с невозможностью достоверной оценки числа смертельных исходов в периоперационном периоде, как непосредственного следствия дефицита железа/анемии.

Правомерно предположить, что оцененный ущерб занижен в связи с отсутствием данных о наблюдении за пациентами в позднем послеоперационном периоде (30–60–90–365 дней). По этой же причине был исключен анализ взаимосвязи ДЖ/ЖДА и заболеваемости/смертности в течение года после операции.

Недостаточно точная верификация железодефицитных состояний в предоперационном периоде обеспечила изначальное смещение пациентов с умеренной/выраженной анемией в группы с легкой анемией/без анемии, что привело к существенному расхождению между литературными (70%) и практическими (17,3%) показателями частоты ДЖ/ЖДА и не позволило более точно оценить различия в прикладных потерях в связи с ДЖ/ЖДА и без них.

Заключение

Несмотря на то, что мировое профессиональное сообщество признает МКП экономически целесообразной и клинически результативной концепцией, продвижение алгоритмов доказательной медицины в российскую клиническую практику сопряжено с рядом организационных сложностей.

При всех использованных допущениях представляется, что расчеты, сделанные на примере дисциплины с наиболее высоким уровнем предоперационного дефицита железа/анемии и использования компонентов крови, продемонстрировали возможность значительных социально-экономических выгод и прикладной экономии, что, возможно, станет существенным аргументом для скорейшего внедрения МКП как подхода, обеспечивающего расширение спектра лабораторной диагностики, повышение клинической результативности и экономической эффективности хирургических вмешательств.

ПРИЛОЖЕНИЕ. ФАКТОР ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/АНЕМИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

Предоперационный дефицит железа, как самостоятельный фактор и, тем более, в сочетании с анемией, оказывает значимое влияние на исходы кардиохирургических операций [21]: возрастают 90-дневная летальность (ОШ=3,5), число смертей и серьезных осложнений (ОШ=2,5), число основных сердечных и цереброваскулярных событий (ОШ=2,1). Риск неблаго-

приятных исходов тем вероятнее, чем выше функциональный класс ХСН у пациентов с ИБС, поскольку железодефицит не только достоверно повышает частоту анемии [22] (от 8–33% при I–II классах до 19–68% при III–IV классах ХСН [23, 24]), но и снижает работоспособность сердечной мышцы, повышает частоту эпизодов ишемии миокарда [25]: в сравнении с пациента-

ми без анемии смертность увеличивается в 1,27 раза при легкой степени анемии, в 1,48 раза – при умеренной и в 1,82 раза – при тяжелой [26].

Послеоперационные риски при выполнении операций по поводу ИБС еще более возрастают в случае проведения интраоперационных трансфузий, достоверным прогнозирующим фактором которых выступает сочетание анемии (26–69,6% случаев [27–29]) с характерной для кардиохирургии большой кровопотерей [30]. Скорректированное отношение шансов (AOR) развития инфекции у пациентов, перенесших гемотрансфузии, в сравнении с пациентами без таковых, составляет 3,38, ишемических исходов – 3,35, летальности до 30 дней (~20% случаев смерти) – 6,69, от 31 дня до одного года (~20% случаев смерти) – 2,59, более одного года (~60% случаев смерти) – 1,32. При том, что гемотрансфузия – эффективная медицинская технология, необходимая при лечении угрожающей жизни анемии, ее применение в 59% признается неоправданным и считается целесообразным лишь в 11,8% клинических случаев [31] из-за кратковременности эффекта, значимой вероятности осложнений, дополнительного риска вследствие перегрузки объемом и/или развития обусловленных ишемией осложнений у больных ХСН [32].

В связи с рекомендованным ВОЗ [33, 34] пересмотром традиционной парадигмы переливания компонентов крови многие зарубежные клиники придерживаются рекомендаций [35] о рестриктивных интраоперационных трансфузиях у стабильных пациентов при Нб от 70 до 80 г/л, добиваясь при этом повышения уровня гемоглобина посредством внутривенного введения препаратов железа в предоперационном периоде. В российской кардиохирургической практике признание того, что ишемия миокарда при низкой концентрации гемоглобина может усугубляться, а переносимость анемии при коронарной недостаточности снижается [36], становится основанием не столько для предоперационной коррекции анемии, сколько для гемотрансфузий, имеющих целью достижение прогностически наиболее благоприятной для профильных пациентов концентрации Нб 100 г/л: даже при эффективном хирургическом/фармакологическом гемостазе и отсутствии осложнений в ходе операций на сердце и сосудах частота интраоперационных трансфузий не снижается ниже 30%–40% [37].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016; 8: 7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Leonov S.A., Golubev N.A., Zaychenko N.M. Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system. FRIHOI MH RF. Av. at: https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologiya_2017.pdf. 2017. [Russian: Леонов С.А., Голубев Н.А., Зайченко Н.М. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. ЦНИИОИЗ МЗ РФ. 2017. Доступно на: https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologiya_2017.pdf]
3. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Zalevskaya O.V., Shelepova E.A., Avdeeva L.N., Polikarpov A.V. Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system. Moscow. 149p. Av. at: https://mednet.ru/images/materials/statistika/2021/22_kardiologiya_2019.doc. 2020. [Russian: Александрова Г.А., Голубев Н.А., Залевская О.В., Шелепова Е.А., Авдеева Л.Н., Поликарпов А.В. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. Москва. 149с. 2020. Доступно на: https://mednet.ru/images/materials/statistika/2021/22_kardiologiya_2019.doc]
4. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. Anaesthesia. 2017;72(2):233–47. DOI: 10.1111/anae.13773
5. Hofmann A, Farmer S, Towler SC. Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective. Current Opinion in Anaesthesiology. 2012;25(1):66–73. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32834eb726
6. 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
7. Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2011;7:501–9. DOI: 10.2147/TCRM.S25882
8. Kaserer A, Rössler J, Braun J, Farokhzad F, Pape H -C., Dutkowski P et al. Impact of a Patient Blood Management monitoring and feedback programme on allogeneic blood transfusions and related costs. Anaesthesia. 2019;74(12):1534–41. DOI: 10.1111/anae.14816
9. Mehra T, Seifert B, Bravo-Reiter S, Wanner G, Dutkowski P, Holubec T et al. Implementation of a patient blood management monitoring and feedback program significantly reduces transfusions and costs. Transfusion. 2015;55(12):2807–15. DOI: 10.1111/trf.13260
10. Meybohm P, Straub N, Füllenbach C, Judd L, Kleinerüschkamp A, Taeuber I et al. Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis. Vox Sanguinis. 2020;115(2):182–8. DOI: 10.1111/vox.12873
11. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Chopraoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. Blood Transfusion. 2019;17(1):16–26. DOI: 10.2450/2018.0213-17
12. Geissler RG, Roter H, Buddendick H, Franz D, Bunzemeier H, Roeder N et al. Utilisation of Blood Components in Cardiac Surgery: A Single-Centre Retrospective Analysis with Regard to Diagnosis-Related Procedures. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2015;42(2):75–82. DOI: 10.1159/000377691
13. Wells AW, Mounter PJ, Chapman CE, Stainsby D, Wallis JP. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. BMJ. 2002;325(7368):803. DOI: 10.1136/bmj.325.7368.803
14. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing car-

- diac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71(6):627–35. DOI: 10.1111/anae.13423
15. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the Global Burden of Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(5):448–57. DOI: 10.1056/NEJMr1201534
16. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Babiy V.V., Arinina E.E. Pharmacoeconomics of HIV-infection. *Bulletin of Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;4:58–63. [Russian: Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Бабий В.В., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции. *Вестник Научного Центра Экспертизы Средств Медицинского Применения*. 2015;4:58–63]
17. Prokhorov B.B., Shmakov D.I. The Costing of the Statistical Life and Economic Damage Due to Health Problems. *Studies on Russian Economic Development*. 2002;13(3):309–16. [Russian: Прохоров Б.Б., Шмаков Д.И. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья. *Проблемы прогнозирования*. 2002;3:125–35]
18. Revich B.A., Avaliani S.L., Bobylev S.N., Safonov G.V., Sidorenko V.N. Methodological guidelines. Economic assessment of public health losses as a result of exposure to adverse environmental factors. 2006; [Russian: Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Бобылев С.Н., Сафонов Г.В., Сидоренко В.Н. Методические указания. Экономическая оценка потерь здоровья населения в результате воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. 2006]. DOI: 10.13140/RG.2.2.17412.32646
19. Moscow City Compulsory Medical Insurance Fund. Tariff agreement for 2019. Av. at: <https://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi/2019>. [Russian: Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. Тарифное соглашение на 2019 год. Доступно на: <https://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi/2019>]
20. World Health Organisation. Hemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of its severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Av. at: https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf.
21. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(1):25–34. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016
22. Sirbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2018;20(1):52–9. DOI: 10.14744/AnatJCardiol.2018.08634
23. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., Kirienko T.S. Anemia in patients with chronic heart failure. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2004;3:111–6. [Russian: Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Украинский кардиологический журнал*. 2004;3:111–6]
24. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2003;90(2–3):303–8. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00574-0
25. Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651–60. [Russian: Стулков Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
26. Charlott M, Torp-Pedersen C, Valeur N, Seibæk M, Weeke P, Køber L. Anaemia and Long Term Mortality in Heart Failure Patients: A Retrospective Study. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2010;4(1):173–7. DOI: 10.2174/1874192401004010173
27. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk Associated with Preoperative Anemia in Cardiac Surgery: A Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2008;117(4):478–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
28. von Heymann C, Kaufner L, Sander M, Spies C, Schmidt K, Gombotz H et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(5):1412–20. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.010
29. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(10):818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061
30. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977
31. Shander A, Fink A, Javidrooz M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H et al. Appropriateness of Allogeneic Red Blood Cell Transfusion: The International Consensus Conference on Transfusion Outcomes. *Transfusion Medicine Reviews*. 2011;25(3):232–246.e53. DOI: 10.1016/j.tmr.2011.02.001
32. Mareev V.Yu., Gilyarevskiy S.R., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A. et al. Position Paper. The role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and current corrective approaches. *Kardiologia*. 2020;60(1):99–106. [Russian: Мареев В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология*. 2020;60(1):99–106]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n961
33. World Health Organisation. WHA63.12 - Availability, Safety and Quality of Blood Products. WHA resolution; Sixty-third World Health Assembly, 2010. [Internet] Available at: <https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s19998ru>
34. World Health Organisation. Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management 14–15 March 2011, Dubai, United Arab Emirates. Av. at: https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf.
35. Carson JL. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(1):49–58. DOI: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429
36. Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Evidence-based transfusiology. Part 1. On the rules for the appointment of blood components. *Health-care*. 2007; 11:31–7. [Russian: Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Часть 1. О правилах назначения компонентов крови. *Здравоохранение*. 2007;11:31–7]
37. Trekova N.A., Akselrod B.A., Guskov D.A., Solovyova I.N., Goloborodko V.G., Panin V.V. et al. Methods of allogenic blood products decreasing in cardiac surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal*. 2015;1(7):57–65. [Russian: Трекова Н.А., Аксельрод Б.А., Гусков Д.А., Соловьева И.Н., Голобородко В.Г., Панин В.В. и др. Современные технологии снижения использования донорской крови при операциях на сердце. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2015;1(7):57–65]

Грачев В. Г., Веденская С. С., Смоленская О. Г.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ

Мультифокальное поражение артерий часто встречается у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Применение более интенсивной антитромботической терапии, особенно комбинации ацетилсалициловой кислоты и «сосудистой» дозы ривароксабана, у пациентов с мультифокальным поражением артерий характеризуется благоприятным соотношением эффективности и безопасности за счет выраженного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявление заболеваний периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротической цереброваскулярной патологией дает возможность улучшить стратификацию риска, оптимизировать диагностическую тактику и уточнить показания к более интенсивной антитромботической терапии.

Ключевые слова	Мультифокальное поражение артерий; скрининг; стратификация риска; вторичная профилактика; антитромботическая терапия
Для цитирования	Grachev V. G., Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G. Features of Antithrombotic Therapy in Patients With Multifocal Arterial Disease. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(3):87–95. [Russian: Грачев В. Г., Веденская С. С., Смоленская О. Г. Особенности антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением артерий. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):87–95].
Автор для переписки	Грачев Вадим Геннадьевич. E-mail: grach_vad@mail.ru

Наличие клинически значимого поражения нескольких сосудистых бассейнов (как правило, коронарного русла, сонных артерий и артерий нижних конечностей) традиционно рассматривается как свидетельство агрессивного, прогностически неблагоприятного течения атеросклеротического процесса [1–3]. В отечественной медицинской литературе такой характер поражения называется «мультифокальный атеросклероз» или «мультифокальное поражение артерий» (МФПА) [4, 5].

Распространенность и прогностическое значение МФПА

По данным регистра REACH, распространенность МФПА среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) составила 19,5% [6]. Сопоставимая распространенность МФПА (18,4%) отмечена в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) CAPRIE, также включавшем пациентов с клинически явными поражениями коронарного, церебрального русла и артерий нижних конечностей [7]. По мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): суммарная частота смерти от ССЗ, развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и госпитализаций в связи с атеротромботическими осложнениями при наблюдении в течение 1 года у пациентов с поражением 1, 2 и 3 сосудистых бассейнов составила 13, 21 и 26% соответственно ($p < 0,001$ для тренда) [8]. МФПА ассоциировалось с более выраженным увеличением риска развития основных ССО, чем наличие в анамнезе ИМ или инсульта [9]. Аналогичные данные

с увеличением частоты развития ишемических осложнений и кровотечений при МФПА получены в исследовании CAPRIE [7, 10].

Ухудшение прогноза при МФПА выявлено у пациентов с разной локализацией клинически превалирующего сосудистого поражения. По данным крупных международных и национальных регистров, у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в ближайшем периоде [11, 12], при среднесрочном [11, 13] и долгосрочном [14, 15] наблюдении выявлено негативное влияние сопутствующих заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) или поражений сосудов головного мозга на смертность и частоту развития основных ССО.

В популяционном исследовании OXVASC [16] у пациентов с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом (ИИ) наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и/или ЗАНК, отмеченное в 27,9% случаев, также ассоциировалось с увеличением риска развития основных ССО, сосудистой смерти и повторного ИИ при длительном наблюдении. Риск развития ССО при сочетании цереброваскулярной патологии с ЗАНК был более высоким, чем при сочетании с ИБС.

МФПА у пациентов с клинически выраженным ЗАНК выявляется значительно чаще, чем при ИБС или цереброваскулярной болезни. В рандомизированном исследовании EUCLID распространенность МФПА составила 43,8% [17], а среди пациентов, которым проводилось плановое сосудистое хирургическое вмешательство, достигала 54% [18]. В связи с этим увеличение риска развития основных ССО [17], общей и сердечно-сосудистой смертности [18], отмеченное при ИБС или церебровас-

скулярных поражениях, имеет для популяции пациентов с ЗАНК особенно большое значение.

Стандартные методы вторичной профилактики при МФПА обеспечивают более выраженное абсолютное, а иногда и относительное снижение частоты развития ССО, чем при поражениях отдельных сосудистых бассейнов, однако не позволяют снизить этот риск до уровня, который достигается на фоне лечения у пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза. В связи с этим особый интерес представляет применение у пациентов с МФПА новых методов и режимов медикаментозной терапии, позволяющих более интенсивно влиять на механизмы прогрессирования атеросклероза и более эффективно предупреждать развитие его осложнений.

Повышение интенсивности антитромботической терапии как ключевой элемент снижения риска развития ССО у пациентов с МФПА

Антитромботическая терапия (АТТ), особенно с учетом разнообразия ее вариантов и полученных в течение нескольких предшествующих лет результатов РКИ по применению ее «усиленных» режимов, представляется одним из наиболее перспективных направлений вторичной профилактики у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Особенности профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов с МФПА позволяют предполагать оптимальное соотношение эффективности и безопасности при применении усиленных режимов АТТ в этой клинической группе.

В соответствии с существующими представлениями о ведущей роли механизмов, связанных с активацией тромбоцитов, в развитии острых атеротромботических осложнений, повышение эффективности профилактики этих осложнений может быть достигнуто при применении препаратов с более выраженным антитромботическим действием или с помощью комбинации антитромботических препаратов. В исследовании CAPRIE [7] замена ацетилсалициловой кислоты (АСК) на клопидогрел у пациентов с ССЗ позволила получить статистически значимый, однако довольно скромный результат в виде снижения риска развития ИМ, ИИ и сосудистой смерти на 8,7% ($p=0,043$). В наибольшей степени эффект клопидогрела был выражен в подгруппе пациентов с ЗАНК, а также у пациентов с ЗАНК или анамнезом ИИ в сочетании с ранее перенесенным ИМ. На основании этих результатов руководство Европейского общества кардиологии по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов предлагает рассмотреть применение клопидогрела вместо АСК при хронической форме ИБС в сочетании с ЗАНК или с анамнезом ИИ [19].

Ограничением эффективности клопидогрела является вариабельность его антитромботического действия, обусловленная полиморфизмом гена цитохрома CYP2C19, необходимого для превращения препарата в активную форму, или лекарственным взаимодействием. Другие ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов прасугрел и тикагрелор дают более выраженный антитромботический эффект и в составе двухкомпонентной антитромботической терапии (ДАТТ) обеспечивают снижение риска развития ССО в сравнении с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [20]. Тем не менее монотерапия тикагрелором не продемонстрировала статистически значимого преимущества перед клопидогрелом у пациентов с клинически проявляющимся ЗАНК в исследовании EUCLID. Результат сравнения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с МФПА также был нейтральным [21]. Эти данные свидетельствуют об ограниченных возможностях повышения эффективности вторичной профилактики за счет применения более активных антитромботических препаратов в виде монотерапии.

ДАТТ благодаря высокой эффективности, продемонстрированной в ряде РКИ, в настоящее время является основой лечения пациентов с ОКС и пациентов, которым проведены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), а также применяется после ЧКВ на сонных артериях и артериях нижних конечностей [3, 20]. С учетом соотношения пользы и риска ее продолжительность в стандартных условиях ограничена, составляя, например, после ОКС и связанного с ним ЧКВ, как правило, не более 12 мес [20].

В первом крупном РКИ ДАТТ за рамками ОКС CHARISMA комбинация АСК и клопидогрела в сравнении с монотерапией АСК в популяции пациентов с ССЗ или с их высоким риском продемонстрировала нейтральный результат [22]. Результаты ретроспективного анализа данных этого исследования в подгруппе пациентов с перенесенными в прошлом ССО или симптомным ЗАНК [23], характеристика и результаты двух других РКИ эффективности и безопасности длительной ДАТТ у пациентов с хронической ИБС, DAPT [24] и PEGASUS [25], а также данные субанализов этих исследований в подгруппах пациентов с МФПА [26, 27], представлены в табл. 1.

Во всех трех исследованиях пролонгированная ДАТТ у пациентов с хроническим течением ССЗ ассоциировалась со статистически значимым снижением риска развития основных ССО, однако статистически достоверного благоприятного влияния этой терапии по сравнению с АСК на сердечно-сосудистую смертность или смертность от всех причин выявлено не было. В исследовании DAPT было даже отмечено пограничное по значимости увеличение общей смертности от всех причин за счет смертности, не связанной с сердечно-сосудистой патологией [24].

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии у пациентов с хроническими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Характеристика		CHARISMA (n=9 478)	DAPT (n=9 961)	PEGASUS-TIMI 54 (n=21 162)
Исследуемая терапия		Клопидогрел 75 мг + АСК 75–162 мг	Клопидогрел 75 мг или прасугрел 5–10 мг + АСК 75–162 мг	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки или 60 мг 2 раза в сутки + АСК 75–150 мг
Терапия сравнения		АСК 75–162 мг	АСК 75–162 мг	АСК 75–150 мг
Продолжительность наблюдения, мес		28	18	33
Число пациентов с МФПА (% от всех рандомизированных)		443 (4,7)	649 (5,6)	1 143 (5,4)
Первичная конечная точка эффективности, ОР (95% ДИ)	Все исследование	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт 0,83 (0,72–0,96); p=0,01	Смерть от всех причин, ИМ, инсульт 0,71 (0,59–0,85); p<0,001	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт 0,84 (0,74–0,95); p=0,004*
	Подгруппа с МФПА	0,55 (0,33–0,91); p=0,018	1,06 (0,67–1,67); p=0,813	0,69 (0,47–0,99); p=0,045*
Смерть от ССЗ, ОР (95% ДИ)	Все исследование	0,87 (0,70–1,09); p=0,224	Сердечная смерть 1,00 (0,66–1,52); p=0,98 Сосудистая смерть 0,98 (0,28–3,39); p=0,98	0,83 (0,68–1,01); p=0,07*
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,32 (0,52–3,33); p=0,562	0,47 (0,25–0,86); p=0,014*
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)	Все исследование	0,91 (0,77–1,09); p=0,316	1,36 (1,00–1,85); p=0,05	0,89 (0,86–1,04); p=0,14*
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,73 (0,89–3,35); p=0,104	0,52 (0,32–0,84); p=0,0074*
Первичная конечная точка безопасности, ОР (95% ДИ)	Все исследование	Тяжелые кровотечения GUSTO 1,11 (0,81–1,54); p=0,509	Умеренные или тяжелые кровотечения GUSTO 1,61 (1,21–2,16); p=0,001	Большие кровотечения TIMI 2,32 (1,68–3,21); p<0,001*
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,82 (0,87–3,83); p=0,108	1,18 (0,29–4,70); p=0,82*

АСК – ацетилсалициловая кислота; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МФПА – мультифокальное поражение артерий; н.д. – нет данных; ОР – относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; * – представлены данные для сравнения терапии тикагрелором 60 мг 2 раза в сутки + АСК и АСК.

Длительная ДАТТ в исследованиях DAPT и PEGASUS сопровождалась значительным увеличением риска развития геморрагических осложнений, хотя повышения частоты развития геморрагических инсультов и фатальных кровотечений отмечено не было [24, 25].

Выделение подгруппы пациентов с мультифокальным атеросклерозом на основании верификации его признаков в соответствии с регламентированным протоколом критериями включения было возможно только в исследовании CHARISMA [23], в то время как в исследованиях DAPT и PEGASUS подгруппу с МФПА составили пациенты, у которых наличие ЗАНК в дополнение к ИБС определялось на основании данных, полученных от исследователей [26, 27]. Число пациентов, включенных в эти ретроспективные анализы, было небольшим, составив около 5% популяции соответствующих исследований. При анализе подгруппы с МФПА исследования CHARISMA было выявлено статистически значимое снижение риска развития основных ССО [23], однако в исследовании DAPT [26] комбинация АСК и тиаенопиридина у пациентов с мультифокальным атеросклерозом не приводила к снижению частоты развития этих осложнений. В подгруппе с МФПА было отмечено также заметное, хотя и не достигавшее статистической значимости, увеличение риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ. Выявленные в этой подгруппе тенденции к ухуд-

шению и без того не вполне благоприятного в исследовании DAPT в целом соотношения пользы и риска заставляют серьезно усомниться в перспективах длительной терапии АСК и блокаторами рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов из группы тиаенопиридинов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, перенесших ЧКВ.

Эффективность применения комбинации АСК и тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки у пациентов с МФПА соответствовала общему результату исследования PEGASUS, при этом в подгруппе с мультифокальным атеросклерозом снижение риска смерти от ССЗ и смерти от всех причин достигало критериев статистической значимости [27]. Полученные данные позволяют рассчитывать на более благоприятный результат применения комбинации АСК и тикагрелора в сравнении с комбинацией АСК и тиаенопиридинов при проведении более крупных РКИ у пациентов с МФПА.

Результаты исследований длительной ДАТТ у пациентов с хроническим течением ИБС, в отличие от исследований ДАТТ при ОКС, характеризуются меньшей определенностью в отношении баланса пользы от предупреждения тромботических событий и риска, связанного с кровотечениями. Причиной этого может быть снижение роли тромбоцитарного звена в развитии повторных ССО по мере увеличения времени, прошедшего с момента перенесенного ОКС. Косвенным подтверждением такого предположения служит анализ результатов эффек-

тивности тикагрелора в исследовании PEGASUS в зависимости от времени, прошедшего с момента отмены ДАТТ, назначенной пациентам в прошлом, до включения в исследование. Преимущество тикагрелора было максимально выраженным при начале его приема в течение первых 30 дней после отмены предшествующей ДАТТ с ОР 0,73 (95% ДИ 0,61–0,87), однако при старте терапии в более поздние сроки эффект был менее выраженным и не достигал статистической значимости [28].

МФПА и комбинированная антитромботическая терапия

Несмотря на ведущую роль тромбоцитарных механизмов, коагуляционное звено гемостаза также играет важную роль в развитии артериальных тромбозов. Увеличение генерации тромбина происходит в первые 12 ч после развития ИМ и длительно сохраняется в дальнейшем. Помимо прямого участия в формировании фибринового компонента и стабилизации тромба, тромбин усиливает агрегацию тромбоцитов за счет стимуляции их рецепторов PAR-1 и PAR-4 [29]. Генерация тромбина увеличивается по мере нарастания тяжести и сложности коронарного поражения, что свидетельствует о более значительном «вкладе» коагуляционного механизма в процесс тромбообразования у пациентов из группы более высокого риска [30]. Гиперкоагуляционный фенотип, который выявляется при тромбоэластографии у пациентов, перенесших повторные ишемические осложнения, несмотря на хороший фармакодинамический ответ на ДАТТ, свидетельствует о выходе коагуляционного звена на первый план при развитии таких тромбозов [31]. Соответственно применение комбинированной терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями позволяет обеспечить более полное подавление тромбообразования и повысить эффективность антитромботического вмешательства.

Опыт клинических исследований, в которых изучалась эффективность такого подхода, демонстрирует ключевую роль рационального выбора и дозирования антикоагулянта и режима антитромбоцитарной терапии для обеспечения успеха комбинированного лечения, прежде всего за счет минимизации риска развития кровотечения. Повышение частоты кровотечений оказалось препятствием для применения антагонистов витамина К (АВК) в терапевтических дозах при ОКС или стабильном течении ИБС как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК, несмотря на более выраженное снижение риска развития ССО в сравнении с АСК [32–34]. Попытки комбинации терапии АВК пониженной интенсивности (с субтерапевтическим значением международного нормализованного отношения) с АСК при хроническом течении ИБС

не привели к достижению преимуществ в эффективности в сравнении с монотерапией АСК [33].

Комбинированное применение независимого от витамина К перорального антикоагулянта (ПОАК) апиксабана в полной дозе, используемой для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, и антитромбоцитарной терапии (ДАТТ или монотерапии АСК) после ОКС сопровождалось в исследовании APPRAISE-2 существенным увеличением частоты тяжелых (в том числе внутричерепных и фатальных) кровотечений в отсутствие эффекта в отношении основных ССО [35]. В то же время использование ПОАК ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДАТТ АСК и клопидогрелом или монотерапией АСК у пациентов, находящихся в стабильном состоянии после ОКС, в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 ассоциировалось со статистически значимым снижением суммарной частоты смерти от ССЗ, ИМ или инсульта, а также сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, однако сопровождалось увеличением риска тяжелых и внутричерепных, но не фатальных кровотечений [36]. С учетом достигнутого баланса эффективности и безопасности такой режим терапии может быть рассмотрен у пациентов с ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST, не переносивших инсульт, с высоким риском развития ишемических осложнений и низким риском кровотечений (класс IIb B) [37, 38].

Исследование COMPASS включало 27 395 пациентов с хронической формой ИБС и/или стабильным заболеванием периферических артерий (ЗПА), рандомизированных в группы комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг/сут, монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки и монотерапии АСК в дозе 100 мг/сут [39] (табл. 2).

В соответствии с особенностями критериев включения уже на этапе скрининга для участия в исследовании у многих пациентов проводилась тщательная оценка в целях выявления мультифокального атеросклероза, в результате эта группа оказалась довольно широко представленной, а МФПА – хорошо верифицированным [39–41]. Включение пациентов как с клинически проявляющимся, так и с бессимптомным течением ЗАНК и пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий или вмешательствами на сонных артериях в анамнезе позволило представить в исследовании разные клинические и анатомические варианты мультифокального атеросклероза. Распространенность МФПА в исследовании COMPASS соответствовала имеющимся эпидемиологическим данным, что делает результаты исследования репрезентативными для этой подгруппы пациентов.

Исследование было остановлено досрочно по решению независимого комитета по мониторингу данных и безо-

Таблица 2. Результаты исследования COMPASS

Характеристика		COMPASS (n=27395)	COMPASS – пациенты с ИБС (n=24 824)
Исследуемая терапия		Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки + АСК 100 мг Ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки	
Терапия сравнения		АСК 100 мг	
Продолжительность наблюдения		23 мес	1,95 года
Число пациентов с МФПА		4906	
Процент (%) пациентов с МФПА от всех рандомизированных		18	20
Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, ОР (95% ДИ)*	Все исследование	0,76 (0,66–0,86); p<0,001	0,74 (0,65–0,86); p<0,0001
	Подгруппа с МФПА	н.д.	0,67 (0,52–0,87)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	0,77 (0,66–0,91)
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)*	Все исследование	0,82 (0,71–0,96); p=0,01	0,77 (0,65–0,90); p=0,0012
	Подгруппа с МФПА	н.д.	0,76 (0,56–1,01)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	0,77 (0,64–0,94)
Большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH, ОР (95% ДИ)*	Все исследование	1,70 (1,40–2,05); p<0,001	1,66 (1,37–2,03); p<0,0001
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,43 (0,93–2,19)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	1,73 (1,38–2,16)
Общая клиническая эффективность (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, ВЧК или клинически проявляющиеся кровотечения критической локализации), ОР (95% ДИ)*	Все исследование	0,80 (0,70–0,91); p<0,001	0,78 (0,69–0,90); p=0,0003
	Подгруппа с МФПА	н.д.	0,68 (0,53–0,88)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	0,82 (0,71–0,96)

ИБС – ишемическая болезнь сердца; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МФПА – мультифокальное поражение артерий; н.д. – нет данных; ОР – относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ВЧК – внутрисердечные кровотечения. * – представлены данные для сравнения терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки + АСК и АСК.

пасности в связи с выявлением при промежуточном анализе явных преимуществ комбинированной АТТ ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК в сравнении с монотерапией АСК. Комбинированная терапия ассоциировалась со статистически значимым снижением частоты развития основных ССО в сравнении с монотерапией АСК. Этот результат был обеспечен прежде всего снижением риска развития инсульта на 42% ($p<0,001$) и смерти от ССЗ на 22% ($p=0,02$). При сочетании ривароксабана и АСК в сравнении с группой АСК наблюдалось также снижение смертности от всех причин, отражающее благоприятный баланс пользы и риска при применении комбинированной АТТ. На фоне усиленного антитромботического вмешательства закономерно было выявлено повышение риска тяжелых кровотечений, обусловленное преимущественно увеличением частоты желудочно-кишечных кровотечений. При этом не было отмечено статистически значимого повышения риска фатальных кровотечений, геморрагических инсультов, нефатальных внутрисердечных кровоизлияний. Еще одним свидетельством благоприятного баланса пользы и риска при комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК служит снижение суммарного риска значимых для прогноза пациентов тромботических и геморрагических осложнений [39].

При монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки в сравнении с группой АСК не отмечено статистически значимого снижения частоты развития основных ССО, за исключением ИИ, однако был повышен риск тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов [39].

Дополнительный анализ результатов исследования отдельно у пациентов с ИБС и у пациентов с ЗПА был предусмотрен протоколом COMPASS. В группе пациентов с хронической ИБС, получавших ривароксабан в сочетании с АСК, отмечено статистически значимое снижение риска развития основных ССО, а также инсульта, смерти от ССЗ и общей смертности. Эффективность комбинированной АТТ не зависела от наличия ИМ и от времени, прошедшего с момента его развития. При оценке влияния сочетанного применения ривароксабана и АСК на исходы, составляющие первичную конечную точку, на общую смертность и суммарную частоту прогностически значимых исходов в зависимости от сроков наблюдения, отмечено стабильное снижение риска, как в течение первого года лечения, так и при последующем наблюдении. Риск тяжелых кровотечений был статистически значимо повышен в группе комбинированной терапии лишь в течение первого года, а при последующем наблюдении статистически значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии АСК по частоте тяжелых кровотечений отмечено не было [40].

Эффективность комбинированной АТТ у пациентов с хронической формой ИБС не зависела от наличия атеросклеротических поражений других сосудистых бассейнов. В то же время абсолютное и относительное снижение суммарного риска смерти от ССЗ, ИМ и инсульта в подгруппе с МФПА было более выраженным, чем в подгруппе с изолированной ИБС. Увеличение частоты тяжелых кровотечений было сопоставимым в подгруппах

с МФПА и с изолированной ИБС. Общий риск развития прогностически значимых тромботических и геморрагических осложнений при применении комбинации ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК в подгруппе с МФПА в абсолютном и относительном выражении также снизился в большей степени, чем в подгруппе без МФПА [40].

Аналогичная тенденция отмечена при анализе результатов комбинированной АТТ у пациентов с ЗПА. В целом в этой группе при сочетанном применении ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК было отмечено не только статистически значимое снижение частоты развития основных ССО, но и снижение риска развития основных осложнений в области нижних конечностей (острой ишемии конечности, хронической ишемии конечности, ведущей к сосудистому вмешательству, или ампутаций) на 46% ($p=0,0037$). Сочетание поражения периферических артерий с ИБС выявлено у 65% из этих пациентов. Снижение суммарного риска развития основных ССО и основных осложнений в области нижних конечностей в этой подгруппе в абсолютном выражении составило 3%, в относительном – 35% в сравнении с 1 и 18% соответственно в подгруппе с ЗПА без ИБС [41].

При проведении любого варианта усиленной АТТ, с учетом неизбежного увеличения вероятности геморрагических осложнений, проблема достижения оптимального баланса пользы и риска становится особенно острой. Наличие МФПА позволяет выявлять пациентов, у которых при более интенсивной АТТ можно ожидать более выраженного снижения риска развития атеротромботических осложнений при приемлемой частоте тяжелых кровотечений. В соответствии с Руководством Европейского общества кардиологии по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома добавление второго антитромботического препарата (клопидогрела, прасутрела, тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки или ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) к АСК должно быть рассмотрено при хронической форме ИБС с множественным поражением коронарных артерий в сочетании с ЗПА (класс рекомендаций IIa) и может быть рассмотрено при наличии ЗПА у пациентов с хронической формой ИБС и менее выраженным поражением коронарного русла (класс рекомендаций IIb) в отсутствие признаков повышенного риска кровотечений [19]. Соответственно наличие клинически проявляющихся и бессимптомных ЗАНК и стенозов сонной артерии у пациентов с ИБС позволяет не только подтвердить повышенный риск развития осложнений, но и уточнить показания к назначению более интенсивной АТТ для его снижения.

В то же время с учетом различий профиля пациентов и различий результатов, полученных в исследованиях DAPT, PEGASUS и COMPASS в подгруппах с МФПА,

такой обобщенный подход к назначению разных вариантов усиленной АТТ представляется не вполне оправданным. С одной стороны, результаты исследования DAPT свидетельствуют о нецелесообразности проведения ДАТТ с применением АСК и тиаенопиридинов за рамками показаний, связанных с ОКС или ЧКВ, у пациентов с ИБС и мультифокальным атеросклерозом. С другой стороны, результаты исследования COMPASS применимы к широкому кругу пациентов с МФПА, в сочетании ИБС с ЗАНК, которое может сопровождаться или не сопровождаться симптомами со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, а также с ИИ давностью более 1 мес, при наличии которого была отмечена особенно высокая эффективность комбинированной терапии [42]. В отличие от исследования PEGASUS наличие ИМ в анамнезе не было обязательным условием включения пациентов с ИБС в исследование COMPASS. Эффективность и безопасность применения ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов с ИБС оказались сопоставимыми вне зависимости от перенесенного ИМ [40]. В связи с этим следует отметить, что в опубликованных в 2020 г. клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [43] представлены дифференцированные критерии для оценки возможности назначения разных вариантов усиленной АТТ пациентам с хронической формой ИБС. В частности, для решения вопроса о назначении комбинации ривароксабана и АСК рекомендовано ориентироваться на критерии включения в исследование COMPASS. Так или иначе, подтверждение множественного характера поражения коронарного русла и/или наличия ЗПА становится необходимым условием для подтверждения оптимального соотношения пользы и риска при назначении комбинированной АТТ ривароксабаном и АСК у многих пациентов с хронической формой ИБС.

Скрининг ЗПА как инструмент повышения эффективности вторичной профилактики при МФПА

Возможность диагностики ЗАНК на основании клинических данных затруднена тем, что типичная симптоматика встречается не у всех пациентов с этой патологией: наличие перемежающейся хромоты отмечено только в 10–11% случаев, около 50% пациентов описывали другие симптомы поражения нижних конечностей, в остальных случаях течение ЗАНК было бессимптомным [44, 45]. Эффективность клинической диагностики ЗАНК еще в большей степени ограничена при ИБС с проявлениями стенокардии, при сердечной недостаточности и после перенесенного инсульта, когда многие пациенты не могут выполнить физическую нагрузку, провоцирующую появление перемежающейся хромоты.

В этих условиях особенно важное значение приобретает такой простой и эффективный метод диагностики ЗАНК, как измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Действительно, измерение ЛПИ позволило увеличить частоту выявления ЗАНК при ИМ с подъемом сегмента ST с 2 до 18,5%, при ИМ без подъема сегмента ST – с 2,2 до 21,8% [46]. Сопоставимые данные получены О.А. Барбараш и соавт. при ультразвуковом скрининговом исследовании для выявления ЗАНК у пациентов с ИМ [5]. Кроме того что скрининг ЗАНК позволяет выявлять пациентов с ИБС с высоким риском развития ССО и потенциально благоприятным соотношением пользы и риска при назначении усиленной АТТ, манифестирующее или субклиническое ЗАНК при ИБС ассоциируется с большей тяжестью коронарного атеросклероза, включая более частое многососудистое поражение [13–15, 47, 48]. Это позволяет использовать результаты скрининга ЗАНК для обоснования активной тактики неинвазивной или инвазивной визуализации коронарного русла как с целью определения показаний к инвазивной стратегии лечения, так и для дополнительной оценки показаний к интенсивной вторичной профилактике, включая усиленную АТТ.

У пациентов с ишемическим, прежде всего атеротромботическим, инсультом скрининг с использованием ЛПИ также позволяет существенно улучшить диагностику ЗАНК и определить круг пациентов с высоким риском развития ССО, нуждающихся в более активной вторичной профилактике [49–51].

В настоящее время измерение ЛПИ рекомендовано зарубежными и российскими клиническими руководствами в качестве основного неинвазивного диагностического или скринингового теста для выявления признаков ЗАНК, в том числе у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями другой локализации [3, 52].

В отдельных группах пациентов с ИБС может быть полезным также скрининг стенозирующего поражения сонных артерий [19]. С учетом имеющихся данных об увеличении частоты выявления каротидных стенозов $\geq 50\%$ с увеличением распространенности коронарного атеросклероза [53, 54] ультразвуковое исследование сонных артерий, в том числе для уточнения показаний к усиленной АТТ, у пациентов с многососудистой ИБС представляется целесообразным.

Заключение

Многососудистое поражение нередко встречается у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, что обуславливает необходимость более интенсивной вторичной профилактики. Применение усиленной антитромботической терапии, особенно комбинации ацетилсалициловой кислоты и «сосудистой» дозы ривароксабана, у пациентов с мультифокальным поражением артерий характеризуется благоприятным соотношением эффективности и безопасности за счет выраженного абсолютного и относительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Скрининг заболеваний периферических артерий с помощью простых и доступных неинвазивных методов позволяет улучшить стратификацию риска, диагностическую тактику и уточнить показания усиленной антитромботической терапии при хроническом течении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья подготовлена при поддержке компании "БАЙЕР" PP-XAR-RU-0723-1.

Статья поступила 28.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonaca MP. Polyvascular disease and risk: When two is not better than one. *Vascular Medicine*. 2018;23(6):531–3. DOI: 10.1177/1358863X18796936
2. Desormais I, Vlachopoulos C, Aboyans V. Panvascular disease - Epidemiology and prevention. *Cor et Vasa*. 2018;60(1):e3–8. DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.004
3. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
4. Akberov R.F., Sharafiev A.Z., Mikhaylov M.K., Zyatdinov K.Sh., Korobov V.V., Abashev A.R. et al. Progressive multifocal atherosclerosis: etiology, clinical and radiological diagnostics, modern treatment strategies. -Kazan: Idel-Press;2008. - 214 p. [Russian: Акберов Р.Ф., Шарфеев А.З., Михайлов М.К., Зыятдинов К.Ш., Коробов В.В., Абашев А.Р. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. - Казань: Идел-Пресс; 2008. - 214с]. ISBN 978-5-85247-200-7
5. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012;1:12–6. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;1:12-6]
6. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
8. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197

9. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
10. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative Benefits of Clopidogrel and Aspirin in High-Risk Patient Populations: Lessons From the CAPRIE and CURE Studies. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(19):2106–10. DOI: 10.1001/archinte.164.19.2106
11. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard J-M, Agnelli G et al. Impact of Prior Peripheral Arterial Disease and Stroke on Outcomes of Acute Coronary Syndromes and Effect of Evidence-Based Therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(1):1–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.046
12. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou F-S, Cannon CP, Gibson CM et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2009;30(10):1195–202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp099
13. Ferreira-González I, Miralda GP, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P et al. Prognosis and Management of Patients With Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(9):1012–21. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)73267-0
14. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP et al. Polyvascular Disease and Long-Term Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(4):541–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379
15. Attar R, Wester A, Koul S, Eggert S, Andell P. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2019;6(1):e001004. DOI: 10.1136/openhrt-2018-001004
16. Heldner MR, Li L, Lovett NG, Kubiak MM, Lyons S, Rothwell PM et al. Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke*. 2018;49(7):1639–46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020913
17. Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, Rockhold FW, Baumgartner I, Berger JS et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Network Open*. 2018;1(7):e185239. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5239
18. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GMJM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *European Heart Journal*. 2010;31(8):992–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp553
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. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
21. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):32–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
22. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
23. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1982–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025
24. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
26. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Steg PG, Massaro JM et al. Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting Among Patients With Peripheral Arterial Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(9):942–54. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.02.013
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
28. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *European Heart Journal*. 2016;37(14):1133–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv531
29. Fender A, Rauch B, Geisler T, Schrör K. Protease-Activated Receptor PAR-4: An Inducible Switch between Thrombosis and Vascular Inflammation? *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2013–25. DOI: 10.1160/TH17-03-0219
30. Borisoff JL, Joosen IA, Versteylen MO, Spronk HM, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated In Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
31. Gurbel PA, Bliden KP, Navickas I, Cohen E, Tantry US. Post-coronary intervention recurrent ischemia in the presence of adequate platelet inhibition by dual antiplatelet therapy: what are we overlooking? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(11):2300–1. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02749.x
32. Anand SS. Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *JAMA*. 1999;282(21):2058–67. DOI: 10.1001/jama.282.21.2058
33. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4 Suppl S):62S–69S. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02776-6
34. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *European Heart Journal*. 2006;27(5):519–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi485
35. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
36. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
37. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;ehaa575. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
38. 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
39. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Sta-

- ble Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
40. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
41. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
42. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
43. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.А., Карпов Ю.А., Кашталяп В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
44. Hirsch AT. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*. 2001;286(11):1317–24. DOI: 10.1001/jama.286.11.1317
45. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95–105. DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00204-1
46. Jönelid B, Johnston N, Berglund L, Andrén B, Kragsteman B, Christersson C. Ankle brachial index most important to identify polyvascular disease in patients with non-ST elevation or ST-elevation myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;30:55–60. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.12.016
47. Lee J-Y, Lee S-W, Lee WS, Han S, Park YK, Kwon CH et al. Prevalence and Clinical Implications of Newly Revealed, Asymptomatic Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients With Significant Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(12):1303–13. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.08.008
48. Saleh A, Makhamreh H, Qoussoos T, Alawwa I, Alsmady M, Salah ZA et al. Prevalence of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Medicine*. 2018;97(29):e11519. DOI: 10.1097/MD.00000000000011519
49. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S, Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(12):2599–606. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02225.x
50. Serena J, Segura T, Roquer J, García-Gil M, Castillo J. The ARTICO study: identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurology*. 2015;15(1):28. DOI: 10.1186/s12883-015-0278-4
51. Hong JB, Leonards CO, Endres M, Siegerink B, Liman TG. Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(2):317–22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011321
52. Bokeria L.A., Pokrovskiy A.V., Akchurin R.S., Alekhan B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb artery diseases. Moscow. 2019. Av. at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. 2019. [Russian: Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алехан Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва. 2019. Доступно на: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf]
53. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, Masabni K, Morgan JA, Brooks S et al. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(3):710–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.008
54. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N et al. Prevalence and Predictors of Concomitant Carotid and Coronary Artery Atherosclerotic Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):779–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.047

Куропаткина Т.А.¹, Медведева Н.А.², Медведев О.С.^{1,3}

¹ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

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

РОЛЬ СЕЛЕНА В КАРДИОЛОГИИ

Селен является важным микроэлементом, имеющим фундаментальное значение для функционирования организма человека. Входя в состав активного центра ряда антиоксидантных ферментов, селен предотвращает повреждение клеток организма свободными радикалами. Снижение синтеза селенсодержащих ферментов ведет к прогрессированию оксидативного стресса и хронического воспаления, которые считаются возможными причинами возникновения многих сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем обзоре рассматриваются механизмы, с помощью которых адекватная обеспеченность организма селеном может предотвращать повреждения миокарда и сосудов, а также подчеркивается важность мониторинга и коррекции селенового статуса профильных пациентов.

Ключевые слова	Селен; микроэлементы; оксидативный стресс; антиоксиданты; глутатионпероксидаза; сердечно-сосудистые заболевания; селенопротеины
Для цитирования	Kuropatkina T.A., Medvedeva N.A., Medvedev O.S. The role of selenium in cardiology. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(3):96–104. [Russian: Куропаткина Т.А., Медведева Н.А., Медведев О.С. Роль селена в кардиологии. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):96–104]
Автор для переписки	Куропаткина Татьяна Анатольевна. E-mail: 0sylvhide0@gmail.com

Введение

Селен относится к числу незаменимых (эссенциальных) микроэлементов, адекватное поступление которого необходимо для обеспечения здоровья. Впервые это было показано в экспериментах на животных, у которых развивалась миодистрофия, кардиомиопатия и цирроз печени на диете с недостатком селена [1, 2]. В организме селен представлен в составе селенопротеинов, к которым относится ряд таких важных ферментов, как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, йодтирониндейодиназа и т.д. В основном функции селенсодержащих белков сводятся к предотвращению развития окислительного стресса и уменьшению воспалительного процесса, провоцирующих развитие сердечно-сосудистых патологий [3–5].

Основным источником селена для человека является пища растительного и животного происхождения. Продукты питания всех типов демонстрируют географическую картину изменения содержания селена, так как оно зависит от количества растворенного селена в почве и способности растений к его поглощению [6, 7]. По концентрации микроэлемента в сыворотке крови выделяют три группы регионов: с низким (60–80 мкг/л), средним (81–115 мкг/л) и высоким (более 120 мкг/л) содержанием селена [6, 8]. Согласно рекомендациям ФАО/ВОЗ оптимальным является ежедневное употребление не менее 70 мкг селена для взрослых мужчин и 55 мкг для взрослых женщин (минимум 1 мкг/(кг•сут.)) [6, 9], а количество, соответствующее максимальной активности глутатионпероксидазы тромбоцитов или содержанию селена в сы-

воротке крови равным 115–120 мкг/л, составляет 100 мкг/сут. [6, 10].

По данным эпидемиологических исследований, умеренный селенодефицит имеет место на всем протяжении страны от востока до запада: в России более чем у 80% уровень селена в организме ниже оптимального [8, 11, 12]. О выраженном селенодефиците следует говорить при концентрации селена в крови менее 50 мкг/л [6, 8].

Умеренный селенодефицит снижает фертильность как мужчин, так и женщин, вызывает нефропатии и неврологические отклонения. Выраженная недостаточность селена может способствовать прогрессированию СПИДа и гепатита В, появлению злокачественных новообразований и привести к развитию ряда сердечно-сосудистых патологий [3, 7]. В настоящем обзоре будут рассмотрены литературные данные о роли и функциях селенопротеинов в поддержании сердечно-сосудистого здоровья человека, а также важности контроля содержания селена и его коррекции путем использования добавок селена как самостоятельно, так и в комбинациях с другими микронутриентами.

Абсорбция, метаболизм и биодоступность соединений селена

В организм селен поступает с водой (10%) и пищей растительного и животного происхождения (90%) [7]. Наибольшее количество селена содержится в дрожжах, бразильских орехах, морепродуктах, мясе, злаковых и др. продуктах (табл. 1). Однако даже при достаточном поступлении с продуктами питания обеспеченность селеном организма человека зависит

от биодоступности, что определяется природой его химической формы [3, 7, 13].

Основной формой в зерновых культурах и других растениях является селенометионин. В мясе животных наиболее вероятным соединением считается селеноцистеин [12]. Неорганические селениты всасываются путем простой диффузии, а селенаты с импортом с ионом Na^+ или антипортом с ионом OH^- [20]. Органические формы обладают наилучшей биодоступностью, в энтероцит они поступают с импортом с ионом Na^+ , также как и нейтральные аминокислоты. Процесс всасывания селеносодержащих соединений происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и завершается в дистальном отделе тонкого кишечника. Считается, что усвоение ряда соединений селена потенцируется витаминами А, Е и С и тормозится серой, кальцием и ионами Fe^{3+} [3, 7, 20].

После попадания в организм неорганические селенит-ионы быстро и избирательно поглощаются эритроцитами, где восстанавливаются глутатионом и глутатион-редуктазой и транспортируются в плазме в виде гидроселенида, который избирательно связывается с альбумином [3]. Селенат-ионы также быстро восстанавливаются ферментативным путем до селеноводорода, присутствующим при физиологических значениях рН в основном в виде гидроселенид-аниона (рис. 1) [21]. Некоторое количество образующегося селеноводорода быстро связывается с транспортными белками, образуя лабильный («обмениваемый с селенидом») пул селена [3]. Избыточные количества селеноводорода экскретируются с мочой [3] и с потом [22].

Таблица 1. Содержание селена в некоторых пищевых продуктах

Продукт	Содержание селена мкг/г	Источник
Дрожжи (обогащенные)	500–4000	[14, 15]
Бразильский орех	0,2–512	[14, 16]
Говяжьи почки	1,45	[14, 17]
Говядина	0,01–0,73	[14]
Рыба	0,06–0,63	[14]
Свинина	0,27–0,35	[14]
Яйца	0,09–0,25	[14, 18, 19]
Курица	0,15	[14]

Процесс метилирования производных селеноводорода обратим [12]. Важно подчеркнуть, что прием неорганических соединений Se обычно приводит лишь к минимальному увеличению его концентрации в плазме (<20%), так как в печени он включается только в состав селенопротеинов, которые доставляют селен к периферийным тканям [23].

Хорошая усвояемость органических молекул селена позволяет микроэлементу в 35 раз активнее участвовать в процессах обмена веществ в организме [12]. После всасывания они также восстанавливаются до селеноводорода (рис. 1 [3, 24]), который выступает донором селена для построения различных селенопротеинов, причем в первую очередь синтезируются функционально наиболее важные селенопротеины, или же превращается в диметилселенид или метилселеноний/триметилселеноний и выводится из организма [3, 13, 23]. Однако селенометионин является хорошим

Рисунок 1. Общая схема метаболизма селеносодержащих аминокислот. Адаптировано из [3, 24]



источником селена для синтеза специфических селенопротеинов только в том случае, когда организм в достаточном количестве обеспечен метионином. Включение селеноцистеина в тканевые белки вместо цистеина зависит от обеспеченности организма серой, также как и включение селенометионина. Часть селеноцистеина деселенируется с образованием либо селенита [12], либо селеноводорода под действием зависимой от витамина B₆ селеноцистеин-лиазы [25].

Значительное количество метаболитов соединений селена (50–60%) высвобождается с мочой. У женщин экскреция селена через мочевыводящие пути значительно выше, чем у мужчин, что указывает на гендерный диморфизм биосинтеза селенопротеинов [24].

Селен может депонироваться в различных органах и тканях. Наибольшие концентрации наблюдаются в почках, так как это основной орган экскреции селена, чуть меньше содержится в печени и поджелудочной железе, за которыми следуют сердечная и скелетная мускулатура [14].

Влияние селена на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Как уже говорилось, большая часть селена в организме животных и человека содержится в форме соединения селена с белками. Предполагается, что в системах млекопитающих может существовать до 100 селенопротеинов. На сегодняшний день из них функционально описано около 25 [3]. Большинство из идентифицированных селенопротеинов являются ферментами, в которых именно селеноцистеиновый фрагмент отвечает за каталитические свойства [26, 27].

Каждое включение селеноцистеина в структуру белка специфично и направлено на усиление его антиоксидантных возможностей. В отличие от меркаптогруппы в цистеиносодержащих ферментах радикал селенола полностью ионизирован при физиологическом значении pH, благодаря чему селенсодержащие ферменты обладают гораздо более высокой реакционной способностью [28].

Для части идентифицированных селенозависимых белков уже определены некоторые биологические функции. Селенопротеины защищают клетки от действия активных форм кислорода, повреждения ДНК и апоптоза, а также подавляют активацию сигнальных путей, ответственных за воспаление, которые могут служить факторами риска возникновения ряда сердечно-сосудистых заболеваний [5, 29].

Глутатионпероксидазы

Глутатионпероксидазы представляют собой одно из наиболее эффективных семейств ферментов анти-

перикисной защиты, экспрессируемый эндотелиальными клетками сосудов. Главной функцией этой подгруппы ферментов является поддержание стабильной концентрации восстановленного глутатиона [23].

На состояние сердечно-сосудистой системы влияют преимущественно три вида глутатионпероксидаз: классическая, или цитозольная глутатионпероксидаза (сGPx, GPx-1) (является наиболее зависимой от содержания селена в организме), внеклеточная глутатионпероксидаза плазмы (pGPx, GPx-3), фосфолипидная глутатионпероксидаза (PHGPx, GPx-4).

В исследовании Espinola-Klein с соавт. (2007) было установлено, что низкий уровень цитозольной глутатионпероксидазы в эритроцитах значительно повышает риск инфаркта миокарда – до 36,9% [30].

Эксперименты Yoshida с соавт. (1997) показали, что мыши с отсутствием генов, кодирующих глутатионпероксидазы, сильнее реагируют на состояния ишемии/реперфузии, чем не подвергшийся генетическим изменениям контроль, что выражается в развитии большей площади некроза миокарда [31].

Ardanaz с соавт. (2009) выявили, что у мышей с врожденным отсутствием глутатионпероксидазы в сравнении с положительной группой контроля при хроническом действии ангиотензина II, провоцирующего окислительный стресс, наблюдались увеличение массы сердечной мышцы и гипертрофия левого желудочка [32].

Кроме того, селен в составе глутатионпероксидазы может снизить выработку макрофагами воспалительных простагландинов и лейкотриенов за счет нейтрализации пероксидных промежуточных продуктов, тем самым уменьшая процесс воспаления [33].

Селен оказывает антитромботическое действие при взаимодействии тромбоцитов и эндотелиальных клеток путем стимулирования глутатионпероксидазы через механизм, не связанный с биосинтезом метаболитов NO. Показано, что индуцибельная NO-синтаза в иммуностимулированных макрофагах ингибируется аминокислотой-этил-изоселеномочевинной и родственными соединениями, предупреждая появление свободного нитрозильного радикала [34].

Согласно приведенным литературным данным поддержание адекватного уровня глутатионпероксидазы может быть одним из факторов предупреждения атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца.

Тиоредоксинредуктазы

Тиоредоксинредуктазы – это FAD-содержащие гомодимерные ферменты, принадлежащие к семейству пиридиновоксидоредуктаз. Особенностью данной

группы ферментов является наличие С-концевого селеноцистеинового фрагмента, соединенного с соседним цистеином, составляющим активный селеносульфидный сайт. Тиоредоксинредуктаза восстанавливает низкомолекулярные соединения и является ключевым ферментом метаболизма селена [35]. Эффекты, опосредованные работой тиоредоксинредуктазы, направлены на репарацию других ферментов, уменьшая последствия оксидативного стресса, в том числе в миокарде.

Селенопротеины Р, S, К, W, Т

Отдельно выделяют и другие селенопротеины, например, селенопротеин Р (SeP), который считается самым многочисленным селенсодержащим белком и основным переносчиком селена к периферическим тканям. Он представляет собой единственный белок, содержащий больше одного атома селена (по некоторым данным, их число доходит до 10), однако это количество не постоянно, так как SeP выступает донором атомов селена для других селенозависимых ферментов и циркулирует в крови в виде изоформ. SeP синтезируется преимущественно в печени, но существует и в клетках, которые способны к его воспроизведению в других органах [36]. Помимо транспортных обязанностей, он сам обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая повреждения клеток, что подтверждает эксперимент Rock с соавт. (2010), где *in vitro* методом флуоресцентного анализа была показана способность SeP предотвращать появление гидропероксидов липидов мембран, генерируемых липооксигеназой [37].

Совсем недавно были опубликованы результаты большого проспективного исследования, в котором говорится о наличии связи низкой концентрации SeP в крови с риском возникновения и повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования в период с 2002 по 2006 г. была собрана и проанализирована плазма 4366 жителей шведского города Мальме обоих полов, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых патологий. Согласно содержанию SeP в плазме крови, участников разделили на квинтили (Q), группируя по принципу наименее отличающихся значений. Содержание SeP коррелировало с общим количеством селена в организме. Наблюдение длилось в течение последующих 8 лет, итоговые данные разделяли на три основных исхода: первое сердечно-сосудистое событие, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и смерть по разным причинам. Наибольшее количество смертельных случаев как по различным причинам, так и по причине болезней сердца было зафиксировано в группе с наименьшим содержанием SeP – Q1, (0,4–4,3 мг/л), в то время

как среди людей с нормальным и высоким содержанием SeP (Q1: 4,3–5,1, Q2: 5,1–5,9, Q3: 5,9–6,9, Q4: 6,9–20 мг/л) смертность была достоверно ниже. Такое же распределение было отмечено и в случае возникновения первого сердечно-сосудистого события. Кроме того, испытуемые с дефицитом SeP были подвержены значительно большему риску возникновения ишемической болезни сердца и инсульта [38].

Однако не все исследования подтверждают протективное значение SeP в отношении развития патологий сердечно-сосудистой системы. Kikuchi с соавт. (2018) провели работу, в ходе которой анализ первичной культуры клеток гладкой мышцы сегментов легочной артерии, взятой во время операции по трансплантации легких у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), выявил 32-кратное увеличение экспрессии гена, кодирующего молекулу SeP в сравнении с клетками, полученными от здоровых людей. Повышенная экспрессия была обнаружена также в сыворотке крови и ткани легких пациентов. Значение содержания белка носило прогностический характер, так как высокий уровень данного параметра соответствовал более тяжелому течению заболевания. Была установлена положительная корреляция между повышенным уровнем SeP в гладкой мышце легочных сосудов и увеличением давления в правом желудочке сердца у каждого из пациентов с ЛГ [39].

Для исследования механизмов, полученных клинических фактов были проведены эксперименты с использованием 4-недельной гипоксической модели ЛГ Su/H на нокаутных мышцах с врожденным отсутствием гена, кодирующего селенопротеины с множественными остатками селеноцистеина, (Sepp1-/-), и на нормальных особях (Sepp1+/+). В результате было показано, что мыши с Sepp1-/- демонстрируют достоверно меньшее утолщение стенки легочной артерии, гипертрофию правого желудочка (масса правого желудочка/масса левого желудочка + масса перегородки), а также менее интенсивный рост систолического давления в правом желудочке [39].

Авторы считают, что SeP способствует пролиферации и устойчивости клеток к апоптозу вследствие увеличения окислительного стресса, связанного с нарушением метаболизма глутатиона. Проведя сравнение с наиболее используемыми биомаркерами ЛГ (BNP – натрийуретическим пептидом В-типа, hsCRP – высокочувствительным С-реактивным белком, eGFR – рецептора эпидермального фактора роста) исследователи пришли к выводу, что изменение концентрации SeP является наиболее чувствительным маркером ЛГ. Кроме того, он может являться и прогностическим биомаркером, так как изменение его концентрации коррелирует с тяжестью заболевания [40].

Kikuchi с соавт. (2019) утверждают, что главную патологическую роль здесь играет SeP, синтезируемый именно в ткани легочной артерии [40]. Однако не совсем понятно, каким образом в гладкой мышце легочных сосудов может синтезироваться такое количество SeP. Кроме того, заявление о том, что SeP вызывает митохондриальную дисфункцию и усугубляет оксидативный стресс, по нашему мнению, следует интерпретировать с осторожностью, поскольку оно не согласуется с общими представлениями об антиоксидантных свойствах SeP. В определенной степени выводам авторов об основной роли SeP в патогенезе ЛГ противоречат результаты исследований о влиянии SeP на сократительную реакцию изолированных сегментов бронхов кошки, где было показано, что добавление SeP вызывало их расслабление [41]. Несмотря на масштабность работы Kikuchi с соавт., вопрос о влиянии добавки селена больным ЛГ не рассматривался и требует отдельного изучения.

По-видимому, при исследовании роли селена или биомаркера селенового статуса SeP при ЛГ необходимо учитывать патогенез этого заболевания. Если при гипоксической форме ЛГ, о которой говорилось выше, имеются противоречивые данные, то при ЛГ, связанной с развитием воспаления, четко выявлена корреляция между степенью развития ЛГ и уровнем содержания SeP. Так, в исследовании селенового статуса у больных с системным склерозом, ассоциированным с развитием ЛГ, показано уменьшение содержания SeP на 25%, что сопровождается уменьшением активности глутатионпероксидазы [42].

Действие прочих селенопротеинов менее изучено. Считается, что селенопротеин К активно синтезируется именно в сердечной мышце и выполняет антиоксидантные функции преимущественно в клетках миокарда [43]. Дефект селенопротеина S может увеличивать риск возникновения заболеваний сердца, в частности, у женщин. Популяционное исследование FINRISK показало, что вероятность развития ишемической болезни сердца у носительницы минорных аллелей гена SEIS возрастает в два раза, а также существует в 3 раза больший риск возникновения ишемического инсульта [44].

В работе Liu с соавт. (2015) было показано, что добавление селенита натрия к культуре миокардиальных клеток куриного эмбриона коррелирует с содержанием селенопротеина W, который в эксперименте оказал подавляющее влияние на маркеры воспаления – белок p53, NF-κB, и TNF-α [45].

Росса с соавт. (2019) обнаружили, что после ишемии/реперфузии сердца крысы экспрессия SelT в ткани миокарда была значительно увеличена. Введение извлеченного SelT-пептида (PSELT, 5 нмоль/л) инду-

цировало фармакологическую посткондиционирующую кардиопротекцию, о чем свидетельствует значительное восстановление сократимости и уменьшение площади инфаркта, без изменений в сократительной активности сердца. Напротив, контрольный пептид, не имеющий окислительно-восстановительного участка, не обеспечивал кардиопротекции. Иммуноблоттинг показал, что PSELT-зависимая кардиопротекция сопровождается значительным увеличением фосфорилированной протеинкиназы B, ингибированием проапоптотических факторов Вах, каспазы 3, цитохрома C и стимулированием антиапоптотического фактора Bcl-2. Кроме того, PSELT значительно снизил несколько маркеров ишемии/реперфузия-индуцированного окислительного и нитрозативного стресса [4].

Эффекты селена в составе различных структур

Установлено, что дефицит селена может также повысить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и с помощью других механизмов. Низкий селеновый статус, переключая синтез простагландинов с простаглицлина на тромбоксан, нарушая их равновесие, повышает агрегабельность тромбоцитов и приводит к сужению кровеносных сосудов [34]. Понижение концентрации селена в крови может вызывать прогрессирование атеросклероза и увеличение окклюзии артерий при ишемической болезни сердца за счет изменения взаимодействия между макрофагами, нейтрофилами и тромбоцитами. Наконец, селен может защитить сердечно-сосудистую систему от токсичных металлов, вовлеченных в атерогенез, таких как ртуть, кадмий и мышьяк, путем предотвращения окислительных повреждений, вызванных металлами, или путем формирования с ними неактивных хелатов [34].

Nassir с соавт. (1997) установили, что дефицит селена в организме вызывает увеличение концентрации холестерина, аполипопротеина E и липопротеинов низкой плотности в крови. Считается, что этот эффект связан с тем, что селенопротеины увеличивают активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA редуктазы, которая контролирует синтез холестерина в печени [46]. Ежедневный прием биодобавки с селеном пожилыми людьми с низким селеновым статусом на протяжении полугода снижает уровень общего холестерина, а высокие дозы селена (300 мкг/день) значительно увеличивают содержание липопротеинов высокой плотности [47].

В другом исследовании говорится о снижении фиброза миокарда при использовании добавки селена у крыс с диабетической кардиомиопатией

посредством модуляции особого сигнального пути (GPx/ROS/Smad/CTGF) [48].

Обширные эпидемиологические исследования показали, что отсутствие селена в питьевой воде и продуктах питания может привести к развитию эндемической дилатационной кардиомиопатии Кешана, которая впервые наблюдалась в китайской провинции Хэйлунцзян в 1931 году. Заболевание характеризуется увеличением размеров сердца и легких, нарушениями сердечного ритма, фокальными некрозами, развитием сердечной недостаточности и высокой летальностью [49]. Применение экзогенной добавки селена позволило ликвидировать болезнь в данной местности и снизить клинические проявления кардиомиопатии у пациентов. На территории России заболевание встречается в Забайкальском крае, Бурятии, Якутии и Амурской области. Клинические формы коррелируют с содержанием селена в плазме крови (исследована плазма детей) и подразделяются на острую ($11,35 \pm 0,28$ мкг/л), хроническую ($32,4 \pm 0,28$ мкг/л) и латентную ($51,2 \pm 0,86$ мкг/л) [49].

Одним из условий, ведущих к развитию кардиомиопатии Кешана, является инфицирование энтеровирусом типа Coxsackievirus B3 [50]. Вирус реплицируется в желудке, а затем попадает в сердце, где запускает аутоиммунный процесс. Детальный анализ патогенеза заболевания с использованием экспериментальных моделей на мышцах с нормальным и сниженным содержанием селена в рационе, а также нокаутных мышей без фермента глутатионпероксидазы, показал, что вирус Coxsackievirus B3 (CVB3/0), в норме не вызывающий развитие миокардита у животных с нормальным содержанием селена, у животных с селенодефицитом вызывает миокардит. В сердце последних обнаружилось в 10–100 раз больше вирусных частиц по сравнению с контрольными животными, а сравнение генома вирусных частиц позволило выявить генетическую мутацию у более вирулентного штамма при селенодефиците [50].

В продолжение темы участия селена в эволюции вирусного генома Zhang с соавт. (2020) выдвинули гипотезу о том, что низкий селеновый статус может отягчать течение COVID-19. Было установлено, что жители районов с низким содержанием селена с меньшей вероятностью излечиваются от вируса: в ранее упомянутой провинции Хэйлунцзян смертность была почти в пять раз выше, чем в среднем по всем другим провинциям за пределами эпицентра распространения вируса – Хубэя [51]. Данный факт интересен в связи с тем, что согласно последним данным COVID-19 поражает сосудистый эндотелий, вызывая диффузные воспаления, эндотелиальную дисфункцию, связанную



КРЕСТОР — первый и единственный статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³

КРЕСТОР®
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЦИНСКОМУ
Регистрационный номер: ФП N01564401,
ПТ-200226. Торговое название: КРЕСТОР®.
Международное непатентованное название: розувастатин.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Показания к применению. 1. Первичная гиперлипидемия (гиперхолестеринемия) или смешанная гиперлипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферезу) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной гипертензии) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыеротке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миопатических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыеротке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, лечебный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатическая наследственность мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной травмы; чрезмерное употребление алкоголя; состояние, которое может привести к повышению плазменной концентрации розувастатина, однократный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, лечебный или семейный анамнез мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной травмы; одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; спазм; артериальная гипотензия; обильные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность, слабой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; спазм; артериальная гипотензия; обильные хирургические вмешательства, травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы. Побочные действия. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата КРЕСТОР®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов кожи, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся незначительным эффектам (<1/100, <1/10) относятся: сыпчатый диатез 2-го типа, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получавших КРЕСТОР®, может выявляться протромбинемия. В большинстве случаев протромбинемия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не оказывает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания печени. * — Полную редакцию раздела «Побочные действия» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж, БЦ «Око». СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99. Дата утверждения — 06.02.2018.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР®
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.
* По данным исследований статин по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин — JUPITER [1], правастатин — WOSCOPS [2], аторвастатин — ASCOT-LLA [3]).
1. Ridker P et al. N Engl J Med 2008;359:2195-2207. 2. Simes J et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж, БЦ «Око». СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99, www.astrazeneca.ru

ORE-RU-8219, дата согласования: 02-09-2020, дата истечения: 01-09-2022. Реклама.

AstraZeneca

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения¹

с апоптозом, что приводит к нарушению микроциркуляции и ишемии различных органов. Высокая обеспеченность организма селеном может препятствовать репликации и увеличению патогенности вируса, что опосредуется в основном за счет сохранения функций тиоредоксинредуктаз и глутатионпероксидаз [52].

Существует предположение, что синдром внезапной детской смерти связан с недостаточностью селена. Согласно некоторым исследованиям у таких детей снижается функция щитовидной железы, наблюдаются изменения в структуре митохондрий в клетках сердечной мышцы, что влечет за собой снижение синтеза убихинона – важнейшего компонента дыхательной цепи, вызывая дегенеративные заболевания сердца и кардиомиопатию. По-видимому, селен, защищая клетки от оксидативных повреждений, поддерживает способность митохондрий кардиомиоцитов синтезировать убихинон [53]. Кроме того, экспериментально установлено, что у крыс с индуцированным диетой селенодефицитом наблюдалось также снижение уровня убихинона в сердце и печени в сравнении с контролем, что подтверждает эту связь [54].

Исследование Moghaddam с соавт. (2017) проводилось на модели цыплят-бройлеров, легкие и сердца которых не способны удовлетворить кислородный запрос быстро растущей мускулатуры тела, что способствует развитию ЛГ. В ходе эксперимента оценивали влияние органического селена и наноселена, добавленных в кормовые смеси в дозе 0,3 мг/кг, в сравнении с контрольной группой, употреблявшей смесь стандартного состава. Через 5 недель наблюдения было показано, что добавка наноселена достоверно уменьшает гипертрофию правого желудочка сердца (ПЖ/масса сердца), ослабляя симптомы ЛГ. Считают, что лежащие в основе этого механизмы, включают снижение перекисного окисления липидов в печени, иммуномодуляцию и улучшение морфологии кишечных ворсинок [55].

Большой интерес представляет масштабное двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование, проводимое в Швеции среди граждан в возрасте от 70 до 88 лет (443 участника). Наблюдаемые не были рандомизированы по признаку наличия вредных привычек или хронических заболеваний. Спустя пять лет после начала эксперимента было показано, что ежедневный пероральный прием комбинации селена и CoQ10 в дозах 200 мкг и 200 мг соответственно более чем в два раза снижает смертность от различных сердечно-сосудистых событий у пожилых людей (5,9% в группе Se+CoQ10 по сравнению с 12,6% в группе плацебо, $p=0,015$). Было также замечено, что через 48 месяцев после начала исследования уровень марке-

ра NT-proBNP в группе, принимающей добавки, был значительно ниже, чем в группе плацебо (214 нг/л против 302 нг/л, $p=0,014$), что указывает на меньшие риски развития сердечной недостаточности. Изучение результатов эхокардиографии сердца выявило значительное улучшение сердечных функций у людей, принимавших комбинацию веществ, при сравнении с результатами, полученными от группы плацебо [56].

Анализ основных маркеров фиброза [катепсина С, эндостатина, галектина-3, фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15), матричных металлопротеиназ 1 и 9 (MMP-1 и MMP-9 и др.)] выявил подавляющее влияние Se и CoQ10 на все исследуемые маркеры, кроме эндостатина, что может служить вероятным объяснением снижения смертности вследствие сердечно-сосудистых событий [57].

В результате наблюдения в течение последующих четырех лет было отмечено высокое качество жизни группы пациентов, продолжающих принимать комбинацию Se и CoQ10. [58]. Более того, через десять лет смертность от кардиологических патологий в группе, ранее принимавшей Se и CoQ10, была на 50% ниже, несмотря на отсутствие нутрицевтиков в рационе [57].

В рамках этой работы было проведено дополнительное изучение эффектов комбинации Se и CoQ10 у пожилых людей с низким селеновым статусом в течение 36 месяцев. В нем была оценена концентрация двух маркеров – PAI1 (ингибитор активации плазминогена 1) и VWF (фактор Виллебранда) и проведено их сравнение между основной группой и группой плацебо. Значительно более низкий уровень обоих маркеров был продемонстрирован в группе, принимавшей добавки. По мнению авторов, полученные результаты указывают на снижение воспаления и восстановление функции эндотелия сосудов, что может быть еще одним механизмом, объясняющим клинические результаты основного исследования [59].

Заклучение

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании роли селена и селено-содержащих ферментов для здоровья человека. Основываясь на результатах различных фундаментальных и клинических исследований, можно сказать, что поддержание адекватного уровня селена и работы селено-содержащих ферментов может снизить частоту возникновения и тяжесть течения таких заболеваний сердца и сосудов, как атеросклероз, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, а также уменьшить ишемические и свободно-радикальные повреждения сердца, в связи с чем представляется важным учитывать со-

держание селена в организме у профильных пациентов. Контроль и оптимизация селенового статуса, в особенности у населения селендефицитных районов, посредством добавления в рацион продуктов питания, обогащенных селеном и/или биологических добавок селена, является одним из направлений в снижении ри-

сков возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor3 against dietary necrotic liver degeneration. Journal of the American Chemical Society. 1957;79(12):3292–3. DOI: 10.1021/ja01569a087
- Schwarz K. Essentiality and Metabolic Functions of Selenium. Medical Clinics of North America. 1976;60(4):745–58. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31858-2
- Yang R, Liu Y, Zhou Z. Selenium and Selenoproteins, from Structure, Function to Food Resource and Nutrition. Food Science and Technology Research. 2017;23(3):363–73. DOI: 10.3136/fstr.23.363
- Rocca C, Pasqua T, Boukharz L, Anouar Y, Angelone T. Progress in the emerging role of selenoproteins in cardiovascular disease: focus on endoplasmic reticulum-resident selenoproteins. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019;76(20):3969–85. DOI: 10.1007/s00018-019-03195-1
- Lakshmi SVV, Padmaja G, Kuppusamy P, Kutala VK. Oxidative stress in cardiovascular disease. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics. 2009;46(6):421–40. PMID: 20361706
- Golubkina N.A., Papazyan T.T. Selenium in the diet: plants, animals, humans. -M.: Print city;2006. - 254 p. [Russian: Голубкина Н.А., Папазян Т.Т. Селен в питании: растения, животные, человек. – Москва: Печатный город; 2006. - 254с.]. ISBN 978-5-98467-002-9
- Stepanov Yu.M., Belitskiy V.V., Kosinskaya S.V. Selenium as a trace element: characteristics and importance for a human. Modern gastroenterology. 2012;3(65):91–6. [Russian: Степанов Ю.М., Белицкий В.В., Косинская С.В. Селен как микроэлемент: характеристика и значение для человека. Современная гастроэнтерология. 2012;3(65):91–6]
- Senkevich O.A., Golubkina N.A., Kovalskij Yu.G., Sirotina Z.V., Iskrenok G.V., Beldy D.S. Selenium provision of inhabitants of the Khabarovsk region. Far Eastern medical journal. 2009; 1:82–4. [Russian: Сенькевич О.А., Голубкина Н.А., Ковальский Ю.Г., Сиротина З.В., Искренко Г.В., Бельды Д.С. Обеспеченность селеном жителей Хабаровского края. Дальневосточный медицинский журнал. 2009; 1:82–4]
- World Health Organisation. Hygienic criteria for the state of the environment. 58. Selenium. -Geneva: WHO;1989. –270 p. [Russian: Всемирная Организация Здравоохранения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 58. Селен. –Женева: ВОЗ; 1989. - 270с]
- Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. The American Journal of Clinical Nutrition. 1991;53(1):120–S. DOI: 10.1093/ajcn/53.1.120
- Golubkina N.A., Sindireva A.V., Zaitsev V.F. Interregional variability of the human selenium status. South of Russia: ecology, development. 2017;12(1):107–27. [Russian: Голубкина Н.А., Синдирева А.В., Зайцев В.Ф. Внутрорегиональная вариабельность селенового статуса населения. Юг России: экология, развитие. 2017;12(1):107–27]. DOI: 10.18470/1992-1098-2017-1-107-127
- Tretiak L.N., Gerasimov E.M. Specificity of selenium influence on human and animal's organism (with regard to the problem of creation of seleniumcontaining food stuff). Bulletin Orenburg State University. 2007;12(79):136–45. [Russian: Третьяк Л.Н., Герасимов Е.М. Специфика влияния селена на организм человека и животных (применительно к проблеме создания селеносодержащих продуктов питания). Вестник Оренбургского Государственного Университета. 2007;12(79):136–45]
- Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. The American Journal of Clinical Nutrition. 2010;91(5):1484S–1491S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674J
- Kieliszek M. Selenium–Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. Molecules. 2019;24(7):1298. DOI: 10.3390/molecules24071298
- Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. Science of The Total Environment. 2008; 400 (1–3):115–41. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.06.024
- Silva Junior EC, Wadt LHO, Silva KE, Lima RMB, Batista KD, Guedes MC et al. Natural variation of selenium in Brazil nuts and soils from the Amazon region. Chemosphere. 2017; 188:650–8. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.158
- Reilly C. Selenium: A new entrant into the functional food arena. Trends in Food Science & Technology. 1998;9(3):114–8. DOI: 10.1016/S0924-2244(98)00027-2
- Pilarczyk B, Tomza-Marciniak A, Pilarczyk R, Kuba J, Hendzel D, Udała J et al. Eggs as a source of selenium in the human diet. Journal of Food Composition and Analysis. 2019;78: 19–23. DOI: 10.1016/j.jfca.2019.01.014
- Senkevich O.A., Kovalsky Yu.G., Golubkina N.A. Monitoring of selenium content in some food of residents of the Khabarovsk. Problems of Nutrition. 2018;87(6):89–94. [Russian: Сенькевич О.А., Ковальский Ю.Г., Голубкина Н.А. Мониторинг содержания селена в некоторых пищевых продуктах Хабаровска. Вопросы питания. 2018;87(6):89–94]. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10070
- Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. Molecules. 2013;18(3):3292–311. DOI: 10.3390/molecules18033292
- Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing supplements used for optimizing human selenium status. Fine Chemical Technologies. 2019;14(1):5–24. [Russian: Полуобояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швецов В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. Тонкие химические технологии. 2019;14(1):5–24]. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24
- Sunde RA. Molecular Biology of Selenoproteins. Annual Review of Nutrition. 1990;10(1):451–74. DOI: 10.1146/annurev.nu.10.070190.002315
- Combs GF. Biomarkers of Selenium Status. Nutrients. 2015;7(4):2209–36. DOI: 10.3390/nu7042209
- Stoedter M, Renko K, Hög A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. Biochemical Journal. 2010;429(1):43–51. DOI: 10.1042/BJ20091868
- Seale LA. Selenocysteine β -Lyase: Biochemistry, Regulation and Physiological Role of the Selenocysteine Decomposition Enzyme. Antioxidants. 2019;8(9):357. DOI: 10.3390/antiox8090357
- Hondal RJ, Marino SM, Gladyshev VN. Selenocysteine in Thiol/Di-sulfide-Like Exchange Reactions. Antioxidants & Redox Signaling. 2013;18(13):1675–89. DOI: 10.1089/ars.2012.5013
- Fu X, Söll D, Sevostyanova A. Challenges of site-specific selenocysteine incorporation into proteins by Escherichia coli. RNA Biology. 2018;15(4–5):461–70. DOI: 10.1080/15476286.2018.1440876

28. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2008;13(2):102–8. DOI: 10.1007/s12199-007-0019-4
29. Zhang Y, Roh YJ, Han S-J, Park I, Lee HM, Ok YS et al. Role of Selenoproteins in Redox Regulation of Signaling and the Antioxidant System: A Review. *Antioxidants*. 2020;9(5):383. DOI: 10.3390/antiox9050383
30. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Schnabel R, Genth-Zotz S, Torzewski M et al. Glutathione Peroxidase-1 Activity, Atherosclerotic Burden, and Cardiovascular Prognosis. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(6):808–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.041
31. Yoshida T, Maulik N, Engelman RM, Ho YS, Magnenat JL, Roussou JA et al. Glutathione peroxidase knockout mice are susceptible to myocardial ischemia reperfusion injury. *Circulation*. 1997;96(9 Suppl):II-216–20. PMID: 9386101
32. Ardanaz N, Yang X-P, Cifuentes ME, Haurani MJ, Jackson KW, Liao T-D et al. Lack of Glutathione Peroxidase 1 Accelerates Cardiac-Specific Hypertrophy and Dysfunction in Angiotensin II Hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):116–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135715
33. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012;16(7):705–43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
34. Bansal MP, Kaur P. Selenium, a versatile trace element: current research implications. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2005;43(12):1119–29. PMID: 16359122
35. Brown K, Arthur J. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutrition*. 2001;4(2b):S93–9. DOI: 10.1079/PHN2001143
36. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P—Expression, functions, and roles in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2009;1790(11):1441–7. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.03.026
37. Rock C, Moos PJ. Selenoprotein P protects cells from lipid hydroperoxides generated by 15-LOX-1. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2010;83(4–6):203–10. DOI: 10.1016/j.plefa.2010.08.006
38. Schomburg L, Orho-Melander M, Struck J, Bergmann A, Melander O. Selenoprotein-P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death. *Nutrients*. 2019;11(8):1852. DOI: 10.3390/nu11081852
39. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun Md, Siddique MAH et al. Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: Possible Novel Therapeutic Target. *Circulation*. 2018;138(6):600–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113
40. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of SeP (Selenoprotein P) in Patients with Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(12):2553–62. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313267
41. Ogawa SK, Shin M-C, Hirashima M, Akaike N, Ito Y. Effects of selenoprotein P on the contraction and relaxation of the airway smooth muscle. *General physiology and biophysics*. 2013;32(1):47–54. DOI: 10.4149/gpb_2013012
42. Sun Q, Hackler J, Hilger J, Gluschke H, Muric A, Simmons S et al. Selenium and Copper as Biomarkers for Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Nutrients*. 2020;12(6):1894. DOI: 10.3390/nu12061894
43. Lu C, Qiu F, Zhou H, Peng Y, Hao W, Xu J et al. Identification and characterization of selenoprotein K: An antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Letters*. 2006;580(22):S189–97. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.08.065
44. Alanne M, Kristiansson K, Auro K, Silander K, Kuulasmaa K, Peltonen L et al. Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts. *Human Genetics*. 2007;122(3–4):355–65. DOI: 10.1007/s00439-007-0402-7
45. Liu W, Yao H, Zhao W, Shi Y, Zhang Z, Xu S. Selenoprotein W was Correlated with the Protective Effect of Selenium on Chicken Myocardial Cells from Oxidative Damage. *Biological Trace Element Research*. 2016;171(2):419–26. DOI: 10.1007/s12011-015-0529-7
46. Nassir F, Moundras C, Bayle D, Sérougne C, Gueux E, Rock E et al. Effect of selenium deficiency on hepatic lipid and lipoprotein metabolism in the rat. *British Journal of Nutrition*. 1997;78(3):493–500. DOI: 10.1079/BJN19970166
47. Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E. Selenium status and cardiometabolic health: State of the evidence. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(10):754–60. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.10.001
48. Zhongwei L, Haitao Z, Kunlun C, Xiaolin N, Guang Y, Zhe M et al. ASSA13-03-38 Selenium Ameliorate Myocardial Fibrosis in Diabetic Rats Through Inhibiting GPx- ROS-Smad- CTGF Signaling Pathway. *Heart*. 2013;99(Suppl 1): A25.4-A26. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303992.078
49. Reshetnik L.A., Parfenova E.O., Golubkina N.A. Selenium status of people of several cities in Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 1999;17(2):36–9. [Russian: Решетник Л.А., Парфенова Е.О., Голубкина Н.А. Обеспеченность селеном жителей некоторых городов Иркутской области. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)*. 1999;17(2):36–9]
50. Beck MA. Antioxidants and Viral Infections: Host Immune Response and Viral Pathogenicity. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(sup5):384S–388S. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719172
51. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020;111(6):1297–9. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095
52. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
53. Reid GM. Sudden infant death syndrome: Selenium administered above dietary needs stabilizes the electrocardiograms of subjects deprived of exercise stimuli to the brain. *Medical Hypotheses*. 2007;68(6):1265–7. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.10.028
54. Vadhanavikit S, Ganther HE. Decreased Ubiquinone Levels in Tissues of Rats Deficient in Selenium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;190(3):921–6. DOI: 10.1006/bbrc.1993.1137
55. Zamani Moghaddam AK, Mehraei Hamzekolaei MH, Khajali F, Hassanpour H. Role of Selenium from Different Sources in Prevention of Pulmonary Arterial Hypertension Syndrome in Broiler Chickens. *Biological Trace Element Research*. 2017;180(1):164–70. DOI: 10.1007/s12011-017-0993-3
56. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Svensson E, Johansson P, Larsson A. Less fibrosis in elderly subjects supplemented with selenium and coenzyme Q10—A mechanism behind reduced cardiovascular mortality. *BioFactors*. 2018;44(2):137–47. DOI: 10.1002/biof.1404
57. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q10 combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens: Less Increase of Copeptin and MR-proADM. *BioFactors*. 2015;41(6):443–52. DOI: 10.1002/biof.1245
58. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLOS ONE*. 2018;13(4):e0193120. DOI: 10.1371/journal.pone.0193120
59. Alehagen U, Alexander J, Aaseth J, Larsson A, Lindahl TL. Significant decrease of von Willebrand factor and plasminogen activator inhibitor-1 by providing supplementation with selenium and coenzyme Q10 to an elderly population with a low selenium status. *European Journal of Nutrition*. 2020;59(8):3581–90. DOI: 10.1007/s00394-020-02193-5

Медведева Е.А., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Федоренко А.А., Карлина В.А., Зайцев В.В., Ендубаева Г.В., Панарина С.А., Ерастов А.М.

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

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СРАВНЕНИИ С ПРАКТИКОЙ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ И В США

Врачебное сообщество, исследователи и организаторы здравоохранения постоянно сталкиваются с проблемой сравнения и сопоставления ключевых показателей, отражающих эффективность оказания кардиологической помощи, прежде всего для динамической оценки и внедрения лучших мировых практик по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Анализ оказания помощи пациентам с ССЗ представляет собой сложный многокомпонентный процесс, структура и ключевые инструменты которого отличаются в разных странах мира. Использование различных источников данных, методологических и аналитических подходов создает целый ряд ограничений и барьеров для оценки. С целью актуализации представлений о современной системе координат и инструментах оценки кардиологической помощи авторами представлены практики анализа основных показателей в России, странах Европы и США. Рассмотрены источники статистических данных, принципы оценки факторов риска, заболеваемости и смертности от ССЗ, особенности мониторинга доступности и качества кардиологической помощи.

Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; статистические данные; факторы риска; смертность; заболеваемость; доступность кардиологической помощи
Для цитирования	Medvedeva E.A., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Solovieva A.E., Fedorenko A.A. et al. Analysis of healthcare for patients with cardiovascular diseases in Russian Federation in comparison with the practice of Europe and USA. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(3):105–114. [Russian: Медведева Е.А., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Федоренко А.А. и др. Анализ оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации в сравнении с практикой в странах Европы и в США. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):105–114]
Автор для переписки	Медведева Елена Александровна. E-mail: elena5583@mail.ru

Введение

Оценка организации оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) представляет собой сложную многокомпонентную систему, структура и ключевые инструменты которой отличаются в разных странах мира. Сбор статистических данных имеет ключевое значение, так как позволяет создать стандартизированный информационный ресурс для последующего анализа оказания кардиологической помощи различными специалистами: организаторами здравоохранения, профильными врачебными сообществами, исследователями, экспертами в экономической, социальной сферах и другими заинтересованными сторонами. Результаты комплексного анализа являются определяющим вектором при разработке целевых мероприятий, направленных на уменьшение бремени ССЗ как на уровне отдельных регионов, так и различных стран. Глобализация информационной среды в сфере клинических и научных исследований является стимулом для унификации используемых статистических и аналитических инструментов при оценке качества оказания медицинской помощи.

Тем не менее существует целый ряд барьеров, затрудняющих применение лучших мировых практик в разных странах, среди них – применение традиционных национальных систем сбора и анализа статистических данных, различные методология и критерии оценки ключевых показателей до-

ступности медицинской помощи и многое другое. Несмотря на существующие проблемы интеграции, активно развивающиеся информационные технологии являются актуальным драйвером: создание крупных статистических баз данных и специализированных аналитических площадок способствует преодолению существующих барьеров, приводит, с одной стороны, к глобализации и транслированию мировых практик, с другой стороны – является фундаментом для разработки обоснованных и персонализированных стратегий поддержки принятия решений в здравоохранении.

Количество смертельных исходов от ССЗ в мире в 2016 году составило 17,9 млн. человек, или каждый третий случай из 10. При этом причиной смерти 8,8 млн. человек стала ишемическая болезнь сердца (ИБС), а 6,2 млн. – инсульт. По прогнозам экспертов, бремя ССЗ для мира в целом и дальше будет расти, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2030 году от ССЗ умрет около 23,6 млн. человек [1, 2]. В РФ в нормативных документах чаще используется термин болезни системы кровообращения (БСК), при этом структура БСК аналогична ССЗ по международной классификации болезней и по определению ВОЗ, поэтому термины будут использоваться как синонимы.

Врачебное сообщество, исследователи, организаторы здравоохранения постоянно сталкиваются с проблемой сравнения и сопоставления ключевых показателей, отра-

жающих эффективность оказания кардиологической помощи, прежде всего для динамической оценки и внедрения лучших мировых практик по снижению смертности от ССЗ. Использование различных источников данных, методологических и аналитических подходов создает целый ряд ограничений и барьеров для оценки.

С целью актуализации представлений о современной системе координат и инструментах оценки кардиологической помощи авторами представлены практики анализа основных показателей в России, странах Европы и США. Для интегральной оценки проанализированы источники статистических данных, принципы оценки факторов риска, заболеваемости и смертности от ССЗ, особенности мониторинга доступности и качества кардиологической помощи.

Источники статистических данных

Во всех субъектах РФ территориальными органами Федеральной службы государственной статистики осуществляется сбор и обработка первичных статистических данных о структуре смертности населения на 100 тыс. человек в соответствии с официальной статистической методологией и на основе форм федерального статистического наблюдения [3, 4]. Суммированные статистические данные о структуре смертности публикуются Федеральной службой государственной статистики (Росстат) ежегодно, при этом оперативные данные по мере их поступления в системе обновляются и доступны для анализа. Также важными источниками статистических данных по отдельным группам ССЗ являются мониторинг снижения смертности от ИБС и мониторинг снижения смертности от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) Минздрава России. Установленные формы статистической отчетности заполняются назначенными ответственными специалистами в субъектах РФ на основании данных, полученных из Территориального органа Федеральной службы государственной статистики и сведений отчета субъектов РФ, большинство показателей вносятся в систему ежемесячно.

Каждая национальная статистическая служба имеет ограничения, касающиеся методологии сбора и анализа информации. В частности, в РФ заполняется большое число статистических форм, что может приводить к несогласованности данных. Так, сопоставление формы 30 «Сведения о медицинской организации» и мониторинга по снижению смертности от ИБС Минздрава России демонстрирует расхождение данных по ряду регионов относительно обеспеченности врачами-кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами, что может быть обусловлено различной периодичностью их заполнения (1 раз в год и ежемесячно соответственно), внесением информации разными исполнителями и др. Существуют и проблемы, связанные с особенностями работы системы здравоохранения, организации службы статистики в отдельных регионах [5]. Профессиональные кардиологические сообщества стран Европы

Таблица 1. Ограничения по методике сбора и анализу статистической информации на уровне страны

Корректировки, применяемые для учета недостающих данных
Различия в практике отчетности, приводящие к различной точности национальных оценок данных
Искажение классификации из-за неправильного кодирования диагностических групп и причин смерти
Скрытое неравенство в бремени ССЗ в различных субъектах страны
Скрытое неравенство между отдельными регионами по доступности здравоохранения

и США также отмечают проблемы по методологии сбора и анализа информации, которые становятся наиболее очевидными при сопоставлении данных в глобальном масштабе [6, 7]. В таблице 1 сформулированы наиболее частые и универсальные ограничения национальных статистических служб при сборе и анализе информации.

Еще большие трудности возникают при сравнительном анализе данных между различными странами. Решением этой проблемы занимаются международные сообщества и организации, отдельные примеры будут рассмотрены в разделе оценки распространенности факторов риска ССЗ.

В европейских странах, кроме национальных статистических бюро, ключевым источником статистических данных является Евростат (Eurostat), основная задача которого заключается в обеспечении Европейского Союза статистическими данными, позволяющими проводить сопоставления между странами и регионами и содействовать гармонизации статистических методов между государствами-членами Евросоюза и кандидатами на вступление, а также странами Европейской ассоциации свободной торговли [8]. Также под эгидой Европейского общества кардиологов (ЕОК) создано хранилище статистических данных по ССЗ (Атлас), собранных такими группами, как ВОЗ, Институт показателей и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) и Всемирный банк (World Bank, WB). Атлас ЕОК также включает актуальные данные об инфраструктуре и оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ, полученные в результате ежегодного опроса национальных сообществ стран-членов ЕОК [6].

В США статистические материалы формируются совместно Американской ассоциацией кардиологов, Национальным центром контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Национальным институтом здоровья (the National Institutes of Health, NIH), статистическим комитетом «Heart Disease and Stroke Statistical Update» и другими правительственными организациями [9].

Иллюстративным примером особенностей сбора и анализа информации в различных странах может послужить оценка таких показателей, как распространенность и заболеваемость ССЗ. В РФ оценка первичной, го-

спитальной заболеваемости и распространенности ССЗ осуществляется на основании годовых форм федерального статистического наблюдения (№12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», и №14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях») [10]. Показатели заболеваемости и распространенности ССЗ в США оцениваются на основании крупных клинико-эпидемиологических исследований, которые выполняются на репрезентативной популяционной выборке. Полученные данные направляются в Национальный статистический центр изучения здоровья населения, интерполируются на все население США и используются для прогнозирования расходов здравоохранения [11]. В результате представления разных массивов данных анализируются отличающиеся по структуре показатели: в РФ – по обращаемости, в США – по результатам обследования популяции. Необходимо подчеркнуть, что на оценку распространенности патологии могут существенно влиять используемые критерии диагностики, методика сбора информации. Например, критерии диагностики артериальной гипертензии (АГ) отличаются в странах Европы и в США [12, 13].

Принципы и методики оценки распространенности факторов риска ССЗ

Методологические подходы в разных странах мира для оценки распространенности факторов риска различаются. Остановимся на ключевых позициях.

При проведении исследований используются различные методы сбора и интерпретации данных, например, оценка распространенности ожирения в крупном наблюдательном исследовании ЭССЕ–РФ 2012–2013 гг. (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) проводилась на основе анализа антропометрических данных (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ), ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м²) [14]. При этом в США, кроме эпидемиологических исследований, проводимых с определенной периодичностью для оценки динамики, применяются регулярные опросы населения, в качестве критериев используются данные по массе тела, предоставленные респондентами [15].

Географический охват

Различный географический охват населения внутри одной страны. В исследовании ЭССЕ–РФ изучались представительные выборки взрослого населения из 11 регионов РФ (n=18305): Волгоград, Вологда, Воронеж, Иваново, Кемерово, Оренбург, Самара, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург и Республика Северная Осетия-Алания. При этом необходимо отметить выявленные различия между региона-

ми по распространенности ключевых факторов риска (например, курения среди женщин) [14]. Безусловно, особенность России, связанная с протяженностью территории, большим числом субъектов, отличающихся по социально-экономическому развитию, плотности населения и т.д., затрудняет проведение эпидемиологических исследований с практически полным географическим охватом, что имеет место в практике стран Европы.

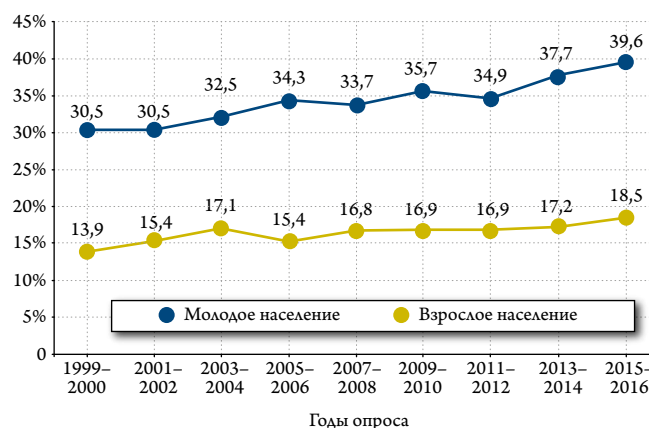
Различные возрастные группы обследуемых когорт, стандартизация по возрасту

В США анализ распространенности ключевых факторов риска ССЗ проводится в каждом штате с коррекцией на возраст. Мониторинг наиболее распространенных факторов риска реализуется с обязательной оценкой возрастных особенностей, например, как уже отмечалось, по оценке ожирения в США проводятся регулярные опросы для анализа динамики и трендов в различных популяциях (рис. 1) [15].

В РФ оценка динамики распространенности факторов риска ССЗ не реализуется из-за отсутствия системы регулярного эпидемиологического мониторинга на федеральном уровне, также рутинно не проводится стандартизация показателей распространенности по возрасту.

Публикующиеся статистические данные по странам, являющимся членами ЕОК, традиционно содержат большой объем информации по факторам риска ССЗ. В частности, в Атласе ЕОК [6] приводится возраст-стандартизованная распространенность, учитывается пол, кроме того, при сравнении между странами используется и уровень национального дохода. Тем не менее данные носят описательный характер, без оценки статистической значимости различий, которая применяется в стратифицированных анализах.

Рисунок 1. Тенденции распространенности ожирения среди взрослого населения США ≥ 20 лет (с поправкой на возраст) и молодого населения США в возрасте от 2 до 19 лет, с 1999–2000 гг. по 2015–2016 гг.



Все оценки для взрослых корректируются по возрасту с использованием групп от 20 до 39 лет, от 40 до 59 лет и ≥ 60 лет (адаптировано по данным [15]).

Различная периодичность проводимых исследований

При оценке данных ВОЗ по распространенности факторов риска ССЗ обращает на себя внимание ссылка о доступности сведений за определенный временной период по разным странам, что обусловлено различной периодичностью и сроками проведения опросов или других исследований. При сопоставлении таких данных между странами может применяться моделирование, исключение из оценки или использование доступных данных, что ограничивает точность анализа.

Для устранения этих ограничений проводятся глобальные инициативные исследования по изучению распространенности отдельных факторов риска ССЗ в различных странах мира, в которых применяется единая методология. Такие исследования позволяют формировать сопоставимые массивы данных и проводить достаточно точную сравнительную оценку. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (The Global Adult Tobacco Survey, GATS) является одним из компонентов Глобальной системы эпиднадзора за потреблением табака. Однако есть страны, которые не участвуют в проектах GATS или TQS (Tobacco questions for surveys), для них данные корректируются с применением регрессионной модели, что в некоторой степени обеспечивает межстрановую сопоставимость. Уполномоченный представитель министерства здравоохранения соответствующей страны подтверждает правильность и заверяет своей подписью все данные, полученные и рассчитанные для корректировки/стандартизации. Для того, чтобы иметь возможность проводить сравнения между странами, силами ВОЗ разработана методика регрессионного анализа. Если данные по какой-либо стране частично отсутствуют или являются неполными, регрессионный анализ с использованием имеющихся данных по региону, в котором находится страна, позволяет получить оценочные данные в отношении этой страны [16].

В 2009 и 2016 гг. опрос GATS был проведен при координации Министерства здравоохранения РФ Информационно-издательским центром «Статистика России» Федеральной службы государственной статистики (Росстат) и Научно-исследовательским институтом пульмонологии, техническая поддержка осуществлялась CDC, ВОЗ, Школой общественного здоровья Университета Джона Хопкинса (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) и RTI International. По результатам опроса, распространенность потребления табака среди взрослого населения РФ значительно снизилась: с 39,4% в 2009 г. до 30,9% в 2016 г. [17].

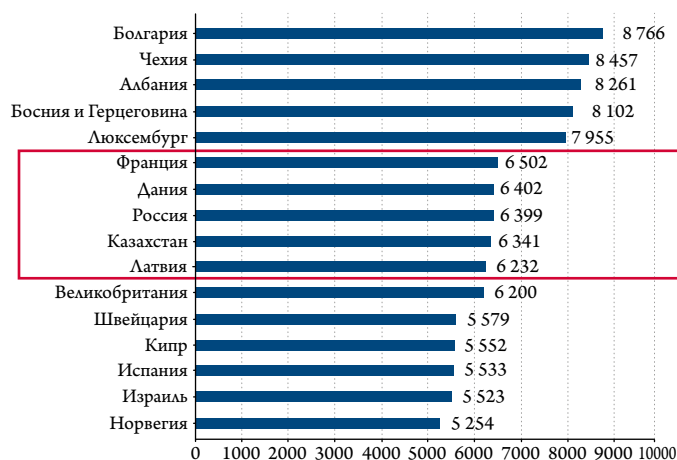
Различия в методиках сбора и анализа информации приводят к различиям в результатах, затрудняют их интерпретацию. Так, при сопоставлении данных опросов GATS с результатами исследования ЭСЦЕ-РФ на примере потребления табака показатели в разных временных интервалах 2009 г., 2012–2013 гг., 2016 г. не согла-

суются. В опросах GATS 2009, 2016 гг. для получения репрезентативных данных был использован многоступенчатый план формирования географической выборки взрослых (15 лет и старше). Для участия в опросе из каждого выбранного домохозяйства случайным образом выбирался один взрослый. В 2009 г. всего было проведено 11 406 полностью завершенных персональных интервью, в 2016 г. – 11 458. Для всех сравнений из полной выборки GATS 2016 были взяты только регионы, включенные в выборку GATS 2009 (60 регионов). В этой связи в анализ для получения сравнительных оценок между 2009 и 2016 годами были включены 10 688 интервью из опроса GATS 2016 г. Результаты сравнения, полученные с использованием такой укороченной выборки, могут отличаться от результатов с использованием данных полной выборки GATS 2016 г. [17]. Что касается результатов исследования ЭСЦЕ-РФ, то для анализа применялся иной географический и возрастной охват, другие вопросники и критерии оценки статуса курения. Кроме того, продемонстрированные различия между регионами подчеркивают необходимость разработки системы сбора и сквозного анализа («end-to-end») данных по факторам риска ССЗ, что позволит определять целевые популяционные мероприятия по их коррекции в различных субъектах РФ.

Для унификации подходов к эффективности контроля факторов риска неинфекционных заболеваний (НИЗ) ВОЗ разработаны индикаторы прогресса по внедрению наиболее выгодных вмешательств профилактики и борьбы с ними. Особое внимание уделено проблеме ССЗ. Так, к индикаторам, характеризующим эффективность борьбы с ССЗ, отнесены группы демографических и социально-экономических показателей, распространенность поведенческих и биологических факторов риска (ожирение, АГ, избыточный вес и т. д.), индикаторы, касающиеся политических мер по профилактике ССЗ, борьбы против табака, борьбы с вредным употреблением алкоголя, нездоровым питанием и низкой физической активностью, а также показатели по лечению НИЗ и средней оценки индикаторов прогресса [18]. Из 53 государств-членов Европейского региона ВОЗ свои показатели полного или частичного выполнения индикаторов прогресса увеличили 43 и 46 стран соответственно. В 2017 году самый высокий процент выполнения индикаторов прогресса в полном объеме (68%) продемонстрировали Болгария, Соединенное Королевство и Турция. Ситуация с частичным выполнением индикаторов более благоприятна: в 21 стране Европейского региона частично выполнено 80% индикаторов прогресса. РФ в данном рейтинге занимает 16-е место [19].

Своевременное выявление и оценка факторов риска развития ССЗ представляется важным показателем эффективности работы кардиологической службы. На наш взгляд, скрининг является первой ступенью для последу-

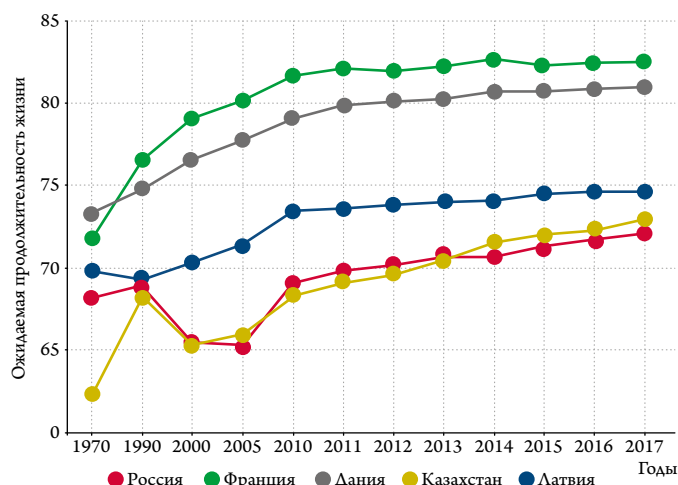
Рисунок 2. Стандартизированная по возрасту распространенность ССЗ в странах, являющихся членами ЕОК*



* – адаптировано по данным

Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017 [6].

Рисунок 3. Динамика ожидаемой продолжительности жизни в странах с сопоставимой распространенностью ССЗ в 2017 г.*



* – на основе данных World Development indicators [22].

ющей этапной организации помощи пациентам высокого риска с концентрацией диагностических и лечебных возможностей в Центрах управления рисками [20]. Именно выделение групп высокого риска, их наблюдение, применение эффективных диагностических и современных лечебных алгоритмов является ключевой стратегией, определяющей как прогноз, так и качество жизни пациентов с ССЗ.

Оценка заболеваемости и распространенности ССЗ

Для анализа распространенности ССЗ в странах Европы и в США используется стандартизированный по возрасту показатель, который редко применяется в отчетных формах в РФ. Так, на рисунке 2 представлены европейские данные по распространенности ССЗ. Анализ демонстрирует, что значения показателя в РФ сопоставимы с данными во Франции, Дании. Наименьшей распространенностью

ССЗ характеризуются Норвегия, Израиль, Испания, а тройку стран с самой высокой распространенностью составляют Болгария, Чешская Республика и Албания. Представленные показатели распространенности ССЗ получены по результатам исследования The Global Burden of Disease (GBD), проведенного Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [21]. GBD – одно из крупнейших исследований, в котором данные собраны и проанализированы консорциумом >3 600 исследователей в более чем 145 странах мира. Для оценки используются данные обследований когорт, систем здравоохранения и реестров, также применяется современное программное обеспечение для моделирования. Точность смоделированных оценок сильно зависит от используемых исходных данных. Особую проблему представляет доступность лишь небольших выборочных массивов данных (например, по отдельным регионам страны). Такие оценки могут вызывать сомнения в отношении точности при описании национального уровня бремени ССЗ.

Использование репрезентативных оценок распространенности на национальном уровне в определенной степени ограничивает и возможности сравнения между различными странами, поскольку применяются различные статистические формы и отчеты, разные подходы к формированию выборки и установления возрастного диапазона для обследования.

В реальной практике на показатели распространенности ССЗ влияют не только методы сбора и анализа данных, но и многочисленные факторы, связанные с особенностями популяции, экономическими ресурсами и т.д. В свою очередь, изолированный показатель распространенности ССЗ также не является маркером неблагополучия или наоборот. Так, при анализе ситуации на примере РФ и 4-х стран со сходными показателями распространенности ССЗ, являющихся основным драйвером смертности, отчетливо прослеживается различие в ожидаемой продолжительности жизни, как по данным 2017 года, так и на протяжении длительного предшествующего периода (рис. 3). В то же время наблюдаются сходные тренды у двух из анализируемых стран – РФ и Казахстана, что может отражать общность модели развития популяционных, социальных, экономических процессов и системы здравоохранения.

При анализе статистических данных по ССЗ Европейским обществом кардиологов особое внимание уделяется оценке заболеваемости и распространенности ИБС, инсульта, периферического атеросклероза и фибрилляции предсердий (ФП) [6]. Действительно, пациенты с данными нозологиями и составляют группы наиболее высокого риска развития как первичных, так и повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, данные заболевания из всего перечня ССЗ являются основными причинами инвалидизации. Безусловно, эту группу можно расширить включением хронической сердечной недостаточности и резистентной АГ.

Если в качестве примера обратиться к европейским данным по заболеваемости ФП, то также, как и по факторам риска, обязательным элементом является стандартизированная оценка показателей по возрасту. На рисунке 4 представлена заболеваемость ФП среди мужчин и женщин (по данным анализа исследования GDB), для иллюстрации нами выбраны страны с наибольшими, наименьшими и сопоставимыми с РФ показателями. В большинстве европейских стран заболеваемость среди мужчин значительно выше, чем среди женщин, а в странах Африки и в Турции на фоне низких показателей практически нет гендерных различий (рис. 4).

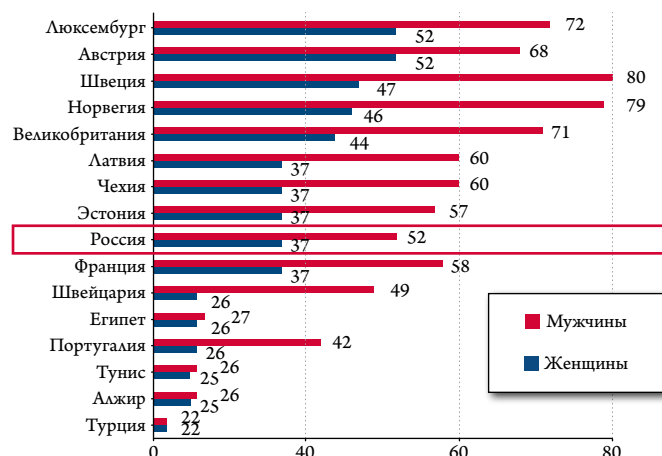
Более того, анализ стандартизированной по возрасту смертности в 2017 году, связанной с ФП, демонстрирует самые высокие показатели в Северной Европе и Австралии, а самые низкие – в некоторых частях Африки, а также в Западной и Центральной Азии [7], что соотносится с распространенностью и заболеваемостью.

В качестве примера другой методологии сбора и оценки данных проанализированы сведения Атласа ЕОК по распространенности ФП. Для формирования статистической базы ЕОК проводится специальный опрос Национальных кардиологических сообществ (членов-ЕОК) согласно утвержденной форме 2 раза в год [6]. Собранный массив данных подвергается процедурам контроля качества, в том числе сравнению с другими официальными источниками информации для выявления выбросов и нелогичных оценок. При необходимости вносятся коррективы, которые согласовываются с соответствующими профессиональными сообществами и утверждаются независимыми экспертами. На рисунке 5 сопоставлены данные ЕОК по распространенности ФП и выполнению процедур аблации в различных странах. При оценке охвата процедурой аблации отмечается значимое различие между странами со сходными показателями распространенности ФП, также обращает на себя внимание большее количество процедур, выполняемых в Турции, по сравнению с Россией (173 против 157 на 1 млн. населения) (рис. 5), при этом в Турции, как отмечалось ранее, один из самых низких показателей смертности, ассоциированной с ФП, что может отражать не только благоприятную эпидемиологическую ситуацию, но и достаточный охват хирургической помощью. Проведенная сравнительная оценка имеет ряд ограничений, но дает возможность ранжирования параметров и отслеживания динамики данных показателей на глобальном уровне.

Структура смертности, анализ смертности от ССЗ

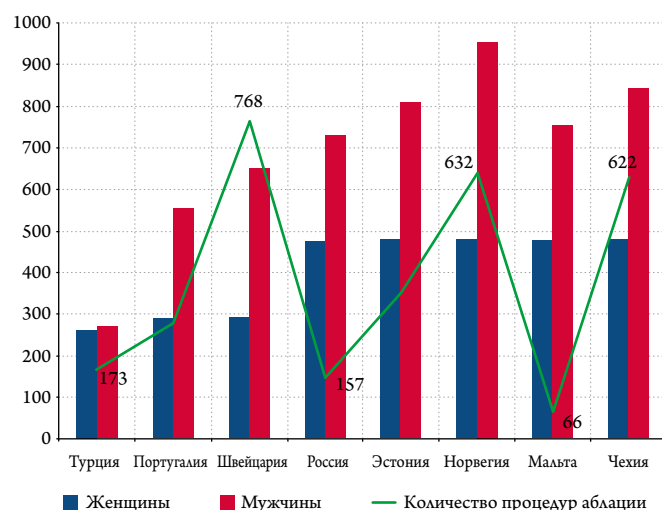
В различных странах мира данные о случаях смерти в разбивке по причинам, возрасту и полу собираются с использованием национальных систем регистрации случаев смерти. При этом источниками данных являются системы регистра-

Рисунок 4. Возраст-стандартизированная заболеваемость фибрилляцией предсердий на 100 тыс. населения в странах, являющихся членами ЕОК*



* – модифицировано по данным Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017 [6].

Рисунок 5. Стандартизированная по возрасту распространенность фибрилляции предсердий на 100 тыс. населения и количество процедур аблации на 1 млн. населения по данным 2017 г. Атласа ЕОК [6]



ции актов гражданского состояния, переписи населения, специальные исследования, системы эпиднадзора, а также в отдельных странах системы выборочной или дозорной регистрации, опросные обследования домохозяйств [16].

Ранее нами отмечалось, что в РФ коэффициент смертности от БСК рассчитывается на 100 тыс. населения согласно методике, утвержденной Приказом Росстата от 05.07.2013 №261. Таким образом, в регионах РФ смертность от ССЗ рутинно оценивается без стандартизации по возрасту. Анализ показателей проводится относительно среднероссийских значений, а также целевого уровня, запланированного на конкретный временной период. Такой принцип имеет стратегические ограничения: требуется дополнительный статистический анализ для интеграции как

с европейскими, так и с общемировыми данными; затрудняется оценка специфических особенностей регионов, которые значимо отличаются друг от друга климатическими, социально-экономическими условиями, возрастно-половой структурой, доступностью медицинской помощи; некорректно запланированные целевые уровни могут создавать эффект «мнимого» благополучия или ложной негативной ситуации.

Рисунок 6. Стандартизированная по возрасту смертность на 100 тыс. населения от ишемической болезни сердца в США, 2017 г. Адаптировано по данным [7, 9]

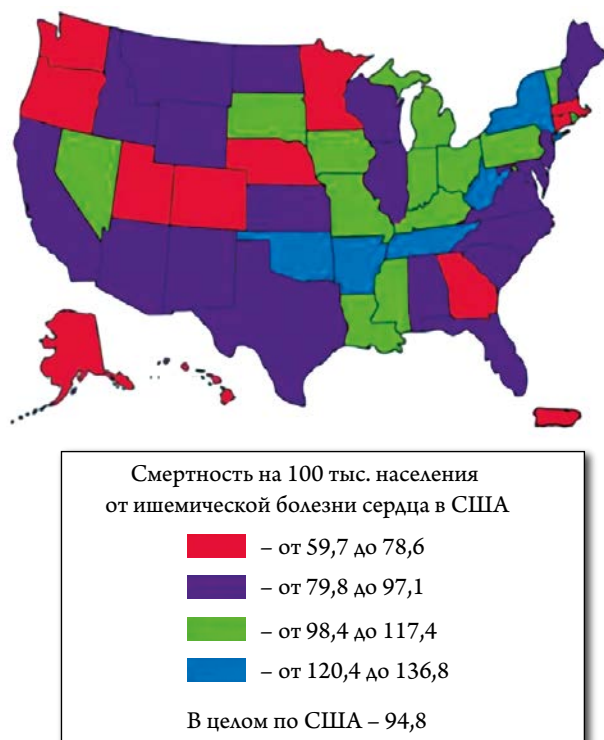
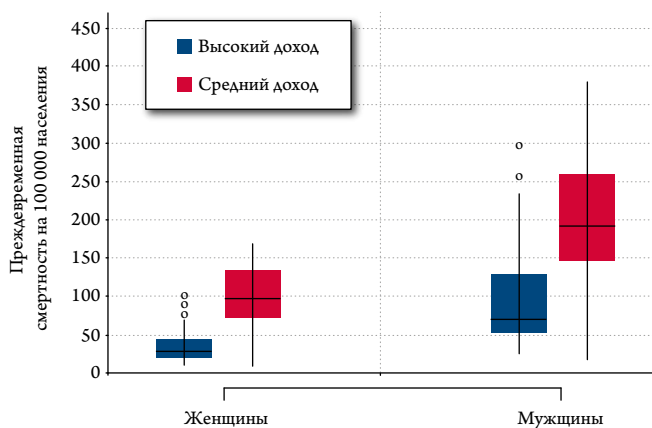


Рисунок 7. Преждевременная смертность с распределением по полу в странах-членах ЕОК с различным национальным доходом, адаптировано по данным ВОЗ, 2015 г. [6]



Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха («прямоугольник»), «вертикальные линии» – степень разброса за пределами верхнего и нижнего квартиля, о – выбросы.

В мировой практике коэффициент смертности обычно определяется либо в определенной возрастной категории, которая находится в зоне интереса (на 100 тыс. населения), или для глобальной оценки используется возраст-стандартизированный показатель, который отражает как ситуацию в стране в целом, так и в отдельных административных субъектах. Например, в США такой анализ проводится с ранжированием на квартили (рис. 6).

Анализ структуры смертности в Атласе ЕОК проводится с учетом гендерных различий в двух ключевых группах: общая (включает все возрастные подгруппы) и до 70 лет, которая характеризует преждевременную сердечно-сосудистую смертность [6]. В США структура смертности от ССЗ анализируется более детально: с учетом расовых, этнических, гендерных и возрастных различий. По последнему критерию оцениваются 3 группы: общая, до 85 лет и ≥ 85 лет [7].

Экспертами Европейского регионального бюро ВОЗ разработаны целевые ориентиры и индикаторы для политики «Здоровье-2020», среди которых в области «Бремя болезней и факторы риска» ключевое значение отведено снижению показателя преждевременной смертности. Рекомендован мониторинг стандартизированного по возрасту коэффициента общей преждевременной смертности (в возрасте от 30 до 70 лет) для 4 групп основных НИЗ: ССЗ, злокачественные новообразования, сахарный диабет и хронические респираторные заболевания с распределением по полу [16]. Именно поэтому при комплексном анализе смертности от ССЗ в странах-членах ЕОК используется оценка стандартизированной по возрасту смертности от ССЗ в зависимости от уровня национального дохода и с учетом гендерных различий (рис. 7) [6].

Необходимо подчеркнуть, что при сравнительном анализе коэффициентов смертности между странами применяются средневзвешенные показатели применительно к структуре стандартного европейского населения ВОЗ, таблицам дожития и статистике причин смерти. Оценка распределения смертности по причинам смерти проводится на основе данных регистрации случаев смерти, эпидемиологических исследований на популяционном уровне, регистров по конкретным болезням и систем уведомления в отношении отдельных причин смерти. Причины смерти для групп населения, не имеющих пригодных для обработки данных регистрации смерти, оценивают при помощи моделей причин смерти с одновременным использованием данных эпидемиологических исследований на популяционном уровне, регистров болезней и систем уведомления в отношении 21 конкретной причины смерти. Агрегирование оценочных показателей смертности по причинам смерти, возрасту и полу позволяет государствам-членам ВОЗ рассчитывать оценочные значения региональных и глобальных коэффициентов смертности [16]. Точность такого сравнительного анализа определяется также качеством и объемом предоставленных национальных данных.

Доступность и качество кардиологической помощи

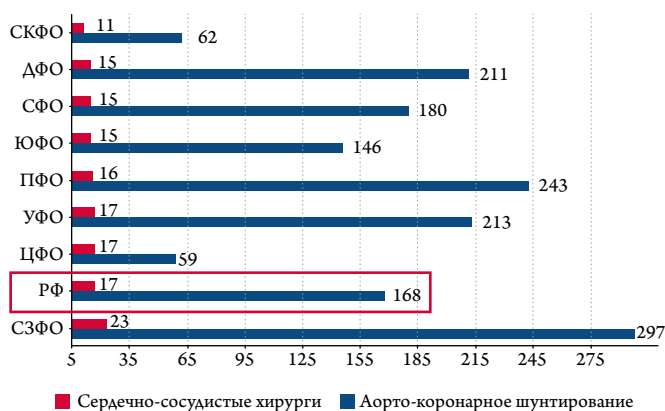
Доступность кардиологической помощи глобально оценивается по двум ключевым позициям: кадровому ресурсу и охвату кардиохирургическими вмешательствами [6]. В европейской практике обеспеченность кадрами анализируется на 1 млн. населения, в России традиционно данные показатели оцениваются на 10 тыс. населения. Раздел Атласа ЕОК, посвященного доступности кардиологической помощи, не содержит статистических данных по ряду стран, среди которых и РФ.

На рисунках 8 и 9 нами представлен сравнительный анализ обеспеченности сердечно-сосудистыми хирургами и охват аорто-коронарным шунтированием в РФ с распределением по федеральным округам и в ряде стран-членов Европейского общества кардиологов. Для единообразия и возможности сравнения показатели приведены на 1 млн. населения. Обращает на себя внимание отсутствие дефицита сердечно-сосудистых хирургов в РФ по сравнению с приведенными странами. Как видно из диаграмм, количество выполняемых операций аорто-коронарного шунтирования напрямую не связано с количеством хирургов: так, в Нидерландах 9 кардиохирургов на 1 млн. населения выполняют в год 716 вмешательств, в то же время в Греции 35 специалистов выполняют 371 операцию, в Центральном федеральном округе России эти показатели составляют 17 и 59 соответственно. Как уже ранее отмечалось, Атлас ЕОК агрегирует и оценивает данные, предоставленные национальными кардиологическими сообществами, при этом стоит отметить, что показатели по кадровому обеспечению и охвату вмешательствами собираются в абсолютных числах и рассчитываются на 1 млн. населения с использованием ресурсов Всемирного Банка (WB).

Действительно, доступность кардиологической помощи – комплексная и многогранная проблема, которая определяется множеством факторов, требующих глубокого анализа в каждом регионе. Среди важных составляющих можно обозначить экономические ресурсы, нормативные документы, определяющие порядок оказания помощи, развитие инфраструктуры в конкретном административном субъекте, качество и доступность медицинского образования.

Анализ качества кардиологической помощи является еще одной ключевой задачей. В РФ критерии качества оказания медицинской помощи по различным нозологиям регламентируются клиническими рекомендациями, которые разрабатываются по профилю «Кардиология» Российским кардиологическим обществом (РКО) и одобряются Научно-практическим советом Минздрава РФ. К настоящему времени разработаны и одобрены 12 клинических рекомендаций, которые размещены на сайте <http://cr.rosminzdrav.ru/>. Таким образом, рекомендованные критерии качества станут осно-

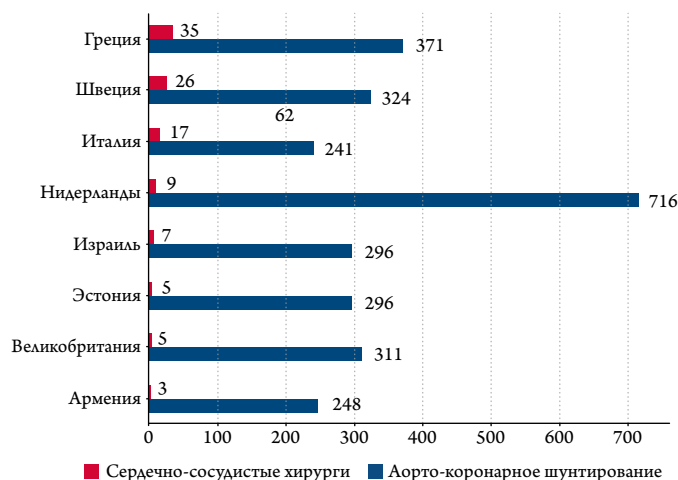
Рисунок 8. Обеспеченность сердечно-сосудистыми хирургами и охват аорто-коронарным шунтированием на 1 млн. населения в РФ и федеральных округах*



ДФО – Дальневосточный федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, РФ – Российская Федерация, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, ЦФО – Центральный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ.

* – по данным мониторинга снижения смертности от ИБС Минздрава России 2017 г. и раздела 14 «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения» Статистического сборника 2017 г. [23, 24].

Рисунок 9. Обеспеченность сердечно-сосудистыми хирургами и охват аорто-коронарным шунтированием на 1 млн. населения в некоторых странах-членах ЕОК, 2017 г.*



* – по данным Атласа ЕОК [6].

вой для рутинной клинической практики и позволят экспертам осуществлять комплексную оценку медицинской помощи.

В США оценка качества оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда проводится не только страховыми компаниями, инспектирующими органами, но реализуется и на основе данных крупных регистров [25, 26]. Например, регистр ACTION Registry – GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network

Таблица 2. Показатели качества помощи пациентам с острым инфарктом миокарда согласно данным ACTION Registry – GWTG, 2016

Индикатор качества	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ЭКГ в течение 10 минут после поступления, %	77	64,2
Ацетилсалициловая кислота в течение 24 часов после прибытия, %	98,4	97,8
Применение любого антикоагулянта (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямой ингибитор тромбина), %	96,7	93,8
Ошибки дозирования, %		
– нефракционированного гепарина	46,9	49,6
– эноксапарина	6,3	9,1
– блокаторов IIb/IIIa глико-протеиновых рецепторов	5,2	4,5
Назначение ацетилсалициловой кислоты при выписке, %	99,2	98,4
Назначение статинов при выписке, %	99,6	99,2
Консультирование по отказу от курения, %	98,1	98,1
Направление на кардиореабилитацию, %	83,4	75,2
Госпитальная летальность, ОР, (95% ДИ)	6,17 (5,90–6,64)	2,92 (2,79–3,17)

ДИ – доверительный интервал, ЭКГ – электрокардиография.

Registry – Get With The Guidelines) содержит все необходимые критерии, характеризующие качество оказания помощи в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. В таблице 2 приведены такие индикаторы качества с долей выполнения согласно данным регистра.

Действительно, важно не только оценивать качество помощи в конкретных отделениях, учреждениях, регионах. Принципиальным является мониторинг индикаторов, который должен реализовываться, как непрерывный циклический

процесс с обратной связью. Своевременное выявление пробелов в компетенциях специалистов, нарушений регламента маршрутизации и преемственности между разными этапами оказания помощи позволяет проводить таргетные мероприятия по совершенствованию как экстренной, так и плановой кардиологической помощи. Безусловно, применение современных цифровых технологий в здравоохранении является важным инструментом для реализации оперативного анализа как доступности, так и качества медицинской помощи.

Заключение

Принципы и системы анализа оказания кардиологической помощи имеют свои особенности в различных странах мира. В то же время очевидной является глобализация и унификация используемых данных, создание интегральных статистических и аналитических платформ, позволяющих получать как оперативную информацию, так и проводить глубокий детальный анализ. Оценка показателей смертности не может осуществляться изолированно, необходим комплексный анализ самых разных индикаторов: популяционных факторов риска, распространенности ССЗ, доступности и качества кардиологической помощи, эффективности использования экономических ресурсов, уровня цифровизации и многих других параметров, которые определяют стратегию развития в конкретном регионе.

Для рационального использования такого объема статистических данных перспективным представляется внедрение мировых аналитических технологий, искусственного интеллекта в здравоохранение России. Это позволит использовать систему поддержки принятия решений как в организационных, так и в клинических аспектах. Конечно, цифровые технологии представляют отдельный инструмент и не заменят уникальности человека, ведь эффективной делают систему здравоохранения лидеры, объединяющие коллективы специалистов для решения общей задачи – увеличения продолжительности здоровой и активной жизни населения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485
2. World Health Organisation. WHO Global Conference on NCDs, 18-20 October 2017. [Internet] Available at: <http://www.who.int/conferences/global-ncd-conference/en/>
3. Federal State Statistics Service. Order of Rosstat of 08.08.2012 N 439 “On the approval of Statistical tools for the Organization of Federal Statistical monitoring of Activities in the field of health care, occupational injuries and natural movement of the population”. Av. at: <https://stat.mkrf.ru/regulations/item2191/>. [Russian: Федеральная Служба Государственной Статистики. Приказ Росстата от 08.08.2012 №439 «Об утверждении статистического инструментария для организации федерального статистического наблюдения за деятельностью в сфере здравоохранения, травматизмом на производстве и естественным движением населения». Доступно на: <https://stat.mkrf.ru/regulations/item2191/>]
4. Federal State Statistics Service. Order of Rosstat of 05.07.2013 No. 261 “On Approval of Methods for Calculating indicators for the operational assessment of the effectiveness of the executive authorities of the subjects of the Russian Federation”. Av. at:

- http://www.gks.ru/metod/fed-proekt/MET020005.pdf. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Приказ Росстата от 05.07.2013 № 261 «Об утверждении методик расчета показателей для оперативной оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации». Доступно на: <http://www.gks.ru/metod/fed-proekt/MET020005.pdf>]
5. Kakorina E.P., Ogryzko E.V. Several problems of medical statistics in Russian Federation. *Health manager*. 2012;6:40–6. [Russian: Какорина Е.П., Огрызко Е.В. Некоторые проблемы медицинской статистики в Российской Федерации. Менеджер здравоохранения. 2012;6:40–6]
6. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(1):12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
7. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
8. European Commission, Statistical Office of the European Union. HEDIC: health expenditures by diseases and conditions : 2016 edition. -Luxembourg: Publications Office;2016. - 66 p. ISBN 978-92-79-58542-5
9. Center for Disease Control and Prevention. National Vital Statistics System. Public Use Data File Documentation. Mortality Multiple Cause-of-Death. 2021. [Internet] 2021. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_public_use_data.htm
10. Federal State Statistics Service. Order of Rosstat of 25.12.2014 N 723 (ed. of 30.12.2015) “On approval of statistical tools for the organization by the Ministry of Health of the Russian Federation of federal statistical surveillance in the field of health”. Av. at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173929/ [Russian: Федеральная Служба Государственной Статистики. Приказ Росстата от 25.12.2014 N 723 (ред. от 30.12.2015) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173929/]
11. Mirel LB, EL Burai Felix S, Zhang C, Golden C, Cox CS. National Health Statistics Reports. Number 143. Comparative analysis of the National Health Interview Survey public-use and restricted-use linked mortality files. Av. at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr143-508.pdf>.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Denison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
13. 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
14. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭССЕ–РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
15. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS data brief*. 2017; 288:1–8. PMID: 29155689
16. World Health Organisation. Targets and indicators for Health 2020. Version 3 (2016). [Internet] Available at: <https://www.euro.who.int/en/about-us/regional-director/regional-directors-emeritus/dr-zsuzsanna-jakab-2010-2019/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being/publications/2016/targets-and-indicators-for-health-2020-version-3-2016>
17. World Health Organisation. European Bureau. A global poll of adult population about tobacco consumption: Brief overview, 2016. Av. at: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf. [Russian: Всемирная Организация Здравоохранения. Европейское бюро. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016 г. Доступно на: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf]
18. World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor, 2015. -Geneva: WHO;2015. - 232 p. ISBN 978-92-4-150945-9
19. World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor, 2017. – Geneva: WHO;2017. – 234 p. ISBN 978-92-4-151302-9
20. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69–82. [Russian: Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):69–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
21. IHME. The Global Burden of Disease: a critical resource for informed policymaking. 2014. [Internet] 2014. Available at: <http://www.healthdata.org/gbd/about>
22. The World Bank. DataBank. World Development Indicators. [Internet] Available at: <https://databank.worldbank.org/source/world-development-indicators#>
23. Ministry of Health of Russian Federation. Monitoring the implementation of measures to reduce CHD mortality in 2017. Av. at: https://minzdrav.ru/sites/default/files/2017/novyy_shablon_noyabr_2017.xlsx. 2017. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Мониторинг реализации мероприятий по снижению смертности от ИБС в 2017 году. Доступно на: https://minzdrav.ru/sites/default/files/2017/novyy_shablon_noyabr_2017.xlsx]
24. Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyrina E.M., Ogryzko E.V., Shelepova E.A. et al. Statistical Bulletin 2017. Section 14 «Resources and activities of medical healthcare organizations». Moscow. 2018. Av. at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. [Russian: Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А. и др. Статистический сборник 2017 год. Раздел 14 «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения». Москва. 2018. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>]
25. Centers for Medicare & Medicaid Services. Hospital Quality Initiative. Outcome Measures. 2017 Chartbook. [Internet] Available at: <https://www.cms.gov/Medicare/Quality-Initiatives-Patient-Assessment-Instruments/HospitalQualityInits/OutcomeMeasures>
26. Rao KK, Enriquez JR, de Lemos JA, Alexander KP, Chen AY, McGuire DK et al. Use of aldosterone antagonists at discharge after myocardial infarction: Results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry—Get with the Guidelines (GWTG). *American Heart Journal*. 2013;166(4):709–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.06.020

Болдуева С. А., Русякова И. А., Захарова О. В., Рождественская М. В.

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

ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 у ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В статье приводится описание клинического случая вирусной инфекции COVID-19, осложнившейся тяжелой пневмонией, «цитокиновым штормом», бактериемией, а также острым повреждением миокарда с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, желудочковыми нарушениями ритма сердца и образованием внутрисердечного тромба у больного старческого возраста с исходно клинически значимой сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова COVID-19; острый коронарный синдром; острое повреждение миокарда; миокардит; внутрисердечный тромб

Для цитирования Boldueva S.A., Ruslyakova I.A., Zakharova O.V., Rozhdestvenskaya M.V. Complicated Course of Coronavirus COVID-19 Infection in the old Patient With Severe Cardiac Pathology: a Clinical Case Study. *Kardiologiya*. 2021;61(3):115–120. [Russian: Болдуева С. А., Русякова И. А., Захарова О. В., Рождественская М. В. Осложненное течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старческого возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. *Кардиология*. 2021;61(3):115–120].

Автор для переписки Болдуева Светлана Афанасьевна. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Вирусная инфекция COVID-19 приводит к поражению различных систем организма, в том числе к развитию сердечно-сосудистых осложнений, которые существенно ухудшают прогноз заболевания, особенно у пациентов с исходной кардиальной патологией [1–3].

Пациент, Ж. 84 лет, поступил 25.04.20 в отделение для больных инфекционного профиля СЗГМУ им. И. И. Мечникова с жалобами на выраженную одышку, слабость, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,8°C. Заболел одновременно с женой неделю назад, когда появились сухой кашель и повышение температуры тела до 38,5°C, через 5 дней в связи с продолжающейся лихорадкой и нарастанием слабости и одышки амбулаторно была сделана компьютерная томография (КТ) легких, на которой выявлена вирусная пневмония с 60% объемом поражения легочной ткани, в связи с чем пациент был госпитализирован. На амбулаторном этапе по поводу инфекции получал азитромицин в дозе 500 мг/сут, парацетамол, аскорбиновую кислоту.

Пациент с 2004 г. находится под наблюдением нашей клиники. Из анамнеза известно, что с 40-летнего возраста страдает гипертонической болезнью, в возрасте 42 лет (1977 г.) перенес трансмуральный инфаркт миокарда (ИМ) нижнезадней локализации с формированием аневризмы левого желудочка (ЛЖ), в 2005 г. в связи с неоднократными эпизодами гемодинамически значимой желудочковой тахикардии (ЖТ) был установлен имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), в 2006 г. выполнено аортокоронарное шунтирование. Поскольку у больного на фоне адекватной терапии наблюдались множественные срабатывания ИКД (в 2005 г. имел место

«электрический шторм», при котором ИКД сработал 60 раз), в 2005, 2006 и 2013 гг. выполнялись абляции очагов ЖТ под контролем системы CARTO. В 2014 г. произведена замена ИКД с установкой устройства с режимом электрокардиостимулятора (ЭКС) в связи с появившейся у больного атриовентрикулярной блокадой. В 2016 г. впервые возник эпизод фибрилляции предсердий (ФП), купированный электроимпульсной терапией, но в дальнейшем наблюдался переход в постоянную форму, был назначен апиксабан в дозе 10 мг/сут. В связи с нарастанием хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 2017 г. больной переведен с периндоприла на сакубитрил/валсартан (юперии), который получал в дозе 200 мг/сут. В 2019 г. по поводу появившейся стенокардии напряжения пациенту был установлен стент в огибающую артерию, а также выявлено, что шунт к правой коронарной артерии закрыт, шунт к передней межжелудочковой артерии проходим. Снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 35% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и полная блокада левой ножки пучка Гиса с QRS длительностью до 0,20 мс на электрокардиограмме (ЭКГ) при наличии ХСН послужили поводом для кардиосинхронизирующей терапии (CRT) с установкой трехкамерного кардиостимулятора, что было выполнено в марте 2020 г. После CRT самочувствие улучшилось, ХСН стабилизирована на уровне II–III функционального класса, ФВ ЛЖ увеличилась до 45%. Пациент получал следующую терапию: сакубитрил/валсартан в дозе 200 мг/сут, биспролол 5 мг/сут, фуросемид 20 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут.

Состояние больного при поступлении было тяжелым, отмечалась одышка при малейшей физической нагрузке, насыщение кислородом артериальной крови (SpO_2) при оксигенотерапии низким потоком (5–7 л/мин) составляло 93%, температура тела $37,3^{\circ}C$, кожные покровы бледные, влажные, умеренный акроцианоз, набухание и пульсация шейных вен, пастозность голеней. Частота сердечных сокращений составляла 67 уд/мин, при перкуссии границы сердца расширены влево вверх и вправо, при аускультации сердца – тоны приглушены, I тон ослаблен, систолический шум регургитации на верхушке, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум регургитации над трикуспидальным клапаном. Артериальное давление (АД) 120/70 мм рт. ст. В легких дыхание резко ослаблено в нижних отделах с двух сторон, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень выступает из-под реберной дуги на 1 см, край закругленный, умеренно болезненный, положительный симптом Плеша; селезенка не пальпируется, поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон.

Пациенту была проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) на COVID-19 (результат положительный). В день поступления, в ночное время одышка усилилась, развился эпизод десатурации со снижением SpO_2 до 85%, в связи с чем больной переведен в отделение реанимации. В полученных анализах крови при поступлении (см. табл. 1) обращали внимание лимфопения, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Изменений в анализах мочи не обнаружено.

В отделении реанимации пациенту была назначена высокопоточная кислородотерапия (ВПК) потоком 40 л/мин и FiO_2 (фракция кислорода во вдыхаемом воздухе) 60%, использовалась prone-позиция, антибиотики (цефтриаксон 2 г/сут), низкомолекулярные гепарины – НМГ (эноксапарин) в дозе 120 МЕ/сут, дексаметазон в дозе 12 мг, ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут, омега-3 20 мг/сут. Противовирусные препараты и гидроксихлорохин не назначались в связи с тяжелой ХСН. Была продолжена терапия, которую пациент принимал постоянно: сакубитрил/валсартан (доза снижена до 100 мг/сут), биспролол 5 мг, верошпирон 50 мг, фуросемид 20–40 мг (под контролем диуреза), аторвастатин 40 мг. В связи с удлинением скорректированного интервала QT ($QT_{корр}$) до 640 мс на ЭКГ (больной на амбулаторном этапе получал азитромицин) амиодарон был отменен.

На следующий день отмечен эпизод десатурации со снижением SpO_2 до 88%, в связи с чем пациента перевели на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) аппаратом HamiltonC-2 в режиме NIV, посредством ороназальной маски с PIP 12 мбар, PEEP 10 мбар, FiO_2 70%.

Таблица 1. Клинический и биохимический анализы крови пациента Ж. при поступлении в стационар

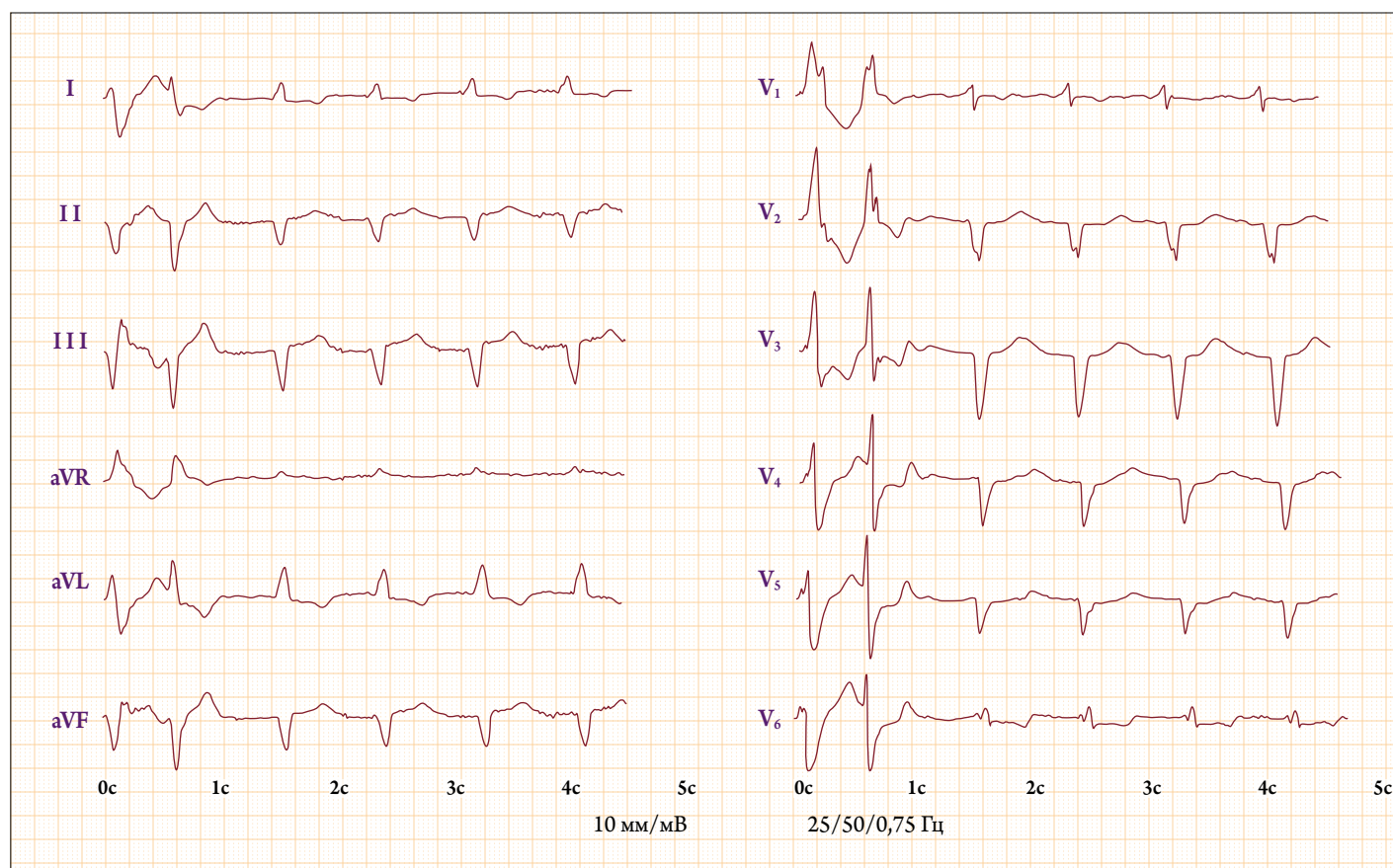
Показатель	Результат	Норма
Лейкоциты, 10^9 /л	6,1	4–9
Эритроциты, 10^{12} /л	4,58	4–5
Гемоглобин, г/л	112	130–160
Тромбоциты, 10^9 /л	162	150–450
Лейкоцитарная формула		
Нейтрофилы общие, %	84,7	46–76
Нейтрофилы, абсолютное количество, 10^9 /л	5,1	2–4,8
Лимфоциты, абсолютное количество, 10^9 /л	0,7	1,3–2,9
Моноциты, абсолютное количество, 10^9 /л	0,2	0,3–0,8
Эозинофилы, абсолютное количество, 10^9 /л	0	0–0,2
Базофилы, абсолютное количество, 10^9 /л	0	0–0,1
Скорость оседания эритроцитов по методу Панченкова, мм/ч	40	2–10
С-реактивный белок, мг/л	128,82	0–5
Ферритин, мкг/л	222,5	20–300
КФК общая, ед/л	58	35–260
МВ-КФК, ед/л	26	0–25
Креатинин, мкмоль/л	75	62–115
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	80	>90
NT-proBNP, пг/мл	5918	>75 лет: 300–800
Тропонин Т, пг/мл	21,09	≤14,000
Прокальцитонин, нг/мл	0,064	0,046–0,500
D-димер, мкг/мл	0,144	0–0,44
Фибриноген по Клаусу, г/л	7,42	2–4

КФК – креатинфосфокиназа; МВ-КФК – МВ фракция КФК; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Учитывая выраженную одышку, снижение сатурации, субфебрилитет, высокую воспалительную активность и уровень NT-proBNP, нарастание лимфопении (снижение до $0,4 \cdot 10^9$ /л), консилиумом решено для прерывания «цитокинового шторма» назначить тоцилизумаб внутривенно в дозе 200 мг. После проведения антицитокиновой таргетной терапии наблюдалось снижение уровня СРБ до 33,34 мг/л и фибриногена до 4,57 г/л, повышение уровня лимфоцитов до $0,9 \cdot 10^9$ /л. На 2-е сутки после введения тоцилизумаба состояние пациента стабилизировалось, был переведен на ВПК.

На 4-й день после поступления ночью возник неопределенного характера непродолжительный, в течение 5–10 мин, дискомфорт в грудной клетке (прошедший самостоятельно), сопровождавшийся ощущением удушья. Была снята ЭКГ, на которой отмечена работа ЭКС с соответствующими изменениями реполяризации, без динамики по сравнению с предыдущими ре-

Рисунок 1. ЭКГ пациента Ж.



зультатами ЭКГ, в анализах крови впервые выявлено умеренное повышение тропонина Т до 137 пг/мл, на следующий день – до 156,2 пг/мл. Проводился дифференциальный диагноз между ИМ 2-го типа, острым повреждением миокарда (ОПМ), миокардитом. К сожалению, ЭКГ была неинформативна, в условиях отделения реанимации на тот момент невозможно было выполнить ЭхоКГ. В связи с нарастанием явлений ХСН (одышка стала возникать при малейшей физической нагрузке, по ночам – до коротких эпизодов удушья, появилась тенденция к гипотензии, снижение диуреза, возрастание уровня NT-proBNP до 7 669 пг/мл) больному были назначены инотропные средства (добутамин в дозе 5 мкг/кг/мин), нитраты (нитроглицерин внутривенно под контролем АД), увеличена доза диуретиков (фуросемид внутривенно до 200 мг/сут); лечение АСК и НМГ продолжено. В связи с гипотензией была уменьшена дозировка сакубитрила/валсартана до 25 мг/сут, возобновлена НИВА. В течение недели явления декомпенсации ХСН были купированы, добутамин и нитраты отменены, доза диуретиков уменьшена. Тропонины в эти дни имели следующую динамику: 108–119–218–163–38–88 пг/мл (на 10-е сутки); уровень NT-proBNP снизился до 5 918 пг/мл. Отсутствие типичного болевого синдрома, колебания уровня тропонинов в относительно невысоком диапазоне и довольно быстрое купи-

рование декомпенсации ХСН заставили нас усомниться в диагнозе как ИМ, так и миокардита, и остановиться на представлении об ОПМ, развившемся на фоне тяжелой коронавирусной инфекции и гипоксемии.

На фоне отмены амиодарона и укорочения интервала QTкорр. до 0,485 мс у больного появилась групповая и полиморфная желудочковая экстрасистолия – ЖЭС (рис. 1).

На фоне частой ЖЭС с пробежками неустойчивой ЖТ ночью возникли приступ удушья и кратковременная потеря сознания. Срабатывания ИКД больной не почувствовал (пациент хорошо знаком с ощущениями, которые при этом развиваются), был ли эпизод учащающей стимуляции ИКД, сказать трудно, так как и ранее больной эти эпизоды не чувствовал; приступ прошел самостоятельно. Появление ЖЭС можно было связать с ОПМ, однако следует отметить, что амиодарон пациент получал с 2003 г., и при попытке его отмены и ранее возобновлялась частая ЖЭС, в том числе неустойчивая ЖТ. Несмотря на удлинённый QT было решено вернуться к амиодарону, первоначально – в дозе 100 мг, а затем – 200 мг/сут. В дальнейшем ЖЭС постепенно исчезла.

На 10-й день пребывания в отделении реанимации на фоне стабилизации состояния вновь снизилась сатурация (SpO_2 – 57,2 ммрт.ст.), отмечено нарастание уровня СРБ до 88 мг/л и снижение количества лимфоцитов до $0,5 \times 10^9$ /л. В связи с тем, что исключить вирусную актив-

ность не представлялось возможным, больному было перелито суммарно 400 мл антиковидной плазмы, после чего пациент отметил отчетливое улучшение самочувствия, показатели газов крови улучшились (SpO_2 – 91,1 ммрт. ст.), вновь был переведен на ВПК (поток 60 л/мин и FiO_2 – 90).

К 3-й неделе пребывания в ОР на фоне улучшения общего состояния и сатурации планировался перевод пациента в отделение, однако в крови стал нарастать нейтрофильный лейкоцитоз (до $21 \times 10^9/\text{л}$), СРБ (до 135,29 мг/л), фибриноген (до 7,53 г/л), ЛДГ (494 ед/л), впервые повысились D-димер (до 3,09 мкг/мл), АСТ и АЛТ. Проводился дифференциальный диагноз между активностью аутоиммунного воспаления и присоединением бактериальной инфекции. В связи с тем, что уровень интерлейкина-6 был повышенным (27 пг/мл), но не критично, а прокальцитонина – высоким (2,49 нг/мл) и указывал на значимую вероятность септического состояния, начались поиски очагов инфекции. Пациенту были сделаны повторные посевы крови и мочи, КТ легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, а также для исключения инфекционного эндокардита выполнена ЭхоКГ.

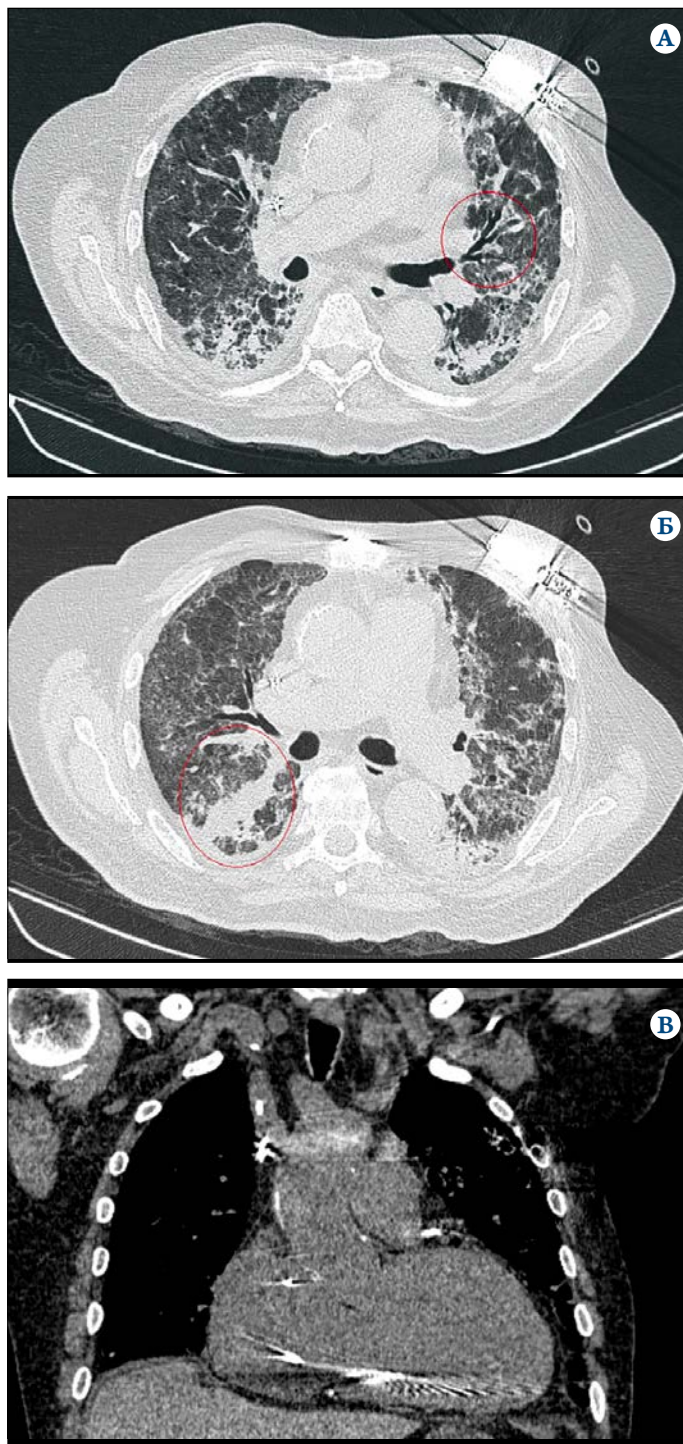
При КТ легких выявлены следующие изменения: диффузно, по всем легочным полям зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» без четких контуров, с признаками консолидации; на фоне уплотнений выявляются слабо выраженные ретикулярные изменения по типу «бульжной мостовой»; объем пораженной легочной ткани около 95% (рис. 2).

Увеличившийся по сравнению с таковым при амбулаторном исследовании объем повреждения легочной ткани свидетельствовал о прогрессирующем течении воспалительного процесса в легких с момента поступления в стационар. При ЭхоКГ вегетации не обнаружены, размеры всех полостей увеличены, но без динамики по сравнению с данными от марта 2020 г., ФВ ЛЖ 40%, новых зон нарушений сократимости не выявлено. Таким образом, убедительных данных в пользу миокардита и ИМ не получено. Магнитно-резонансная томография сердца, которая бы окончательно разрешила эти вопросы, ни в настоящий момент, ни в будущем больному не показана из-за наличия электродов в сердце.

Поскольку при обследовании очаги бактериального воспаления не были выявлены, с целью исключения катетер-ассоциированной инфекции произведена замена центрального венозного катетера, удален мочевого катетер. После этой процедуры лейкоцитоз стал снижаться, лабораторные признаки воспаления и значение прокальцитонина быстро нормализовались.

В связи с улучшением состояния пациент был переведен вначале в «ковидное» терапевтическое отделение, а после получения трех отрицательных результатов ПЦР – в кардиологическое отделение, где лечение ХСН

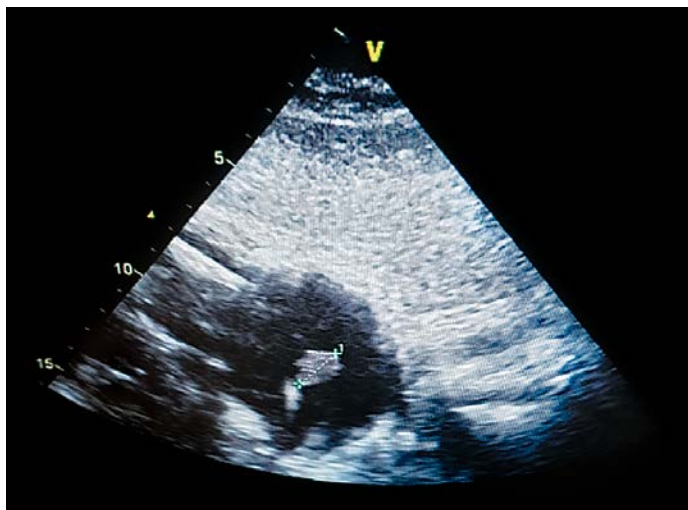
Рисунок 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки



А, Б – легочный режим, аксиальная плоскость: А – в левом легком визуализируются бронхоэктазы (обведены); Б – двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла», ретикулярные изменения по типу «бульжной мостовой», в правом легком участок консолидации легочной ткани (обведен); В – медиастинальное окно, корональная плоскость: увеличение сердца за счет всех камер.

было продолжено (дозы сакубитрила/валсартана и верошпирона увеличены, переведен с НМГ на апиксабан в дозе 10 мг/сут, АСК отменена, бисопролол, амиодарон и аторвастатин продолжены). При суточном мониторинге ЭКГ наблюдался ритм желудочковой стимуля-

Рисунок 3. ЭхоКГ пациента:
тромб в полости правого предсердия



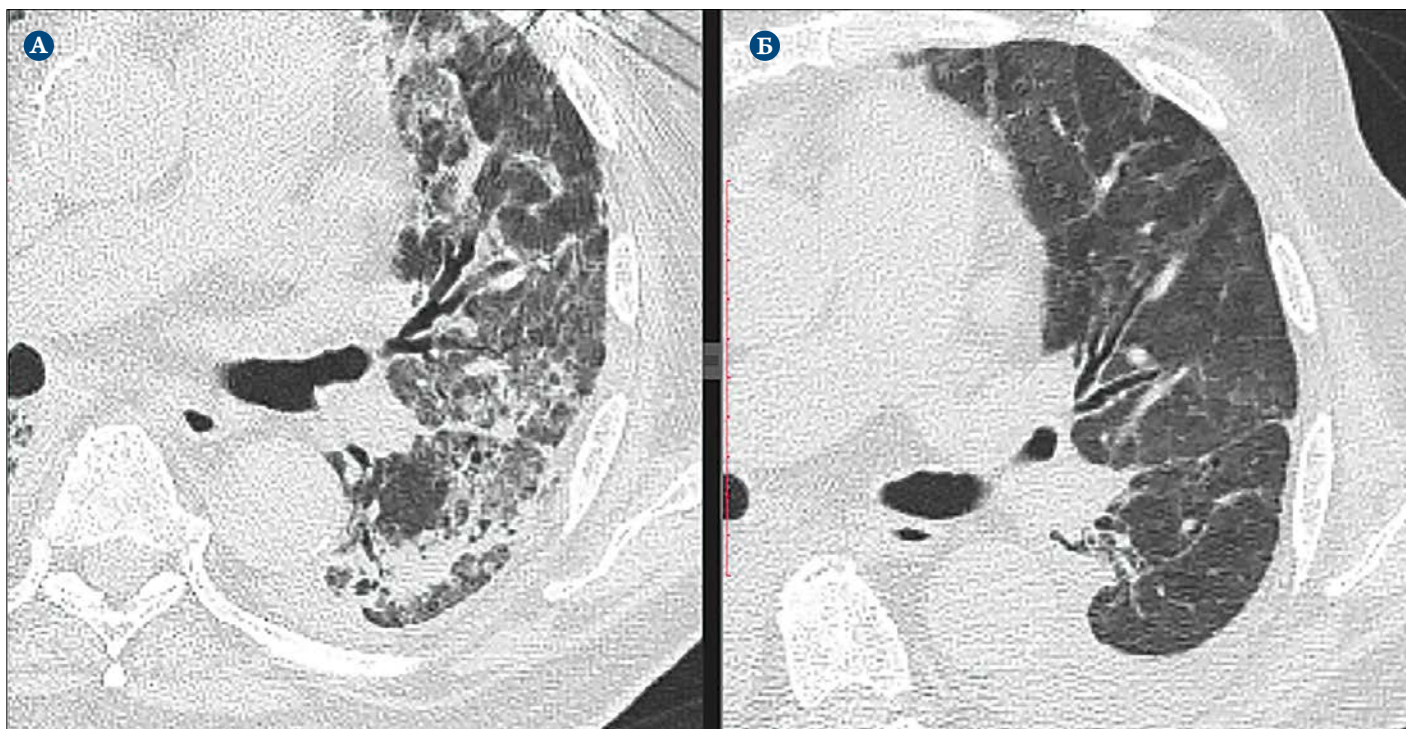
ции, короткие эпизоды ФП, ЖЭС 2-й градации по Ryan, значимых колебаний QT не выявлено. Проведена повторная ЭхоКГ, при которой в правом предсердии выявлен «свежий» неорганизованный подвижный крупный (14–15 мм) тромб вокруг предсердной части электрода (рис. 3), в остальном данные были прежними: ЛЖ дилатирован (конечный диастолический объем ЛЖ 203 мл, конечный систолический объем ЛЖ 115 мл); аневризма нижней стенки ЛЖ; глобальная сократимость снижена, ФВ ЛЖ по Симпсону 43,3%; левое предсердие увеличено (50,0–70,0 мм); створки митрального клапана не изменены, регургитация II степени; правые отделы сердца расширены (правое предсердие 54–74 мм), глобальная

сократимость правого желудочка не снижена, трикуспидальная регургитация III степени; легочный ствол расширен (29 мм), систолическое давление в легочной артерии 60 мм рт. ст.; нижняя полая вена расширена, спадение на вдохе достаточное.

Больному выполнено дуплексное сканирование вен нижних конечностей, при котором тромбы не выявлены. Пациент с апиксабана был переведен на варфарин. В литературе приводятся описания как артериальных, так и венозных тромбозов, в том числе – интракардиальных, при нынешней пандемии [4–6]. Наш пациент с первого дня поступления получал НМГ в лечебной дозе, и последний был заменен апиксабаном в адекватной дозировке лишь в последние дни. D-димер, уровень которого постоянно контролировался, был повышен однократно, только на фоне бактериемии, возможно, именно в этот период и произошел процесс тромбообразования, для которого у пациента имелись и другие предрасполагающие факторы: длительный постельный режим, вирусная инфекция, ХСН, электроды в полостях сердца, центральный катетер. В настоящее время нет рекомендаций по лечению внутрисердечных тромбозов, используются как варфарин, так и НМГ, новые пероральные антикоагулянты, однако предпочтение отдается варфарину.

Ввиду улучшения общего состояния (SpO_2 в покое – 98%) и нормализации всех показателей крови, за исключением признаков анемии (эритроциты $3,66 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 94 г/л) и повышенного уровня NT-proBNP (3597 пг/мл, значения которого, тем не менее, стали существенно ниже), на подобранной дозе варфарина

Рисунок 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в динамике (А – 19.06.2020, Б – 28.08.2020)



(2,5 мг/сут) и всей кардиальной терапии (с дозировкой сакубитрила-валсартана 200 мг в сутки) пациент был выписан на амбулаторное лечение.

В дальнейшем, в связи с невозможностью удержания международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне (МНО достигло значения 8 единиц и в течение 5 дней на фоне полной отмены варфарина держалось на уровне 5 единиц) вновь был переведен на НМГ (эноксапарин) в лечебной дозе. При осмотре через 2 мес после выписки, по данным ЭхоКГ, тромб в полости предсердия не определялся, но выявлялся выпот в плевральных полостях, что было подтверждено КТ, однако, на фоне существенного улучшения рентгенологической картины в легких (рис. 4). В связи с нарастанием ХСН к терапии был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут и увеличена доза диуретиков, пациент с НМГ был переведен на апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В течение недели состояние стабилизировалось, потребности в госпитализации в последующем не было.

Заключение

Таким образом, пациент старческого возраста с длительным анамнезом сердечно-сосудистой патологии и бивентрикулярной хронической сердечной недостаточностью перенес вирусную инфекцию COVID-19, осложнившуюся тяжелой пневмонией, «цитокиновым штормом», острым повреждением миокарда с повышением уровня тропонина и декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, аритмией, а также образованием внутрисердечного тромба. Несмотря на высокий риск неблагоприятного исхода, с вирусной инфекцией и ее последствиями удалось справиться. По нашему мнению, этому способствовали командная работа разных специалистов (реаниматологов, кардиологов, пульмонологов, терапевтов), а также сохранение базовой кардиальной терапии на всех этапах лечения пациента.

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 05.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
3. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
4. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(8):1603–6. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1
5. Fenton M, Siddavaram S, Sugihara C, Husain S. Lessons of the month 3: ST-elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus formation: an arterial thrombotic complication of severe COVID-19 infection. *Clinical Medicine*. 2020;20(4):437–9. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0266
6. Elkattawy S, Younes I, Noori MAM. A Case Report of Polymerase Chain Reaction-Confirmed COVID-19 in a Patient With Right Ventricular Thrombus and Bilateral Deep Vein Thrombosis. *Cureus*. 2020;12(6):e8633. DOI: 10.7759/cureus.8633

Эликвис®

апиксабан

На всех этапах ведения пациентов с венозной тромбоэмболией^{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) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

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 тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; 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 внутрисклеральные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтеки, 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 немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 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, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозом 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. **Полная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К, НМГ – низкомолекулярный гепарин, СОР – снижение относительного риска, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

* 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, predisposing к рецидивированию (т.е. predisposing к хирургическому вмешательству, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ или ТЭЛА, при которых она должна продолжаться как минимум 3 месяца. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы расценены по рекомендованной суточной дозе ОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы (QVIA MIDAS). *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВЗ МКБ-10⁴⁻⁶.

1. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // N Engl J Med. 2013 Aug 29; 369 (9): 799–808. 2. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // N Engl J Med. 2013 Feb 21; 368 (8): 699–708. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Пер. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. 4. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 5. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 6. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].



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





А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,#}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁴ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵ наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62-73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ОП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сыровоточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. ⁴ По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1