

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

РИСК РАЗВИТИЯ С-С ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФП
ПОСЛЕ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБА В УШКЕ
ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ
МИКРОСУДИСТОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
МИОКАРДА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ
ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ПАЦИЕНТОВ С ИМПТ

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ
И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ OFF-LABEL ВРАЧАМИ
КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

EARLY CARDIAC ELECTRICAL
AND STRUCTURAL CHANGES IN PATIENTS
WITH NON-OBESE NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ССЗ.
ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ ГЕРОНТОЛОГОВ
И ГЕРИАТРОВ

ЗНАЧЕНИЕ И ЦЕННОСТЬ
СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
«РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ»
В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

5'2021
Том 61



**ТЕРАПИЯ ЮПЕРИО®:
+10%* В ГОД –
ВОЗМОЖНОСТИ РОСТА
ФРАКЦИИ ВЫБРОСА¹**

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

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЮПЕРИО® – Валсартан-кальций, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** Сердечная недостаточность. Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперии® составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ИАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперии® следует в дозе 50 мг (25,2 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удвоением суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперии® возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юперии® входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперии® (клинически выраженное снижение АД, интерстициальное, нарушенное функции почек, следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперии® составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки не можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперии® можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. **Пациенты острых категорий.** Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с нарушениями функции легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Юперии® не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. Препарат Юперии® не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Данные по безопасности и эффективности применения препарата Юперии® у детей и подростков нет. Применение у пациентов старше 65 лет. У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к валсартану или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ИАПФ, а также период 36 часов после отмены ИАПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II. • Наследственный ангионевротический отек. • Одновременное применение с препаратами, содержащими аллискерен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <40 мл/мин/1,73 м²). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), биларный цирроз и холестаз. • Препарат Юперии® не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Препарат Юперии® не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперии® возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперии®. • При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперии® следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперии® следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперии®. При применении препарата Юперии® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Интерстициальное, препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперии® следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипохлоридоземия или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек. При развитии ангионевротического отека препарат Юперии® следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперии® не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нерожавшей расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Возможные действия.** Сердечная недостаточность. Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность, включая кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперкалиемия; часто – гипонатриемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головвокружение, головная боль, нечасто – ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органов слуха и слуховые нарушения: часто – вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – артериальная гипотензия; часто – обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: очень часто – нарушение функции почек; часто – почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** часто – повышенная утомляемость, астения. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Нарушения со стороны нервной системы: часто – головвокружение. **Взаимодействие.** Одновременное применение противопоказано: Противопоказано одновременное применение препарата Юперии® с аллискереном-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <40 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юперии® не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Первую инъекцию ИАПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперии®. • Одновременное применение не рекомендуется: АРА. • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперии® со статинами, симvastатином, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, вазодилататорами, вазодилаторами, симvastатином, транквизаторами, транквизаторами, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами GATP1B1, GATP1B3, DAT3 (например, рифампицином, циклооксигеном) или MP22 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперии®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

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

1. Pandey A. et al. Canadian Journal of Cardiology. doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.315. Одноцентровое исследование у пациентов с СНиФВ, продолжительность 1 год; n = 60. 2. Januzzi J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821. PROVE-HF: многоцентровое проспективное одностороннее открытое исследование у пациентов с СНиФВ, продолжительность наблюдения 52 недели; n = 794. 3. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ http://ccr.minzdrav.ru/%23/recommend/734_4, McCurray J.J.V. et al. NEJM. 2014;371:993-1004; PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНиФВ; медиана наблюдения 27 месяцев; n = 8442.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

5'2021

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)
Галевич 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 18.05.2021. 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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее <i>Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н.</i>	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия <i>Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А.</i>	17
--	----

Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST <i>Алексеева Я. В., Вышков Е. В., Павлюкова Е. Н., Усов В. Ю., Марков В. А., Рябов В. В.</i>	23
---	----

Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования <i>Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р., Нечепуренко А. А.</i>	32
--	----

Оценка информированности и опыт применения лекарственных препаратов off-label врачами клинических специальностей <i>Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Бернс С. А., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Белкин И. А.</i>	41
--	----

Early cardiac electrical and structural changes in patients with non-obese non-alcoholic fatty liver disease <i>Ekrem Aksu, Abdullah Sökmek, Murat İspiroğlu, Kadir Gişi, Enes Celik, Ahmet Çağrı Aykan</i>	51
---	----

Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В. А., Федюнина В.А., Огуркова О.Н.	59
---	----

Is Adiponectin Elevation Associated with Left Atrial Remodeling and Impaired Mechanical Functions? (a Speckle Tracking Study) Kalaycıoğlu Ezgi, Çetin Mustafa, Özyıldız Ali Gökhan, Kırış Tuncay, Turan Turhan.	65
---	----

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Мильто А.С., Алексанян Л.А., Тюхменев Е.А., Щедрина А.Ю., Розанов А.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Ерусланова К.А., Эсенбекова Э.Э., Федин М.А.	71
---	----

Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020 Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.А., Бондарева И.Б., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Дуляков Д.В., Козилова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Марцевич С.Ю., Панченко Е.П., Фомин И.В., Явлов И.С., Яхонтов Д.А.	79
--	----

ОБЗОР

Проблемы судебно-медицинской экспертной оценки ранних и поздних осложнений интервенционных методов лечения ишемической болезни сердца Коломовец И.А., Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Бачурин С.С., Березовский Д.П.	82
--	----

Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н.

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

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

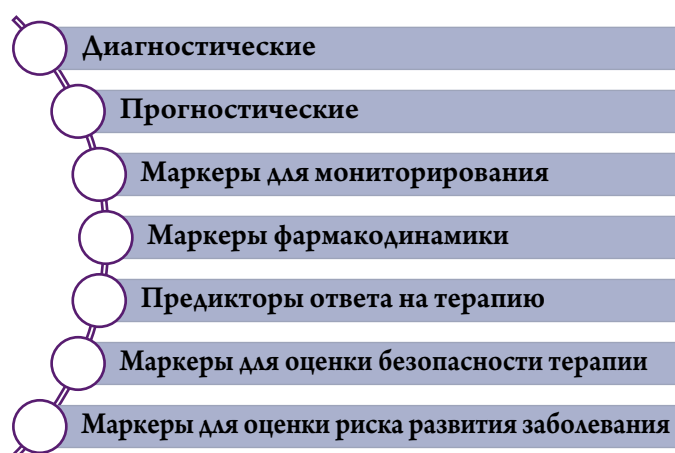
Сердечная недостаточность (СН) является финалом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний и причиной госпитализации 49% больных в кардиологический стационар. Имеющиеся инструментальные диагностические методики и биомаркеры не всегда позволяют верифицировать СН, особенно это касается больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Большие трудности возникают при прогнозировании развития хронической СН у пациентов с факторами риска. В настоящее время для диагностики, прогнозирования и ведения пациентов с СН широко используются и внесены в клинические рекомендации по диагностике и лечению СН натрийуретические пептиды (НУП). В ходе многочисленных наблюдений понимание значений НУП изменилось, и появилась потребность в новых биомаркерах, позволяющих улучшить понимание сложного процесса заболевания СН и персонализировать лечение посредством лучшего индивидуального фенотипирования. Кроме того, использование современных технологий, таких как транскриптомный, протеомный и метаболомный анализ, позволяет идентифицировать новые биомаркеры и глубже понять патогенетические особенности течения СН. Целью этой работы служит обсуждение последних данных в отношении НУП и новых наиболее перспективных биомаркеров с позиции возможности их применения в клинической практике.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность; биомаркеры; натрийуретические пептиды; sST2; галектин-3; микроРНК; метаболомика
Для цитирования	Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(5):4–16. [Russian: Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):4–16].
Автор для переписки	Кожевникова Мария Владимировна. E-mail: kozhevnikova-m@inbox.ru

Биомаркеры прочно вошли в клиническую практику как удобная простая методика диагностики и мониторинга состояния пациента [1, 2]. Преимуществом использования биомаркеров служит возможность диагностики на раннем этапе развития заболевания, до появления тяжелой клинической симптоматики или клинически значимых структурных изменений внутренних органов. Это наиболее важно для раннего выявления сердечной недостаточности (СН), так как первые клинические проявления неспецифичны и часто приводят к несвоевременной постановке правильного диагноза, что связано с ухудшением прогноза. Другим важным аспектом использования биомаркеров у пациентов с СН служит «биомониторинг» на фоне терапии. Волнообразное течение СН с периодами ремиссии и прогрессирования заболевания требует постоянного контроля состояния пациента и часто сопряжено с трудностями коррекции терапии. Использование биомаркеров для оценки эффективности лечения или для выявления доклинического ухудшения может в значительной степени снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). И, наконец, биомаркеры предоставляют информацию о сложной патофизиологии, определяющей фенотип СН, и позволяют выявить терапевтические мишени для патогенетического лечения. Таким образом, по-

нятие «биомаркер» включает разные аспекты, и хотя определение, предложенное Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), что «биомаркер – это определенная характеристика, которая служит индикатором нормальных биологических процессов, патогенных процессов или реакции на воздействие или вмешательство», на первый взгляд кажется простым, однако оно должно включать широкое разнообразие показателей в зависимости от цели их использования (рис. 1, адаптировано по [3]).

Рисунок 1. Функциональные типы биомаркеров



Предложенная в 2008 г. классификация биомаркеров СН, основанная на патогенезе заболевания, постоянно дополняется, а появление новых методик диагностики в значительной степени расширяет наше понятие о пато-

Рисунок 2. Биомаркеры сердечной недостаточности



BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид); NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В типа); MR-proANP – mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (срединный фрагмент натрийуретического пептида А типа); MR-proADM – Mid regional pro-adrenomedullin (среднерегиональный участок проадреномедулина); ST2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2); ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

физиологических путей развития СН (рис. 2, адаптировано по [4]). Несмотря на многочисленные работы в этой области, надежность и клиническая значимость большинства из них до конца неясны. В этой работе мы обсудим современное состояние вопроса, новые данные и положения в отношении использования натрийуретических пептидов (НУП), новых биомаркеров СН, наиболее хорошо изученных, а также такие современные перспективные направления поиска биомаркеров, как оценка экспрессии микроРНК и метаболомика.

Натрийуретические пептиды

Открытие НУП берет свое начало в 1963 г., когда впервые были обнаружены секреторные гранулы в предсердиях животных [5]. Спустя 18 лет в эксперименте было установлено, что инъекции гомогенизированных экстрактов ткани предсердий вызывают повышение натрийуреза [6]. В дальнейшем была определена структура предсердного НУП, а затем и мозгового НУП (BNP), который дает схожий диуретический эффект. Первые работы по оценке роли НУП в диагностике СН были опубликованы в конце 90-х годов XX века. Проведенные на протяжении почти 20 лет исследования в этой области позволили убедиться в диагностической ценности НУП и возможности использования этих биомаркеров в клинической практике. В настоящее время исследование уровня НУП внесено во все клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с острой и хронической СН [1].

Высвобождение НУП стимулируется повышением конечного диастолического давления в камерах сердца и их перегрузкой объемом. Причиной этого состояния, называемого миокардиальным стрессом, могут стать дисфункция левого желудочка (ЛЖ), легочная гипертензия, ишемия миокарда, врожденные и приобретенные заболевания миокарда, клапанные пороки, нарушения ритма сердца. Экскреция НУП осуществляется почками, поэтому снижение функции почек приводит к повышению концентрации циркулирующих белков.

Концентрации как BNP, так и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) у лиц с ожирением ниже, чем у людей с нормальной массой тела как при ХСН, так и без нее. Причина подобной взаимосвязи остается не совсем понятной, особенно принимая во внимание наличие «парадокса ожирения» у пациентов с ХСН, при котором легкая степень ожирения связана с улучшением выживаемости. С клинической точки зрения необходимо учитывать риск более низких концентраций НУП у лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². У пациентов этой категории целесообразно рассматривать снижение значения пороговых концентраций до 50% для диагностики СН. Таким образом, при интерпретации ре-

зультатов уровня этого биомаркера необходимо помнить о наличии факторов, повышающих их уровень, и факторов, приводящих к более низким, чем ожидаемые, концентрациям НУП.

Причины повышения концентрации натрийуретических пептидов:

1. Кардиальные

- Сердечная недостаточность
- Острый коронарный синдром
- Кардиомиопатия
- Перикардит
- Пороки клапанов сердца
- Фибрилляция предсердий
- Легочная гипертензия
- Миокардит
- Операция на сердце
- Врожденный порок сердца
- Кардиоверсия, абляция

2. Некардиальные

- Пожилой возраст
- Анемия
- Легочная эмболия
- Апноэ во сне
- Сепсис
- Ожоги
- Токсико-метаболические нарушения
- Почечная недостаточность

Пороговые уровни NT-proBNP и BNP оценивались в ряде клинических исследований. Было продемонстрировано, что их значения при острой СН (ОСН) и ХСН значительно различаются, при этом уровень NT-proBNP <300 пг/мл полностью исключает наличие ОСН [7]. Сложным нерешенным вопросом остается использование НУП в клинических исследованиях в качестве критерия включения и исключения, критерия ответа на терапевтические вмешательства или показателя конечной точки. Использование BNP или NT-proBNP в качестве критериев включения основано на убеждении, что этот подход позволяет точно верифицировать СН и может помочь в достижении набора соответствующих пациентов и увеличении частоты событий [8]. Несмотря на широкое распространение этого подхода, существует непоследовательность в том, как результаты анализа BNP или NT-proBNP используются в клинических исследованиях [9]. Анализ 3 446 клинических исследований СН, среди которых в 365 использовали BNP или NT-proBNP в качестве критерия включения, продемонстрировал, что пороговые значения, используемые в качестве критерия включения, значительно различались в проведенных исследованиях. При этом лишь в 13 (10,3%) из 126 исследований ОСН

Таблица 1. Рекомендации по оценке НУП в клинических исследованиях

Если цель – исключение пациентов без СН
а. BNP <100 пг/мл или NT-proBNP <300 пг/мл для исключения ОСН
б. BNP <35 пг/мл или NT-proBNP <125 пг/мл для исключения ХСН
Если цель состоит в том, чтобы включить пациентов с вероятной ОСН в отделение неотложной помощи, должны присутствовать симптомы одышки, сопровождаемые следующими пороговыми значениями
а. BNP >100 пг/мл
б. NT-proBNP >450 пг/мл (возраст <50 лет); >900 пг/мл (возраст 50–75 лет); >1800 пг/мл (возраст >75 лет)
Оценка риска у пациентов с СНнФВ и СНсФВ
а. BNP ≥100 пг/мл или NT-proBNP ≥360 пг/мл для СНсФВ
б. BNP ≥150 пг/мл или NT-proBNP ≥600 пг/мл для СНнФВ
в. Учитывать клинические проявления, включая тяжесть симптомов, ФВ ЛЖ и сопутствующие заболевания, независимо от наблюдаемого риска у пациентов с повышенным уровнем BNP или NT-proBNP

НУП – натрийуретические пептиды; СН – сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В типа.

и в 48 (20,1%) из 239 исследований ХСН использовали различные пороговые уровни НУП в зависимости от наличия факторов, способных повлиять на результат, таких как фибрилляция предсердий (ФП), возраст или ИМТ. Только в 6 (2,5%) исследованиях ХСН были скорректированы пороговые значения для групп пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) или СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Стоит отметить, что при использовании НУП в качестве критериев включения наиболее частой причиной прекращения исследования был недостаточный набор пациентов. Безусловно, отсутствие стандартизации методики использования НУП в клинических исследованиях создает трудности в интерпретации результатов и в разработке дальнейших практических рекомендаций. В связи с этим авторами публикации, N. E. Ibrahim и соавт., были предложены рекомендации по дальнейшему использованию НУП в клинических исследованиях (табл. 1, адаптировано по [9]).

Прогностическая роль

Прогностическая роль НУП оценена в ряде исследований. Так, K. Salah и соавт. [10] в 2014 г. было продемонстрировано, что кумулятивная смертность в течение 180 дней пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с ОСН, составила 4,1% среди пациентов с уровнем NT-proBNP <1500 пг/мл. При уров-

не NT-proBNP до 1500–5 000 пг/мл смертность удваивалась, при уровне NT-proBNP от 5 000 до 15 000 пг/мл составляла 24% и достигала 41% у пациентов с уровнем NT-proBNP более 15 000 пг/мл [10]. Помимо этого, повышение концентрации НУП может не только использоваться в качестве прогностического маркера у пациентов с установленным диагнозом СН, но и выявлять группу пациентов с повышенным риском даже в отсутствие симптомов СН. Так, в крупном исследовании с участием 30 487 пациентов, среди которых у 62% не было признаков СН, повышение уровня BNP ассоциировалось с двукратным увеличением смертности, причем сопоставимым с группой пациентов, страдающих СН [11]. Возможность использования BNP для стратификации риска и мониторингования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была изучена в исследовании STOP-HF. В исследование были включены 1374 участника, имеющих факторы риска развития СН, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, ишемическая болезнь сердца, клинически значимые нарушения ритма сердца. Наличие инструментальных признаков систолической дисфункции или клинических признаков СН было критерием исключения. У всех пациентов оценивался уровень BNP, однако врач общей практики имел доступ к результатам теста только пациентов основной группы. В случае повышения уровня BNP >50 пг/мл пациент направлялся на консультацию к кардиологу. Пациенты из группы контроля проходили ежегодное обследование и получали стандартную терапию. Период наблюдения составил 4 года. Мониторинг концентрации НУП позволило снизить комбинированные показатели систолической дисфункции ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ и СН, а также количество экстренных госпитализаций по поводу тяжелых ССО [12].

Терапия под контролем концентрации НУП

Если диагностическая и прогностическая роль НУП при ХСН хорошо изучена, то для определения тактики ведения пациента под контролем концентрации НУП данные противоречивы. Первые работы в этом направлении были многообещающими. Р. Jourdain и соавт. [13] в исследовании STARS-BNP продемонстрировали статистически значимое снижение смертности и продолжительности пребывания в стационаре по поводу СН (24%) в группе пациентов, страдающих ХСН II–III функционального класса по NYHA и получающих терапию, целью которой было достижение уровня BNP <100 пг/мл по сравнению с пациентами, получавшими терапию без контроля BNP (52%). Однако только около трети пациентов основной группы достигли целевого уровня BNP [13]. Аналогичные результаты были полу-

чены в исследовании Pro-BNP [14]. Однако более поздние и крупные работы демонстрируют отсутствие преимущества терапии под контролем концентрации BNP. GUIDE-IT представляло собой рандомизированное многоцентровое исследование, включившее 1100 пациентов с СНнФВ, повышенными уровнями BNP в течение предшествующих 30 дней и анамнезом ХСН. Пациенты были рандомизированы в группу терапии под контролем NT-proBNP с целью достижения целевого уровня <1000 пг/мл либо в группу стандартной терапии согласно клиническим рекомендациям. Первичными конечными точками были смерть от ССЗ и время до первой госпитализации по поводу ХСН. В исследование были включены 894 пациента, которые наблюдались в среднем в течение 15 мес. Первичная конечная точка достигнута у 164 (37%) пациентов в группе с контролем биомаркеров и у 164 (37%) пациентов в группе обычного лечения (скорректированное отношение рисков – ОР 0,98 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,79–1,22; $p=0,88$). Снижения частоты вторичных конечных точек или достижения целевых уровней NT-proBNP выявлено не было. Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием эффекта от выбранной стратегии [15]. Таким образом, если пациент получает адекватную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями и находится под наблюдением врача, то стратегия с дополнительным контролем НУП не будет иметь преимущества.

Результаты проведенных в последние годы исследований по изучению НУП нашли свое отражение в клинических рекомендациях по использованию НУП, разработанных Европейским обществом кардиологов в 2019 г. [16].

Основные положения Практического руководства по использованию концентраций натрийуретического пептида, разработанного Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов

1. НУП всегда следует использовать вместе со всей другой клинической информацией.
2. НУП являются разумной заменой измерения внутрисердечных объемов и давления наполнения.
3. НУП следует измерять у всех пациентов с симптомами СН, такими как одышка или утомляемость, что облегчает раннюю диагностику и стратификацию риска развития СН.
4. НУП обладают очень высокой диагностической точностью при дифференциации причины одышки: чем выше НУП, тем выше вероятность того, что одышка вызвана СН.

5. Оптимальные пороговые концентрации НУП для диагностики ОСН у пациентов с острой одышкой в отделениях неотложной помощи выше, чем при ХСН у пациентов с одышкой при физической нагрузке.
6. Пациенты с ожирением имеют более низкие концентрации НУП, что обуславливает необходимость использования более низких пороговых концентраций (примерно на 50% ниже).
7. У пациентов с СН в стабильном состоянии, а также у пациентов с другими заболеваниями сердца, такими как инфаркт миокарда, пороки клапанов сердца, ФП или тромбоэмболия легочной артерии, концентрации НУП имеют высокую прогностическую точность в отношении смерти и госпитализации по поводу СН.
8. Скрининг с применением НУП для раннего выявления заболеваний сердца, включая систолическую дисфункцию ЛЖ, у пациентов с факторами риска развития ССЗ может помочь выявлять пациентов с повышенным риском, что позволит принять профилактические меры для предотвращения развития СН.
9. BNP, NT-proBNP и MR-proANP имеют сопоставимую диагностическую и прогностическую значимость.
10. У пациентов в шоковом состоянии НУП не могут использоваться для определения причины шока (например, кардиогенный шок или септический шок), но остаются прогностически значимыми.
11. НУП не могут идентифицировать основную причину СН и, следовательно, в случае их повышения всегда должны использоваться в сочетании с визуализацией сердца.

Отечественные клинические рекомендации по ХСН от 2020 г. более категоричны. «Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование в крови уровня мозгового НУП и N-концевого фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP)». Имеется также комментарий: «натрийуретические пептиды – биологические маркеры ХСН, показатели которых также используются для контроля эффективности лечения. Нормальный уровень НУП у нелеченных пациентов практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз ХСН маловероятным. При постепенном (не остром) дебюте симптомов заболевания уровни NT-proBNP и BNP ниже 125 и 35 пг/мл соответственно свидетельствуют об отсутствии ХСН» [1].

Таким образом, опыт, накопленный за последние 20 лет, привел к изменению понимания интерпретации тестов НУП, и возникла необходимость в поиске новых, более специфичных, точных и доступных биомаркеров.

Стимулирующий фактор роста sST2

Еще один наиболее хорошо изученный маркер СН – стимулирующий фактор роста кодируемый геном 2 (ST2). ST2 является белком семейства рецепторов интерлейкина (IL)-1, высвобождающимся в условиях миокардиального стресса, и имеет 2 изоформы: трансмембранный лиганд ST2L и растворимый циркулирующий компонент (sST2) [17]. Интерлейкин-33, член суперсемейства IL-1 цитокинов, экспрессируемых в эпителиальных и эндотелиальных клетках, служит лигандом для ST2. ИЛ-33 оказывает кардиопротективное действие посредством снижения апоптоза и подавления фиброза. Растворимый компонент (sST2), напротив, действует как рецептор-ловушка для ИЛ-33, предотвращая его связывание с лигандом ST2, что приводит к гибели кардиомиоцитов, фиброзу и ремоделированию желудочков. В ряде исследований показана роль этого маркера не только как маркера фиброза, но и воспаления. Принимая во внимание роль участия sST2 в таких патогенетических аспектах, как фиброобразование, миокардиальный стресс и воспаление, на использование данного протеина как потенциального маркера СН возлагают большие надежды.

Диагностика и прогнозирование СН

Первые работы по диагностической значимости ST2, хотя и показали повышение его концентрации у пациентов с ОСН, но при сравнительном анализе диагностическая ценность НУП превышала таковую sST2 [18]. При этом преимущество ST2 в качестве прогностического маркера было подтверждено серией исследований и мета-анализов. Так, мета-анализ А. Аимо и соавт. [19], проанализировавших 7 исследований с общим числом 6372 больных с ХСН, продемонстрировал высокую прогностическую точность как для оценки риска смерти от всех причин (ОР составило 1,75 при 95% ДИ 1,37–2,22), так и для смерти от ССЗ (ОР 1,79 при 95% ДИ 1,22–2,63; $p < 0,001$) [19]. Крупное исследование PARAGON-HF стало еще одним подтверждением высокой прогностической роли ST2. Повышение исходных уровней sST2 статистически значимо ассоциировалось с увеличением частоты случаев смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу СН [20]. А. А. Скворцов и соавт. [21] показали, что наибольшую чувствительность в отношении развития в течение года комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторная госпитализация по причине СН, декомпенсация СН и клиническая смерть с успешной реанимацией) у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, имели уровни sST2. При этом прогностическое значение имела также динамика концентрации sST2 на фоне терапии [21].

Супрозафен

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ в 1 таблетке



НОРМАЛИЗАЦИЯ
ЛИПИДНОГО СПЕКТРА^{3,4}

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ^{5,6}

ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ
В РОССИИ
ФИКСИРОВАННАЯ
КОМБИНАЦИЯ
РОЗУВАСТАТИНА
И ФЕНОФИБРАТА^{1,2}

Супрозафен. Регистрационный номер: ЛП-006619. **Группировочное наименование:** розувастатин + фенофибрат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг +145 мг, 10 мг + 145 мг. **Показания к применению:** лекарственный препарат Супрозафен предназначен для применения у взрослых пациентов, которым показан одновременный прием розувастатина и фенофибрата в соответствующих дозах, при наличии следующих дислипидемий: – первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, снижение массы тела, физические упражнения) оказываются недостаточными; – гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете. Лекарственный препарат Супрозафен не должен применяться для стартовой терапии у пациентов, ранее не получавших гиполипидемические средства. **Противопоказания:** гиперчувствительность к розувастатину, фенофибрату или любому компоненту препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени: класс С по классификации Чайлд-Пью (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; миотоксичность на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией; одновременный прием лекарственного препарата Супрозафен и циклоспорина, других фибратов или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, аторвастатин, симвастатин и т.д.); у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; врожденная галактоземия, непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит сахарозу). **С осторожностью:** почечная недостаточность легкой степени тяжести, одновременный прием пероральных антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (азиатская раса), заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** прием Супрозафена противопоказан при беременности и в период лактации. Фертильность: Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у людей отсутствуют. Беременность: нет достаточных данных о применении фенофибрата у беременных. В случае возникновения беременности в процессе терапии, прием препарата Супрозафен должен быть прекращен немедленно. Период грудного вскармливания: Прием препарата Супрозафен в период грудного вскармливания противопоказан. При необходимости применения при лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы*:** внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой. До начала терапии препаратом Супрозафен пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 мг + 145 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена через 4 недели до максимальной дозы 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки. Пожилые пациенты. Коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Супрозафен следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью применение препарата Супрозафен противопоказано. Пациенты с нарушением функции печени. Препарат Супрозафен противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и с тяжелыми нарушениями функции печени. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов разных этнических групп отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Генетический полиморфизм. Для носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки. Сопутствующая терапия. При одновременном применении препарата Супрозафен с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Супрозафен. Дети. Препарат Супрозафен противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет. **Побочное действие*:** со стороны эндокринной системы: сахарный диабет 2 типа; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, рвота, диарея, метеоризм, тошнота, запор; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности сывороточных трансаминаз; со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия; общие расстройства и нарушения в месте введения: астенический синдром, лабораторные данные: повышение уровня гемоглобина крови. При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о побочных эффектах: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гиперликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина. Описание отдельных нежелательных реакций при применении розувастатина: со стороны почек и мочевыводящей системы: протенинурия; со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия, миопатия (включая миозит); лабораторные показатели: при приеме розувастатина отмечали изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глutamилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** Информация о передозировке для лекарственного препарата Супрозафен отсутствует. Розувастатин: при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: симптоматическое. Фенофибрат: есть единичные сообщения о передозировке, о симптомах не сообщалось. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** при приеме фенофибрата одновременно со статинами (правастатин, симвастатин, аторвастатин) или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышцы. Дозу розувастатина корректируют при необходимости применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Требуется соблюдать особую осторожность при применении с антиагрегантами, гемфибролилом и другими гиполипидемическими средствами, ингибиторами транспортных белков, ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), изоферментами цитохрома P450, фузидовой кислотой, циклоспорином, эзетимибом, эритромицином, антагонистами витамина К, пероральными контрацептивами/гормонами заместительной терапии, пероральными антикоагулянтами, производными тиазидолидиона (глитазонами), севестрантами желчных кислот, астрогеном. **Особые указания*:** перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперлипидемии. Розувастатин. Почечные эффекты: у пациентов, получающих высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протенинурия. Определение креатининфосфорилизации: терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт. Лечение: прием розувастатина прекратить или уменьшить дозу, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. Ингибиторы протеаз: не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз. Интерстициальное заболевание легких: при подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию препаратом Супрозафен. Сахарный диабет 2-го типа: при концентрации глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатина ассоциировалась с повышенным риском развития СД 2-го типа. Фенофибрат. Функция печени: пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ > 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат. Панкреатит: описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. Мышцы: токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). В этих случаях лечение препаратом Супрозафен необходимо прекратить. Почечная функция: при повышении концентрации креатинина > 50% выше ВГН лечение следует приостановить. Гематологические нарушения: после начала терапии фенофибратом наблюдалась легкая или умеренная анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получающих фенофибрат. Гиперчувствительность немедленного типа: в случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение препарата. Гиперчувствительность замедленного типа: при подозрении на серьезные нежелательные реакции со стороны кожи необходимо прекратить прием и проводить специфическое лечение. Парадоксальное снижение ЛВП: при выраженном снижении содержания ЛВП следует отменить препарат и контролировать содержание ЛВП до возвращения к исходным значениям. Вспомогательные вещества: препарат Супрозафен содержит лактозу и сахарозу, его не следует применять при лактазной недостаточности, непереносимости галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденной фруктоземии, недостаточности сахаразы-изомальтазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психоomotorной реакцией (риск развития головокружения). **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 19.03.2021 на основании ИМП ЛП-006619 от 04.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрозафен от 04.12.2020. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Rohit D and Shankar I. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. Int J Pharmacol and Clin Sci. 2016;5(1):25-31. 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):843-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 6. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2027.

RUS2185008 (v1.0)

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»

Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.ru.abbott



Терапия под контролем sST2

Проведенные исследования демонстрируют изменение уровня sST2 в ответ на терапию, что в сочетании с его высокой прогностической значимостью делает обоснованным применение данного биомаркера для оптимизации лечения пациентов с СН. С целью оценки эффективности терапии под контролем sST2 недавно проведено слепое рандомизированное контролируемое исследование STADE-HF, в которое были включены 123 пациента, госпитализированных по поводу ОСН. Пациенты были рандомизированы в группу обычного лечения (неизвестный уровень sST2) или в группу лечения с контролем уровня sST2, для которых он был известен и оценивался на 4-й день госпитализации для определения тактики ведения. Первичной конечной точкой стала частота повторных госпитализаций по любой причине через 1 мес. Достоверных различий по конечной точке между группами обнаружено не было, однако снижение концентрации sST2 более чем на 18% ассоциировалось с более низкой частотой повторной госпитализации [22].

Суммируя изложенное, можно констатировать высокую прогностическую роль sST2 при СН. Стоит отметить преимущество этого биомаркера перед НУП в отсутствии влияния на его уровень факторов риска (пол, ИМТ, снижение функции почек). Наконец, заслуживают дальнейшего изучения отдаленные результаты лечения под контролем sST2.

Галектин-3

С учетом патогенетической значимости фиброза в развитии СН возрастает интерес к изучению галектина-3, представляющего собой лектиновый продукт макрофагов, который играет роль в каскаде реакций, ведущих к фиброзу тканей. Роль галектина-3 в ремоделировании миокарда впервые описана в 2006 г. R. R. van Kimmenade и соавт. [23].

Диагностика и прогнозирование СН

Диагностическое значение галектина-3 широко изучается у пациентов как с ОСН, так и с ХСН. Контролируемое рандомизированное исследование HF-ACTION продемонстрировало значительное повышение уровня галектина-3 у пациентов с ХСН. Однако как предиктор неблагоприятных исходов этот биомаркер проигрывал НУП [24]. С учетом роли фиброза в патогенезе развития СНсФВ представляют интерес данные, полученные в исследовании Ю. В. Дуболазовой и О. М. Драпкиной [25], которые выявили значительное повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови у больных с СНсФВ по сравнению с таковым у пациентов с СНнФВ. Подтверждение возможной перспективы использования этого биомаркера в диагностике именно СНсФВ мож-

но найти в работе J. Kanukurti и соавт. [26], показавших, что при пороговых значениях 10,1 нг/мл сывороточный галектин-3 имеет чувствительность 77,78%, специфичность 95% с площадью под кривой (AUC) 0,93, и это превышает диагностическую чувствительность NT-proBNP у пациентов данной группы.

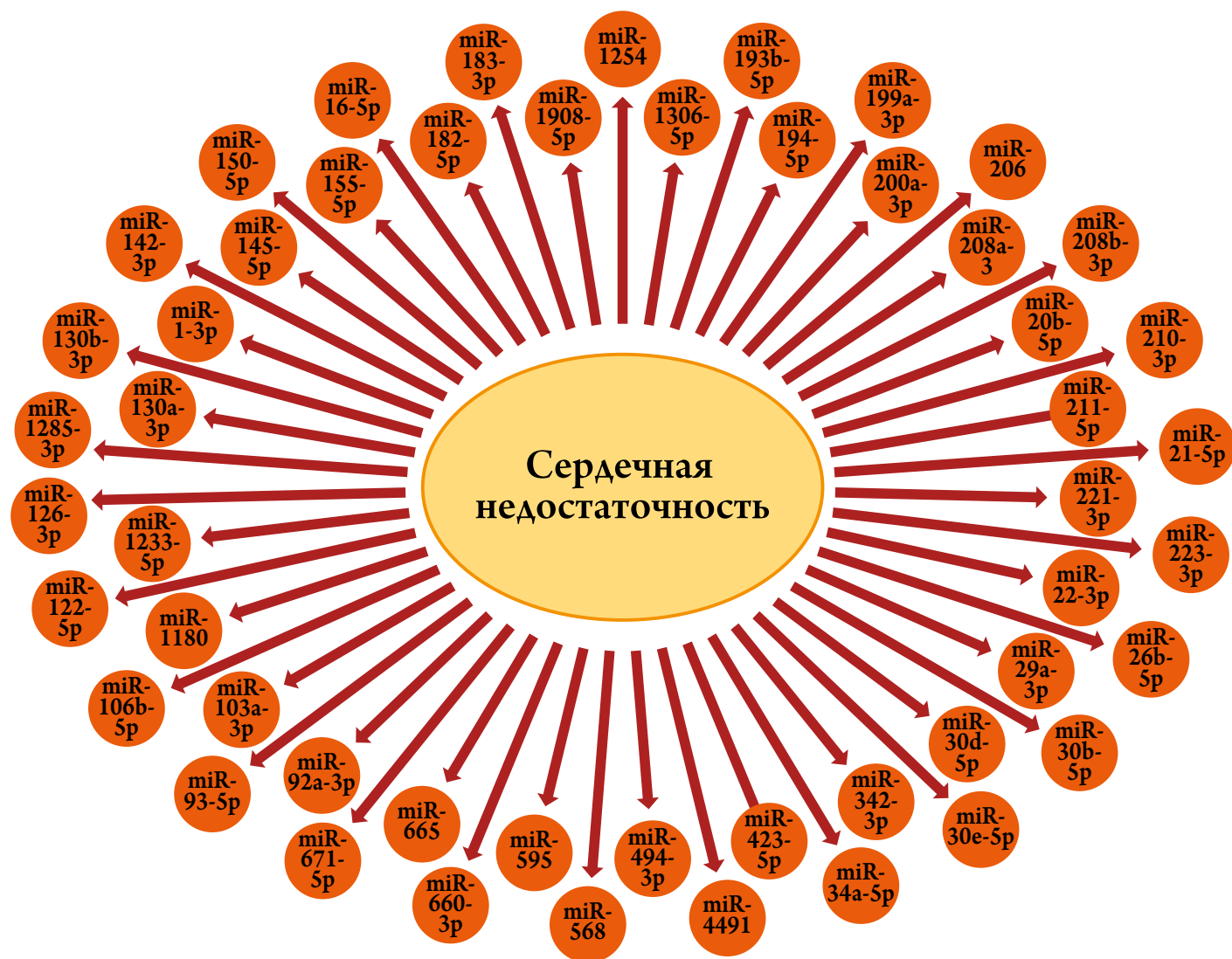
Вопрос о прогностической роли галектина-3 остается открытым. В исследовании по оценке эффективности терапии валсартаном (Val-HeFT) исходный уровень галектина-3 не был связан с рисками смерти от всех причин или госпитализации, обусловленной СН. Однако при наблюдении в динамике увеличение уровня галектина-3 на каждый 1 нг/мл было сопряжено с повышением риска смерти на 2,9%, первичных конечных точек на 2,1%, а также госпитализаций по поводу СН на 2,2% [27]. При сравнении прогностической значимости обсуждаемых биомаркеров стоит отметить превосходство sST2 в оценке риска развития конечных точек [28].

Резюмируя изложенное, можно констатировать, что галектин-3 остается привлекательным кандидатом для диагностики СНсФВ. Однако вопрос о применении его как прогностического маркера и способа мониторинга терапии СН остается малоизученным.

Омные биомаркеры

Омные науки включают 4 уровня: геномика (изучение генов и их функций), транскриптомика (исследование всех молекул РНК, включая некодирующие РНК), протеомика (оценка белков) и метаболомика (анализ молекул, участвующих в метаболизме). Стремительное развитие постгеномных исследований в последнее десятилетие подарило надежду на разработку новых биомаркеров и вызвало ажиотаж во всех областях медицины, включая кардиологию. Под постгеномными исследованиями понимается изучение механизмов, способных влиять на изменение экспрессии генов, или, иными словами, изменение синтеза белков, без изменения последовательности ДНК. Экспериментальные исследования позволили связать наличие факторов риска с эпигенетическими модификациями. В настоящее время считается, что инициируют и поддерживают эпигенетические изменения, по крайней мере, три механизма: метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующая РНК (нкРНК). Обнаружение таких нкРНК, как микроРНК, длинные некодирующие РНК (днкРНК) и кольцевые РНК, циркулирующие в крови и других биологических жидкостях, в совокупности с данными о стабильности этих молекул делает их потенциально интересными и перспективными биомаркерами для диагностики и мониторинга различных заболеваний.

Наиболее изучены микроРНК, которые контролируют экспрессию генов посредством деградации транс-



людьми, как правило, не отражаются на уровнях циркулирующих микроРНК. Более того, среди циркулирующих нкРНК преобладали микроРНК, экспрессируемые гемопоэтическими и эндотелиальными клетками, и только 0,1% составляли микроРНК, специфичные для сердца. Однако экспрессия именно этих микроРНК коррелировала с изменениями экспрессии тканевых микроРНК. Хотя низкие концентрации микроРНК в крови могут затруднить их обнаружение, они являются крайне специфичными маркерами [33]. А. J. Tijssen и соавт. [34] выявили повышение концентрации циркулирующих miR-423-5p у пациентов с СН и схожую тканевую экспрессию при патологоанатомическом исследовании у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Стоит также отметить, что циркулирующие микроРНК при СН могут быть следствием системных нарушений, вызванных перегрузкой объемом и нарушением перфузии органов, что в свою очередь может быть интересно с точки зрения поиска возможных биомаркеров.

Диагностика СН

Первые работы по оценке диагностической роли микроРНК при ОСН и ХСН появились около 10 лет назад. В ходе исследований на небольшой выборке пациентов наиболее интересные результаты были продемонстрированы в отношении miR-21, ассоциированной с фиброзом, гипертрофией миокарда и апоптозом; miR-23, связанной с регуляцией ангиогенеза и апоптоза, и miR-423-5p, которая в ряде клинических исследований проявила себя как диагностический и прогностический маркер СН [29]. Привлекательными представляются данные исследования M-F. Seronde и соавт. [29], в которое были включены не только 294 пациента с ОСН, но также 58 пациентов с одышкой некардиальной этиологии и 44 пациента с ХСН. Было показано значительное снижение экспрессии miR-126 и miR-423-5p в группах пациентов с одышкой по сравнению с группой больных ХСН. При этом уровни miR-21 и miR-23 не различались между группами. В этом же исследовании была отражена прогностическая роль miR-423-5p, как в основной группе, так и в группе валидации (711 пациентов) [29]. Недавно опубликованы результаты исследования оценки экспрессии 132 микроРНК у 1700 пациентов. В ходе анализа выявлена панель из 8 микроРНК, обладающая высокой специфичностью и чувствительностью, сопоставимой с таковыми НУП. При этом совокупная оценка НУП и панели микроРНК повышала специфичность до 99%. Еще одной целью исследования было изучение микроРНК в качестве маркера, дифференцирующего СНнФВ и СНсФВ. Однако чувствительность и специфичность в этом случае были значительно ниже [31].

Прогнозирование СН

Прогностическое значение микроРНК для развития СН также вызывает интерес. Наряду с небольшими исследованиями появляются работы, изучающие более крупные когорты с использованием стандартизованных методов измерения. Так, A. Bayés-Genis и соавт. [35] исследовали прогностическую ценность 12 циркулирующих микроРНК в двух независимых когортах, общее число участников которых составило 2 203, и показали статистически значимую связь miR-1254 и miR-1306-5p с развитием таких конечных точек, как смерть от всех причин и госпитализация по причине СН.

Лечение под контролем микроРНК

Оценка концентрации микроРНК в качестве маркера терапевтического ответа может быть весьма перспективной в связи с тем, что микроРНК регулируют различные механизмы ремоделирования миокарда

и по-разному экспрессируются в зависимости от степени структурных и функциональных нарушений в работе сердца. В недавней работе проводился анализ экспрессии 84 микроРНК до и после имплантации ресинхронизирующего устройства. Обнаружены 24 циркулирующих микроРНК, ассоциированные с наличием СН, и 5 микроРНК (26b-5p, 145-5p, 92a-3p, 30e-5p, 29a-3p), уровень которых прямо коррелировал с уровнем фракции выброса ЛЖ и обратно – с концентрацией NT-proBNP. При этом индуцированное CRT обратное ремоделирование миокарда ЛЖ и улучшение систолической функции сердца ассоциировались с повышением экспрессии 19 микроРНК. Отсутствие положительных эффектов после имплантации устройства сопровождалось изменением экспрессии лишь 6 микроРНК [32]. Недавно опубликованы результаты анализа уровня микроРНК у пациентов с тяжелой ХСН и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Было продемонстрировано статистически значимое повышение экспрессии микроРНК-101, -27, -339 и -424 в плазме крови у пациентов с терминальной стадией ХСН. При этом в ранние сроки после трансплантации у реципиентов сердца уровни экспрессии микроРНК-101 и -27 снижались [36].

Эти результаты представляют интерес не только для разработки предикторов ответа на медикаментозную терапию и имплантацию устройств, но и позволяют предположить, что разработка лекарственных средств на основе микроРНК может помочь улучшить исходы пациентов с СН.

Принимая во внимание сложности диагностики СНсФВ, поиск микроРНК, дифференцирующих СНнФВ и СНсФВ, вызывает активный интерес. Первые работы описали панели микроРНК, значимо различающихся у пациентов с СНнФВ и СНсФВ [37–39]. В 2019 г. Y.-T. Chen и соавт. [40] сообщили об идентификации двух микроРНК, miR-3135b и miR-3908, характерных для СНсФВ, и подчеркнули их потенциал в качестве маркеров, дифференцирующих СНнФВ и СНсФВ. Стоит отметить, что выборки пациентов в этих исследованиях были малы, каждое представило уникальный набор микроРНК, и результаты оказались противоречивыми. Это может быть обусловлено как различными критериями включения, так и гетерогенными сопутствующими заболеваниями.

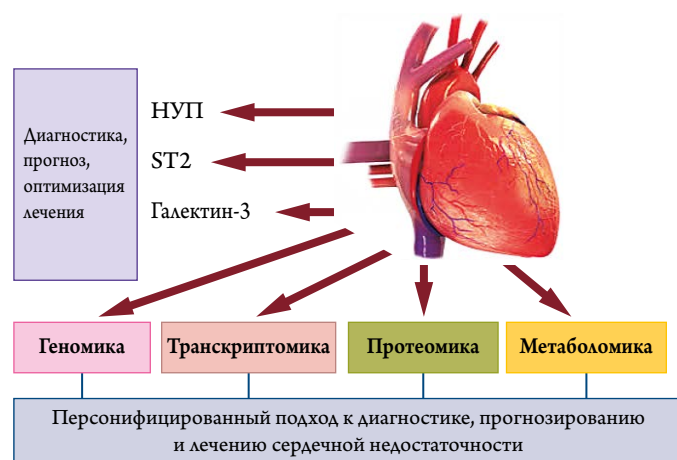
Предстоит еще долгая работа по изучению биологической роли, патогенетических особенностей и диагностических возможностей циркулирующих микроРНК при СН. Прежде всего, необходимо решить ряд технических задач и стандартизировать методику, чтобы достигнуть лучшей воспроизводимости результатов. Лишь после этого можно будет говорить о внедрении в кли-

ническую практику протоколов для использования микроРНК. Но уже сегодня можно говорить о большом потенциале оценки микроРНК как биомаркера, обладающего более сильной диагностической и прогностической ценностью, чем обычные показатели [41].

Метабомика

Еще одним многообещающим направлением для поиска биомаркеров СН служит метаболомика – всесторонняя оценка эндогенных метаболитов. Недавние достижения в этой области позволили понять критическую роль ранее неизвестных метаболитов или метаболических путей в развитии сердечно-сосудистой патологии. Учитывая высокую энергетическую потребность миокарда, системные нарушения метаболизма и нарушения непосредственно метаболизма миокарда могут инициировать порочный круг, который вызывает СН и способствует ее прогрессированию СН [42]. В научной литературе появляется все больше работ, анализирующих ассоциацию метаболитов с параметрами ремоделирования миокарда и особенностями течения СН. Так, в ретроспективном исследовании данных метаболомного профиля 2 336 участников Фрамингемского исследования, период наблюдения за которыми составил в среднем 15,8 года, была продемонстрирована четкая связь трех метаболитов с параметрами ремоделирования ЛЖ: кинуренина, диацилглицерола и лейцина с конечным диастолическим размером ЛЖ [43]. В другом исследовании 74 пациентов с ишемической болезнью сердца обнаружена отрицательная корреляция уровня сфингозин-1-фосфата и сфингомиелина с величиной фракции выброса ЛЖ [44]. Наше исследование продемонстрировало значимую ассоциацию уровня циркулирующих ацикарнитинов со степенью гипертрофии миокарда и параметрами диастолической дисфункции [45].

Рисунок 4. Потенциальные биомаркеры сердечной недостаточности



Диагностика и прогнозирование СН

Диагностическая роль метаболомного профилирования плазмы была показана в исследовании M-L. Cheng и соавт. [46]. Наибольшую ценность для диагностики ХСН представляли метаболиты: гистидин, фенилаланин, спермидин и фосфатидилхолин С34:4. Статистически значимые различия в группах пациентов с различными стадиями ХСН были выявлены по концентрациям гистидина, фенилаланина, орнитина, спермина, спермидина, фосфатидилхолинов и таурина [47]. Метаболомное профилирование позволяет идентифицировать биомаркеры не только с использованием плазмы крови, но и мочи. Так, S-M. Kang и соавт. [47] обнаружили снижение концентрации 1-метилникотинамида, пирувата и 2-оксоглутарата в образцах мочи пациентов с СН. Опубликованы единичные работы о предикторной роли метаболомного профиля у больных с ХСН. В исследовании C. Delles и соавт. [48], проанализировавших метаболомные профили 5 341 пациента из исследования PROSPER и 7 330 человек из исследования FINRISK, среди которых в течение 3–5 лет были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН 182 и 133 пациента соответственно, обнаружены прямая связь концентрации фенилаланина и отрицательная связь уровня ацетата с риском развития ХСН. Несмотря на масштабность, исследование имеет ряд недостатков. Так как спектроскопия ядерного магнитного резонанса выполнялась на образцах 20-летней давности, возможна деградация некоторых метаболических соединений. Помимо этого, пациенты не были разделены по этиологии ХСН и характеру течения, что может искажать полученные результаты. Прогностическая значимость метаболомного профиля была также продемонстрирована в работе D. E. Lanfear и соавт. [49], включивших 1032 пациента с установленным диагнозом ХСН и ФВ ЛЖ <50%. Полученные результаты свидетельствуют о наличии комбинации аминокислот и ацикарнитинов (метаболомный профиль), которые значительно варьируют в зависимости от тяжести течения, типа ХСН и являются предикторами смерти у больных данной группы.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что профиль метаболитов в плазме может быть полезным инструментом для лучшего понимания фенотипических подгрупп при СН и возможным субстратом для идентификации новых биомаркеров (рис. 4). Однако необходимы дополнительные крупные рандомизированные клинические исследования. Нет сомнения, что метаболомика продолжит вносить огромный вклад в понимание патофизиологических основ СН.

Заключение

Поиск биомаркеров, изучение их патофизиологической роли и изменение их концентрации под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические особенности развития и течения сердечной недостаточности, что необходимо для разработки новых лекарственных средств. Поэтому исследования в этой области не потеряют своей актуальности. В настоящее время оценка уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника остается «золотым стандартом» для диагностики и прогнозирования течения сердечной недостаточности, однако ограничения, связанные с влиянием многих факторов на уровень натрийуретических пептидов, неоднозначность пороговых значений и низкая информативность при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфичных биомаркеров.

Новые биомаркеры, такие как ST2 и галектин-3, постепенно находят свое место в клинической практике

и вошли в клинические рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью Американского колледжа кардиологов [50]. Разработка и быстрый прогресс в совершенствовании современных технологий открыли двери к идентификации новых биомаркеров. Следующим логическим шагом, вероятно, станет получение профиля путем мультиомного анализа. Безусловно, для этого потребуются развитие биоинформационных технологий, необходимых для анализа больших данных. Омные технологии только начинают развиваться и необходимо еще много воспроизводимых клинических наблюдений, чтобы перейти от экспериментальных исследований к клиническому применению. Однако потенциал этой области огромен не только для поиска новых биомаркеров, но и возможного прорыва в лечении сердечной недостаточности.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 15.01.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Chronic heart failure. Clinical recommendations. KR 156/1. – Moscow. – 112p. Av. at: https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=156_1. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. КР 156/1. – Москва. – 112с. 2020. Доступно на: https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=156_1]
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
3. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Experimental Biology and Medicine. 2018;243(3):213–21. DOI: 10.1177/1535370217750088
4. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2008;358(20):2148–59. DOI: 10.1056/NEJMr0800239
5. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. Journal of Cell Biology. 1964;23(1):151–72. DOI: 10.1083/jcb.23.1.151
6. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from Life Sci. 28:89–94, 1981. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(2):403–9. PMID: 11158233
7. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(11):1191–200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021
8. Kramer F, Sabbah HN, Januzzi JJ, Zannad F, Peter van Tintel- en J, Schelbert EB et al. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. Heart Failure Reviews. 2017;22(3):263–77. DOI: 10.1007/s10741-017-9608-5
9. Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fiuzat M et al. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials. JACC: Heart Failure. 2020;8(5):347–58. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.12.010
10. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. Heart. 2014;100(2):115–25. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303632
11. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(19):2079–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.071
12. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I et al. Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. JAMA. 2013;310(1):66–74. DOI: 10.1001/jama.2013.7588
13. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(16):1733–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.081
14. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(18):1881–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.072
15. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houghton-Miller N et al. Effect of Natriuretic Peptide – Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(8):713–20. DOI: 10.1001/jama.2017.10565
16. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of

- Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):715–31. DOI: 10.1002/ehf.1494
17. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(12):1673–81. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
18. Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D. Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):18–27. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д. SST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(11S):18–27]. DOI: 10.18087/cardio.n765
19. Aimò A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
20. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):503–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.072
21. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Nasonova S.N., Masenko V.P. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48–58. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48–58]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48–58
22. Huet F, Nicoleau J, Dupuy A, Curinier C, Breuker C, Castet-Nicolas A et al. STAGE-HF (sST2 As a help for management of HF): a pilot study. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):774–8. DOI: 10.1002/ehf2.12663
23. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1217–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.061
24. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(1):72–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637
25. Dubolazova Yu.V., Drapkina O.M. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. *Russian Cardiology Journal*. 2017;22(1):95–101. [Russian: Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):95–101]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-95-101
26. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, Khan SA, Baba KSSS, Bhaskar MV et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Laboratory Physicians*. 2020;12(2):126–32. DOI: 10.1055/s-0040-1716608
27. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(5):S11–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs205
28. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñañel J, Galán A, Baralá J et al. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):158–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
29. Seronde M-F, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB et al. Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142237. DOI: 10.1371/journal.pone.0142237
30. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N. Assessment of Plasma miRNAs in Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*. 2011;75(2):336–40. DOI: 10.1253/circ.CJ-10-0457
31. Wong LL, Zou R, Zhou L, Lim JY, Phua DCY, Liu C et al. Combining Circulating MicroRNA and NT-proBNP to Detect and Categorize Heart Failure Subtypes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(11):1300–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.060
32. Marfella R, Di Filippo C, Potenza N, Sardù C, Rizzo MR, Siniscalchi M et al. Circulating microRNA changes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: responders vs. non-responders. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1277–88. DOI: 10.1093/eurjhf/hft088
33. Akat KM, Moore-McGriff D, Morozov P, Brown M, Gogakos T, Correa Da Rosa J et al. Comparative RNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(30):11151–6. DOI: 10.1073/pnas.1401724111
34. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE et al. MiR423-5p As a Circulating Biomarker for Heart Failure. *Circulation Research*. 2010;106(6):1035–9. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218297
35. Bayés-Genis A, Lanfear DE, de Ronde MWJ, Lupón J, Leenders JJ, Liu Z et al. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):67–75. DOI: 10.1002/ehf.984
36. Velikiy D.A., Gichkun O.E., Sharapchenko S.O., Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. MicroRNA expression levels in early and long-term period following heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(1):26–34. [Russian: Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шарапченко С.О., Шевченко О.П., Шевченко А.О. Уровень экспрессии микроРНК в ранние и отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):26–34]. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-26-34
37. Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, Frampton CM, Ellmers LJ, Richards AM. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1138–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hft078
38. Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(4):405–15. DOI: 10.1002/ehf.244
39. Wong LL, Armugam A, Sepramaniam S, Karolina DS, Lim KY, Lim JY et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction: Circulating microRNAs in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(4):393–404. DOI: 10.1002/ehf.223
40. Chen Y-T, Wong LL, Liew OW, Richards AM. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. *Cells*. 2019;8(12):1651. DOI: 10.3390/cells8121651
41. Viereck J, Thum T. Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. *Circulation Research*. 2017;120(2):381–99. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308434
42. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Ilgisonis I.S., Kaplunova V.Yu. et al. Metabolomic Profiling of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2018;58(9):S9–62. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Ильгисонис И.С., Каплунова В.Ю. и др. Метаболическое профилирование больных с сердечно-сосудистыми забо-

- леваниями. Кардиология. 2018;58(9):59-62]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10172
43. Andersson C, Liu C, Cheng S, Wang TJ, Gerszten RE, Larson MG et al. Metabolomic signatures of cardiac remodelling and heart failure risk in the community. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3707–15. DOI: 10.1002/ehf2.12923
44. Polzin A, Piayda K, Keul P, Dannenberg L, Mohring A, Gräler M et al. Plasma sphingosine-1-phosphate concentrations are associated with systolic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017;110:35–7. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.004
45. Kukhareenko A, Brito A, Kozhevnikova MV, Moskaleva N, Markin PA, Bochkareva N et al. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020;507:250–6. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.035
46. Cheng M-L, Wang C-H, Shiao M-S, Liu M-H, Huang Y-Y, Huang C-Y et al. Metabolic Disturbances Identified in Plasma Are Associated With Outcomes in Patients With Heart Failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(15):1509–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.018
47. Kang S-M, Park J-C, Shin M-J, Lee H, Oh J, Ryu DH et al. 1H nuclear magnetic resonance based metabolic urinary profiling of patients with ischemic heart failure. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(4):293–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.11.010
48. Delles C, Rankin NJ, Boachie C, McConnachie A, Ford I, Kangas A et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics identifies phenylalanine as a novel predictor of incident heart failure hospitalisation: results from PROSPER and FINRISK 1997. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(4):663–73. DOI: 10.1002/ehf.1076
49. Lanfear DE, Gibbs JJ, Li J, She R, Petucci C, Culver JA et al. Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):823–32. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.009
50. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБА В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Цель	Сравнить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) после растворения тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и у больных с персистирующей ФП без предшествующего тромбоза УЛП.
Материал и методы	В основную группу были включены 43 пациента, у которых при первом исследовании – чреспищеводной эхокардиографии, – был выявлен тромб в УЛП, а при повторном исследовании, проведенном в среднем через $7,1 \pm 2,0$ нед приема антикоагулянтов, было констатировано растворение тромба. В контрольную группу были включены 123 пациента с оценкой риска по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc более 0 у мужчин и более 1 балла у женщин, у которых тромб в УЛП выявлен не был. Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось в среднем $47,3 \pm 17,9$ мес. Учитывались следующие неблагоприятные исходы: смерть от любых причин, ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, геморрагический инсульт или тяжелое кровотечение, инфаркт миокарда (ИМ).
Результаты	В основной группе нежелательные клинические исходы были зарегистрированы у 39,5% больных, в контрольной – у 3,3% ($p < 0,001$). При этом у больных основной группы чаще отмечались как ишемические инсульты (относительный риск – ОР 12,9; 95% доверительный интервал – ДИ 2,89–57,2), так и ИМ (ОР 5,72; 95% ДИ 1,09–30,1). Однако число ИМ в обеих группах, как и число инсультов в контрольной группе, увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения, в то время как число инсультов в основной группе быстро увеличивалось только в течение первого года наблюдения.
Заключение	У больных с персистирующей ФП риск развития ССО после растворения тромба в УЛП остается значительно выше, чем у больных с ФП, у которых тромба выявлено не было.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; тромб в ушке левого предсердия; пероральные антикоагулянты; инсульт
Для цитирования	Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Orlov Yu.A. Risk of Cardiovascular Complications in Patients With Persistent Atrial Fibrillation After Dissolution of a Thrombus in the Left Atrial Appendage. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(5):17–22. [Russian: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Орлов Ю.А. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):17–22].
Автор для переписки	Мазур Евгений Станиславович. E-mail: mazur-tver@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенная аритмия, клиническое значение которой в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в первую очередь, кардиоэмболического инсульта [1]. Единственным эффективным способом профилактики тромбоэмболий при ФП является антикоагулянтная терапия (АКТ), решение о назначении которой принимается в зависимости от оценки риска развития инсульта по клинической шкале CHA₂DS₂-VASc [2–4]. Кроме входящих в эту шкалу клинических предикторов инсульта, о высоком риске его развития свидетельствует выявление при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и/или феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСЭК) высокой степени. Так, по данным В. S. Lowe и соавт. [5], относительный риск (ОР) развития ТЭО

у больных с ФП и выявленным тромбом УЛП составляет 2,74 (95% доверительный интервал – ДИ 1,23–6,08), а у больных с ФСЭК высокой степени – 3,43 (95% ДИ 1,56–7,42). По данным R. M. Melduni и соавт. [6], ОР развития инсульта у больных с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП равен 3,21 (95% ДИ 1,48–6,95). Однако в действующих рекомендациях [2–4] выявленный при ЧП-ЭхоКГ тромб в УЛП не рассматривается как самостоятельный фактор риска, который необходимо учитывать при решении вопроса о назначении постоянной АКТ. Указано лишь, что в случае выявления тромба следует отложить запланированную кардиоверсию, назначить эффективную АКТ на срок не менее 3 нед и перед кардиоверсией повторно провести ЧП-ЭхоКГ, чтобы удостовериться в растворении тромба [2]. Вопрос о тактике ведения пациента в случае сохранения тромба в рекомендациях не рассматривается. Не рассматривается и вопрос

о ведении пациентов после успешного тромболиза. По умолчанию пациенты с лизированным тромбом должны лечиться так же, как и пациенты с недиагностированным тромбозом, т. е. в зависимости от оценки риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Однако такой подход представляется не совсем оправданным, поскольку перенесенный инсульт, косвенно свидетельствующий о наличии в анамнезе предсердного тромбоза, добавляет к оценке риска сразу 2 балла, в то время как прямое выявление тромба не учитывается при оценке риска ТЭО.

Поиск ответа на сформулированные выше вопросы представляется актуальным, поскольку выявление тромба в УЛП у больных с ФП не является казуистикой. По данным разных исследований [7], при ЧП-ЭхоКГ тромб в УЛП у больных с ФП, получающих АКТ, выявляется в 0,5–17,8% случаев [8, 9], а у больных, не получающих такой терапии, – в 5,1–20,8% случаев [8, 10]. Лизис тромба через 6–8 нед АКТ отмечается у 50–95% больных [11–13]. Во всех этих случаях врач вынужден решать вопрос о тактике ведения больного без опоры на обоснованные клинические рекомендации, разработать которые, по мнению экспертов, не позволяет отсутствие достаточной доказательной базы [14]. Иначе говоря, необходимы данные о частоте появления осложнений после растворения тромба у больных с ФП.

Цель

Сравнить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с персистирующей ФП после растворения тромба в УЛП и у больных с персистирующей ФП без предшествующего тромбоза УЛП.

Материал и методы

Исследование носило наблюдательный проспективный характер, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 26.03.2014 г.). Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областная клиническая больница, г. Тверь» с сентября 2014 г. по сентябрь 2019 г.

В исследование включали больных с персистирующей ФП, которым перед проведением кардиоверсии была выполнена ЧП-ЭхоКГ. Исследование проводили в день планируемой кардиоверсии на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США). Сканирование УЛП осуществляли из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определяли как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц, а спонтанное эхоконтрастирование – как контрастные подвижные, облакоподобные эхосигналы в полости левого предсердия.

В период включения пациентов в исследование 312 больным была выполнена ЧП-ЭхоКГ с персистирующей ФП, у 237 (76,0%) из которых не выявлено противопоказаний к кардиоверсии, т. е. не было тромба в УЛП и/или ФСЭК высокой степени. В исследование не включали 97 мужчин с оценкой риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, равной 0, и 66 женщин с оценкой риска, равной 1 баллу; 42 пациента отказались от участия в исследовании. Остальные 123 пациента подписали информированное согласие на участие в исследовании и были включены в группу контроля.

Тромб в УЛП при первом чреспищеводном исследовании был выявлен у 59 (18,9%) пациентов, ФСЭК высокой степени без предсердного тромбоза – у 16 (5,12%). Эффективность вновь назначенной или скорректированной АКТ у 54 больных с тромбом УЛП оценивали при повторных ЧП-ЭхоКГ. Растворение тромба в среднем через 7,1±2,0 нед лечения было констатировано у 43 (79,6%) пациентов. Все эти пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и были включены в основную группу.

Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжали до июня 2020 г. Учитывали следующие неблагоприятные исходы (конечные точки): смерть от любых причин, ишемический инсульт (ИИ) или системная тромбоэмболия, геморрагический инсульт или большое кровотечение, инфаркт миокарда (ИМ). Средняя длительность наблюдения составила 47,3±17,9 мес.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics version 15.0. Для количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали средние величины и стандартные отклонения (M±SD). Сравнение межгрупповых средних в этом случае осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных переменных. При отклонении распределения признака от нормального данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [P₂₅; P₇₅]. В этом случае сравнение межгрупповых средних проводили с помощью критерия Манна–Уитни. При частотном анализе качественных признаков использовали критерий хи-квадрат. Анализ времени наступления событий выполняли путем построения кривых Каплана–Мейера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Во всех случаях межгрупповые различия признавали статистически значимыми при значениях p<0,05.

Результаты

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, половому составу и распространенности сопутствующих заболеваний, за исключением хронической сердечной недостаточности, которая в основной группе отмечалась

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп наблюдения

Показатель	Группа		p
	основная (n=43)	контрольная (n=123)	
Возраст, годы	63,6±8,7	62,2±9,2	0,373
Мужчины	26 (60,5)	79 (64,2)	0,660
Артериальная гипертензия	32 (74,4)	103 (83,7)	0,177
Ишемическая болезнь сердца	10 (23,3)	14 (11,4)	0,057
Застойная ХСН	24 (55,8)	44 (35,8)	0,022
Дилатационная КМП	2 (4,7)	1 (0,8)	0,104
Гипертрофическая КМП	1 (2,3)	0	0,582
Сахарный диабет	7 (16,3)	21 (17,1)	0,905
Тромбоэмболии в анамнезе	7 (16,3)	17 (13,8)	0,694
CHADS₂-VASc, баллы	3,0±2,1	2,6±1,4	0,236
>1 у мужчин, >2 у женщин	29 (67,4)	92 (74,8)	0,050
1 у мужчин, 2 у женщин	12 (27,9)	31 (25,2)	
0 у мужчин, 1 у женщин	2 (4,7)	0	
Длительность заболевания, мес	4,0 [1,0; 36,0]	24,0 [4,0; 60,0]	0,000
Длительность пароксизма, дни	40,0 [14,0; 90,0]	30,0 [4,5; 91,0]	0,178
Постоянная АКТ			
• до начала исследования	17 (39,5)	85 (69,1)	0,002
• в том числе варфарин	14 (82,4)	42 (49,4)	0,013
• на момент окончания исследования	43 (100)	123 (100)	1,000
• в том числе варфарин	15 (34,9)	43 (35,0)	0,993
Всего неблагоприятных исходов	17 (39,5)	4 (3,3)	0,000
Ишемический инсульт	9 (20,9)	2 (1,6)	0,000
Геморрагические осложнения	3 (7,0)	0	0,022
Инфаркт миокарда	4 (9,3)	2 (1,6)	0,021
Смерть от любых причин	6 (14,0)	1 (0,8)	0,002

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD, медианы и межквартильного интервала – Me [P₂₅; P₇₅], абсолютного и относительного значения – n (%). ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КМП – кардиомиопатия; CHADS₂-VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий; АКТ – антикоагулянтная терапия.

в 1,5 раза чаще, чем в контрольной (табл. 1). В основной группе чаще встречалась и сопутствующая ишемическая болезнь сердца, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Сравниваемые группы были сопоставимы по средним оценкам риска развития ИИ по шкале CHADS₂-VASc, что стало следствием исключения из группы сравнения лиц с нулевой оценкой по этой шкале. При этом в основной группе у 2 (4,7%) больных оценка риска по шкале CHADS₂-VASc была равна нулю.

Продолжительность последнего пароксизма ФП в сравниваемых группах была практически одинаковой, медиана составляла 31 день, однако длительность заболевания в контрольной группе была значительно больше, чем в основной (24 мес против 4 мес соответственно; p<0,001). Можно полагать, что различием по длительности заболева-

ния объясняется то, что в контрольной группе доля пациентов, получающих показанную им постоянную АКТ, была почти в 2 раза больше, чем в основной группе (69,1% против 39,5% соответственно; p<0,005). Отметим, что в основной группе большинство пациентов получали варфарин, в то время как в контрольной группе варфарин и прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) использовались одинаково часто. На момент завершения исследования все включенные в него пациенты получали постоянную АКТ, причем в обеих группах варфарин был назначен примерно 30% пациентов.

За время наблюдения нежелательные клинические исходы были зарегистрированы у 21 (12,7%) из 166 включенных в исследование пациентов: ИИ – у 11 (6,6%) пациентов, геморрагический инсульт – у 2 (1,2%), тяжелое кровотечение – у 1 (0,6%), ИМ – у 6 (3,6%). Умерли 7 (4,2%) пациентов. Причиной смерти в 3 (42,9%) случаях стал ИИ, в 3 (42,9%) – геморрагические осложнения и в 1 (14,3%) случае – ИМ. Таким образом, 66,7% неблагоприятных исходов и 85,7% случаев смерти оказались связаны с ТЭО ФП и геморрагическими осложнениями АКТ.

Нежелательные клинические исходы значительно чаще регистрировались в основной группе: 39,5% против 3,3% соответственно (p<0,001). При этом в основной группе чаще отмечались как ИИ (ОР 12,9; 95% ДИ 2,89–57,2), так и ИМ (ОР 5,72; 95% ДИ 1,09–30,1). Однако число ИМ в обеих группах, как и число инсультов в контрольной группе, увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения, в то время как число инсультов в основной группе быстро увеличивалось только в течение первого года после включения пациентов в исследование (рис. 1).

Все неблагоприятные исходы развились на фоне АКТ, для проведения которой на момент завершения исследования у 108 (65,1%) пациентов использовались ППОАК, а у 58 (34,9%) – варфарин. В контрольной группе число исходов, возникших на фоне приема варфарина и ППОАК, не различалось, однако в основной группе ИИ и геморрагические осложнения на фоне терапии варфарином отмечались значительно чаще, чем на фоне лечения ППОАК (табл. 2). Так, в основной группе ОР развития ИИ на фоне терапии варфарином по сравнению с терапией ППОАК составил 14,9 (95% ДИ 2,05–108,4), а ОР геморрагических осложнений – 3,73 (95% ДИ 0,36–37,9). При этом ОР развития ИМ в основной группе у лиц, принимавших варфарин, был ниже, чем у лиц, получавших ППОАК, – 0,62 (95% ДИ 0,07–5,48).

Таким образом, в течение года после растворения тромба в УЛП риск развития ИИ у больных с персистирующей ФП выше, чем в группе больных, у которых тромбы при ЧП-ЭхоКГ выявлены не были. Риск развития ИИ после растворения тромба у больных, получающих варфарин, выше, чем у больных, получающих ППОАК.

Рисунок 1. Кривые вероятности развития ишемического инсульта (А) и инфаркта миокарда (Б) в основной и контрольной группах

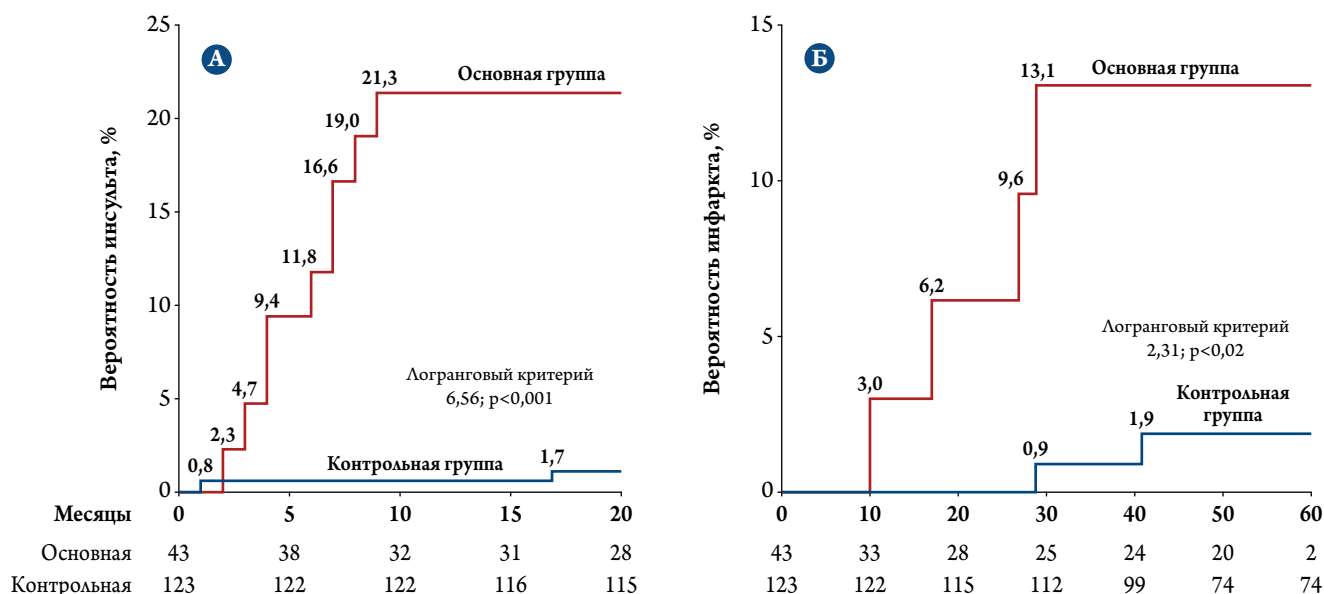


Таблица 2. Частота неблагоприятных исходов у больных, получающих варфарин и прямые пероральные антикоагулянты

Исход	Основная группа			Контрольная группа		
	варфарин (n=15)	ППОАК (n=28)	p	варфарин (n=43)	ППОАК (n=80)	p
Ишемический инсульт	8 (53,3)	1 (3,6)	0,000	0	2 (2,5)	0,296
Геморрагические осложнения	2 (13,3)	1 (3,6)	0,232	–	–	–
Инфаркт миокарда	1 (6,7)	3 (10,7)	0,664	0	2 (2,5)	0,296
Смерть от любых причин	4 (26,7)	2 (7,1)	0,079	0	1 (1,3)	0,462
Все неблагоприятные исходы	12 (80,0)	5 (17,9)	0,000	0	4 (5,0)	0,137

Данные представлены в виде абсолютного и относительного значения – n (%). ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучалась частота развития инсультов у больных с ФП после растворения тромба в УЛП. Судя по доступной нам литературе, это первое исследование такого рода, однако частота развития инсультов у больных с ФП с выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП изучалась неоднократно. Так, в исследовании R. Bernhardt и соавт. [15] в течение 3 лет наблюдались 43 пациента с постоянной и персистирующей ФП, у которых при ЧП-ЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП. Всем больным был назначен варфарин с целевым показателем международного нормализованного отношения (МНО) 2,5. ИИ развился у 22 (51%) больных, из которых 5 умерли. С учетом времени наблюдения заболеваемость ИИ в этом исследовании составила 17% в год. Это самый высокий из представленных в литературе показателей заболеваемости инсультом у больных с ФП и выявленным при ЧП-ЭхоКГ тромбом в УЛП.

В исследовании B. Dawn и соавт. [16] под наблюдением находились 87 больных с постоянной и персистирующей ФП и тромбом в УЛП или ФСЭК высокой степени, 67% из которых получали варфарин. ТЭО развились

у 21 (24%) пациента, что с учетом времени наблюдения (28 ± 19 мес) составляет почти 10% в год. Значительно реже ИИ у больных с тромбом в УЛП регистрировались в более позднем исследовании B. S. Lowe и соавт. [5] – 20% в течение $6,4 \pm 3,6$ года наблюдения, или 3,2% в год. Выраженное снижение частоты развития инсультов по сравнению с предыдущими исследованиями можно объяснить тем, что за разделяющее их десятилетие существенно изменился подход к назначению АКГ больным с ФП, в частности, практически не применяются антитромбоцитарные препараты как средство профилактики ТЭО при ФП.

В настоящей работе частота развития ИИ в основной группе обследуемых пациентов составила 20,9% за $3,1 \pm 1,9$ года наблюдения (6,81% в год), т.е. была выше, чем в исследовании B. S. Lowe и соавт. [5]. При этом в исследовании B. S. Lowe и соавт. [5] включались больные с выявленным, но не растворенным тромбом в УЛП, в то время как в настоящее исследование включались больные с выявленным и растворенным тромбом. Таким образом, растворение тромба в УЛП у больных с ФП не снижает риск развития ИИ.

Второе, еще более важное различие между результатами сравниваемых исследований заключается в том, что в настоящем исследовании все случаи инсульта были зарегистрированы в течение первого года наблюдения, тогда как в исследовании B. S. Lowe и соавт. [5] число инсультов увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения. Анализ кривой дожития показывает, что вероятность развития инсульта через 1 год после его обнаружения составляет 3,19%, через 2 года – 4,86%, через 3 года – 8,28%, через 4 года – 14,0%, через 5 лет – 20%. Аналогичная динамика отмечена и в исследовании R. M. Melduni и соавт. [6], согласно которому, ежегодно вероятность развития инсульта у больных с тромбом в УЛП в течение 5 лет наблюдения составляет 2,4; 5,1; 7,7; 11,2 и 19,3% соответственно.

Отмеченные различия наводят на мысль, что растворение тромба не только не снижает риск развития мозгового инсульта, но повышает вероятность его развития в течение первого года после тромболизиса. С патофизиологической точки зрения такое предположение выглядит достаточно правдоподобным, поскольку причиной ТЭО является не сам тромб в УЛП, а не фиксированные к эндокарду предсердий тромбозмболы, которые могут возникнуть в процессе как разрушения тромба, так и его формирования. Известно, например, что предиктором высокого риска развития ИИ служит не только сформировавшийся тромб, но и ФСЭК, который возникает при резком замедлении кровотока в предсердии и, по сути, служит проявлением «готовности» крови к образованию тромба. В исследовании B. S. Lowe и соавт. [5] под наблюдением находились 47 больных с ФСЭК, у 25% из которых развился ИИ. При этом ОР развития инсульта у больных с контрастированием оказался более высоким, чем у больных с тромбом в УЛП – 3,43 (95% ДИ 1,56–7,53) против 2,74 (95% ДИ 1,23–6,08) соответственно.

В настоящем исследовании связь между растворением тромба и появлением ФСЭК не изучалась, поэтому можно говорить лишь о некоей «гемокоагуляционной нестабильности», предположительно возникающей при растворении тромба и создающей предпосылки к появлению тромбозмболов. При этом появление такой нестабильности ассоциируется, главным образом, с приемом варфарина. Действительно, в 8 из 9 зарегистрированных в основной группе случаев инсульт развился у больных, принимавших варфарин. При этом в контрольной группе в обоих случаях инсульт развился у больных, получавших ППОАК.

Особенностью антикоагулянтного эффекта варфарина является его нестабильность, обусловленная влиянием разнообразных факторов, начиная от приема других лекарственных средств и заканчивая характером питания пациента [17]. При этом известно, что риск развития ИИ у лиц, получающих неадекватную терапию варфарином,

выше, чем у лиц, не получающих АКТ [4, 18, 19]. Возможно, что после растворения тромба даже небольшие колебания антикоагулянтного эффекта способны спровоцировать повторное тромбообразование, чем и объясняется высокая частота развития инсульта в первый год после растворения тромба у лиц, получающих варфарин.

Заметим, что похожая ситуация отмечается у больных с механическими протезами клапанов сердца, для которых прием варфарина является единственным вариантом профилактики тромбоза. Известно, что в течение первого года после операции на клапане тромбоз протеза развивается примерно у 10% пациентов, но в дальнейшем частота тромбоза резко снижается и составляет 0,3–1,3% в год [20].

Таким образом, судя по результатам настоящего исследования, растворение выявленного при ЧП–ЭхоКГ тромба в УЛП не снижает риск развития ИИ, особенно у больных, получающих АКТ варфарином. Результаты исследования представляются неожиданными и весьма важными с практической точки зрения, что требует их подтверждения или опровержения в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

В исследовании не был учтен ряд факторов, потенциально способных повлиять на полученные результаты. В частности, не учитывались характер и эффективность лечебных мероприятий по контролю ритма сердца: профилактический прием антиаритмических препаратов, частота рецидивов ФП и повторных кардиоверсий, проведение катетерной абляции.

Недостатком планирования следует признать исключение из исследования пациентов с выявленным, но не растворенным тромбом в УЛП. Несмотря на относительно небольшое число таких больных, данные о частоте развития инсульта в этой группе могли бы оказаться весьма полезными при оценке и интерпретации результатов исследования.

Заключение

После растворения тромба в ушке левого предсердия у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий риск развития ишемического инсульта остается значительно выше, чем у больных с фибрилляцией предсердий, у которых при чреспищеводной эхокардиографии тромбы не выявлены. Вероятность развития ишемического инсульта после растворения тромба в ушке левого предсердия у больных, получающих варфарин, значительно выше, чем у больных, получающих прямые пероральные антикоагулянты.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. 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
3. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
4. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C, Fargo R, Freedman B et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*. 2018;154(5):1121–201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040
5. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, Whitman C et al. Prognostic Significance of Left Atrial Appendage “Sludge” in Patients with Atrial Fibrillation: A New Transesophageal Echocardiographic Thromboembolic Risk Factor. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(11):1176–83. DOI: 10.1016/j.echo.2014.08.016
6. Melduni RM, Gersh BJ, Wysokinski WE, Ammash NM, Friedman PA, Hodge DO et al. Real-Time Pathophysiologic Correlates of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Who Underwent Transesophageal-Guided Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(12):1540–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.02.044
7. Krivosheev Yu.S., Bashta D.I., Krasilnikova S.Yu., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Chukov S.Z. et al. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem. *Journal of arrhythmology*. 2020;26(4):13–20. [Russian: Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Чуков С.З. и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):13–20]. DOI: 10.35336/VA-2019-4-13-20
8. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, Barbosa RS, Samuel M, Bernier M et al. Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3):252–61. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.008
9. Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A, Mereles D, Kieser M, Bruckner T et al. Prevalence of Intracardiac Thrombi Under Phenprocoumon, Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran and Rivaroxaban), and Bridging Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Flutter. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(5):635–40. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.016
10. Zateyshchikov DA, Brovkin AN, Chistiakov DA, Nosikov VV. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;30(2):192–9. DOI: 10.1007/s11239-010-0440-1
11. Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, Voora D, Crowley AL, Bahnson TD et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated With Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(8):849–52. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x
12. Frenkel D, D’Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(3):295–303. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.01.004
13. Kawabata M, Goya M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Nishimura T et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circulation Journal*. 2017;81(5):645–51. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1089
14. Mumoli N, Amellone C, Antonelli G, Augello G, Cloro C, D’Alleva A et al. Clinical Discussions in Antithrombotic Therapy Management in Patients With Atrial Fibrillation: A Delphi Consensus Panel. *CJC open*. 2020;2(6):641–51. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.07.016
15. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H. Atrial Thrombi-A Prospective Follow-up Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5):388–94. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x
16. Dawn B, Varma J, Singh P, Longaker RA, Stoddard MF. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(3):199–205. DOI: 10.1016/j.echo.2004.12.003
17. Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M. Efficacy and safety of anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation in multimorbid patients. *Kardiologiya*. 2020;60(2):61–8. [Russian: Измозерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М. Анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий у полиморбидных больных. *Кардиология*. 2020;60(2):61–8]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n524
18. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*. 2016;1(2):172–80. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0199
19. Haas S, ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand J-P, Camm AJ et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0164076. DOI: 10.1371/journal.pone.0164076
20. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(24):2670–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958

Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Павлюкова Е. Н., Усов В. Ю., Марков В. А., Рябов В. В.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр, РАН»

«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Цель	Сравнить влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в отдаленный период.
Материал и методы	В исследование включены 60 пациентов с первичным ИМпST. На 2-е сутки после острого коронарного осложнения всем исследуемым проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с парамагнитным контрастным усилением. Геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ) визуализировалось как слабоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме. Микрососудистая обструкция (МСО) определялась как слабоинтенсивные участки в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery». Затем всем пациентам выполнялся стандартный протокол ЭхоКГ на 7-е сутки и через 3 мес после инфаркта миокарда (ИМ).
Результаты	По результатам МРТ сердца с контрастированием показаны разные фенотипы микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМ: отсутствие повреждения (n=19), изолированная МСО (n=10), изолированное ГПМ (n=9) и комбинация МСО с ГПМ (n=22). Наличие комбинации ГПМ с МСО ассоциировалось со сниженной сократительной функцией ЛЖ и расширением камер сердца. Изолированная МСО также продемонстрировала более низкую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с таковой у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда. Изолированное ГПМ не влияло на сократительную функцию ЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде. Размер МСО, выраженный в процентном отношении к ЛЖ, прогнозировал снижение ФВ ЛЖ как в ранний, так и поздний постинфарктный период.
Заключение	Комбинация МСО с ГПМ при первичном ИМпST прямо коррелирует с увеличением объемных показателей и снижением сократительной функции ЛЖ через 3 мес после события. Изолированная МСО также ассоциируется с более низкой ФВ ЛЖ, в отличие от таковой у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда, при этом размер МСО прямо коррелирует со снижением сократительной функции ЛЖ. Структурно-функциональные значения ЛЖ при изолированном феномене ГПМ в отдаленный постинфарктный период находятся в пределах нормы.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; микрососудистое повреждение миокарда; микрососудистая обструкция; феномен no-reflow; геморрагическое пропитывание миокарда
Для цитирования	Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of Microvascular Injury Various Types on Function of Left Ventricular in Patients With Primary Myocardial Infarction With ST Segment Elevation. Kardiologiya. 2021;61(5):23–31. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2021;61(5):23–31].
Автор для переписки	Алексеева Яна Валерьевна. E-mail: marckova.yanochka@yandex.ru

Введение

Лечение пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) – одна из наиболее изученных проблем в кардиологии. Разработанные алгоритмы позволили значительно снизить смертность, а также улучшить качество и прогноз жизни пациентов после ИМ. В связи с этим возникает закономерный вопрос, насколько исчерпан потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда у больных во время и после ИМ?

Несмотря на то что современные технологии коронарной реперфузии – первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и фармакоинвазивная стратегия – эффективно восстанавливают кровоток в эпикардальной артерии, отсутствие перфузии на микрососудистом уровне значительно снижает эффективность процедуры. Развитие современных диагностических инструментов визуализации сердца и сосудов актуализировало проблему микрососудистого повреждения миокарда у паци-

ентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), выявлены его гиподиагностика и гетерогенность [1]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что более 50% пациентов с ИМпST после первичного ЧКВ имели признаки микрососудистого повреждения миокарда [2, 3]. Известно, что его основу представляют феномены микрососудистой обструкции (МСО) и геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) [4, 5].

Наиболее изученной является МСО, также известная как феномен no-reflow. Согласно проведенному мета-анализу, МСО, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), встречалась в исследованиях от 40 до 80% случаев у пациентов с ИМпST после успешно проведенной реваскуляризации инфарктсвязанной коронарной артерии (КА). Установлено, что наличие МСО ассоциировано с дезадаптивным постинфарктным ремоделированием, а также вне зависимости от снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [6].

В последнее время возрос интерес к феномену ГПМ, который, по данным крупных исследований, регистрируется в 40% случаев у пациентов с ИМпST при выполненной механической реперфузии. Прогностическая роль ГПМ активно изучается. Согласно лидирующему мнению, ГПМ ассоциируют с более выраженной микрососудистой дисфункцией, связанной с большим объемом повреждения миокарда и более неблагоприятным прогнозом, чем при МСО [3, 5]. В работе D. Carrick и соавт. [7] показано, что ГПМ является сильным независимым прогностическим фактором развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. При этом большинство исследований указывают на то, что ГПМ встречается только у пациентов с МСО, однако в ряде работ описано небольшое число пациентов, у которых развивается изолированный феномен ГПМ [8, 9]. Ввиду гетерогенности микрососудистого повреждения миокарда, включающей изолированные МСО или ГПМ, а также их комбинацию, актуальным представляется вопрос об их влиянии на структурно-функциональные изменения миокарда в поздний постинфарктный период.

Цель

Сравнить влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с первичным ИМпST в отдаленный период.

Материал и методы

За период с марта 2018 г. по февраль 2019 г. в исследование последовательно были включены 60 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в первые 12 ч от начала заболевания. Всем больным выполняли экстренную реперфузию ин-

фарктсвязанной КА. Для коронарной реперфузии применяли два метода – первичное ЧКВ (n=21) и фармакоинвазивную стратегию (n=39). Выбор тактики реперфузии проводили на догоспитальном этапе согласно Европейским рекомендациям по ИМпST [10]. Критериями исключения были отказ пациента, повторный ИМ, выполнение ранее реваскуляризации КА, нестабильная гемодинамика (Killip III–IV), острые психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Все пациенты перед включением подписывали информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, идентификационный номер исследования NCT03677466.

На 2-е сутки после острого коронарного осложнения всем исследуемым проводили МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan, с индукцией магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполняли на основе базового кардиологического пакета Cardiac с получением изображений миокарда с синхронизацией с электрокардиограммой и дыханием. Для контрастного исследования был использован препарат на основе хелатов гадолиния. Протокол МРТ сердца включал стандартные импульсные последовательности – ИП (ИП TSE T2-взвешенная последовательность «темная кровь», T1-взвешенная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани) – по короткой оси в двухкамерной проекции; динамические последовательности (ИП GRE-SSFP «светлая кровь») – по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух-, четырехкамерной проекции; МРТ с отсроченным контрастированием через 8–15 мин после внутривенного введения контрастного препарата (ИП GRE IR с подбором времени инверсии, TSE T1) – по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух- и четырехкамерной проекции.

ИМ оценивали по следующим критериям: очаговое усиление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, контрастирование на изображениях в отсроченную фазу контрастирования в последовательности инверсия–восстановление – «Inversion recovery» и накопление контрастного вещества в сегментах миокарда, соответствующих бассейнам кровоснабжения КА. ГПМ визуализировали как слабоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме. МСО определяли как слабоинтенсивные участки в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery».

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 («GE, Healthcare», США) в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана,

папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 2 и 4 камер, а также по длинной оси ЛЖ) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 МГц). Стандартную ЭхоКГ выполняли на 7-й день после ИМ и через 90±10 дней. Протокол ЭхоКГ был основан на рекомендациях Американской и Европейской ассоциаций по эхокардиографии. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО и КДО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ вычисляли с использованием метода Симпсона из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер. При увеличении КСО и/или КДО на 20% и более через 3 мес после острого ИМ ремоделирование ЛЖ расценивали как неблагоприятное.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценива-

ли с помощью критерия U Манна–Уитни. Для определения значимости различий при множественном сравнении применялся критерий Краскела–Уоллиса. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, критерия F Фишера. Силу связи между изученными признаками определяли с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки связи различных факторов использовали методы логистической регрессии. Для оценки качества предсказательной ценности проведенного логистического анализа в прогнозировании снижения сократительной функции ЛЖ использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Согласно результатам МРТ сердца с контрастированием, у 41 (68,3%) пациента визуализировано микрососудистое повреждение миокарда. В зависимости от фе-

Таблица 1. Клинико-anamнестические характеристики пациентов, включенных в исследование в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

Показатель	1-я группа (n=19; микрососудистое повреждение миокарда отсутствует)	2-я группа (n=10; изолированная МСО)	3-я группа (n=9; изолированное ГПМ)	4-я группа (n=22; сочетание МСО и ГПМ)
Возраст, годы	59 [49; 66]	63 [59; 67]	65 [62; 69]	62 [55; 65]
Пол: м/ж	15/4	8/2	6/3	17/5
ИМТ, кг/м ²	26 [24; 30]	34,6 [27,3; 36,3]	25,01 [21,5; 29,05]	28,23 [26,7; 31]
GRACE, %	2 [1; 3]	3 [1; 5]	4 [2; 5,5]	2 [1; 4]
Время боль–реперфузия, мин	130 [91; 160]	205 [140; 227]	113 [100; 179]	193 [95; 400]
Способ реперфузии (ФИС/первичное ЧКВ)	14/5	7/3	5/4	10/12
Локализация ИМ, абс. (%)				
• передний	10 [52,6]	4 [40]	4 [44,4]	16 [72,7]
• нижний	9 [47,4]	6 [60]	5 [55,6]	6 [27,3]
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	18 [94,7]	8 [80]	8 [88,9]	20 [90,9]
Сахарный диабет, абс. (%)	2 [10,5]	2 [20]	2 [22,2]	7 [31,8]
Ожирение, абс. (%)	6 [31,6]	6 [60]	9 [100]	7 [26,3]
Дислипидемия, абс. (%)	18 [94,7]	9 [90]	9 [100]	21 [95,5]
Курение,	16 [84,2]	5 [50]	7 [77,8]	15 [68,2]
КФК-МВ, ед/л	60 [25; 77]	121 [92; 166]*	59 [30,1; 219]	138 [68; 389] [†]
Тропонин-I, нг/мл	4,66 [2,2; 34,7]	25,5 [15,2; 87,8]*	20,9 [18; 42,2]	46,5 [14,3; 96,8] [†]
Killip, абс. (%)				
• I	15 [78,9]	7 [70]	8 [88,9]	16 [72,7]
• II	4 [21,1]	3 [30]	1 [11,1]	6 [27,3]
Кровоток по TIMI ≤1 до ЧКВ, абс. (%)	1 [5,5]	3 [30]	2 [22,2]	8 [36,4]
Кровоток по TIMI 3 после ЧКВ, абс. (%)	18 [94,7]	9 [90]	9 [100]	17 [77,3]
Одно-/двух-/трехсосудистое поражение, n	3/7/9	5/3/2	0/4/5	4/10/8
No-reflow по КГ после ЧКВ, абс. (%)	–	–	–	3 [13,6]
Объем поврежденной ткани по МРТ, %	10 [8; 18]	17,3 [12; 30]	23,2 [9; 25]	24,8 [17,5; 35] [†]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа (%). Различия статистически значимы ($p < 0,05$) [†] – между группой сочетания МСО и ГПМ и группой без микрососудистого повреждения миокарда; * – между группой с изолированной МСО и группой без микрососудистого повреждения миокарда. ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда; МСО – микрососудистая обструкция; ИМТ – индекс массы тела; ФИС – фармакоинвазивная стратегия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; КФК – креатинфосфокиназа; КГ – коронарография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

нотипа микрососудистого повреждения миокарда пациенты были разделены на 4 группы: в 1-ю группу вошли 19 (31,7%), у которых микрососудистое повреждение миокарда отсутствовало; у 10 (16,7%) пациентов 2-й группы встречался изолированный феномен МСО; у 9 (15%) пациентов 3-й группы визуализировался изолированный феномен ГПМ; 4-ю группу составили 22 (36,6%) пациента с сочетанием МСО и ГПМ.

Клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда подробно описаны нами ранее (табл. 1) [9].

К визиту через 3 мес после индексного коронарного осложнения был потерян контакт с 3 пациентами, поэтому ЭхоКГ была выполнена 57 пациентам. Структурно-функциональные параметры ЛЖ по данным ЭхоКГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения

миокарда в поздний постинфарктный период представлены в табл. 2. Интегральные показатели ЭхоКГ статистически значимо не отличались от нормы независимо от наличия поражения микрососудистого русла. Это можно объяснить тем, что в исследование не включались пациенты, находившиеся в тяжелом состоянии, а всем обследованным больным реперфузионная терапия была выполнена в ранние сроки от начала заболевания [11].

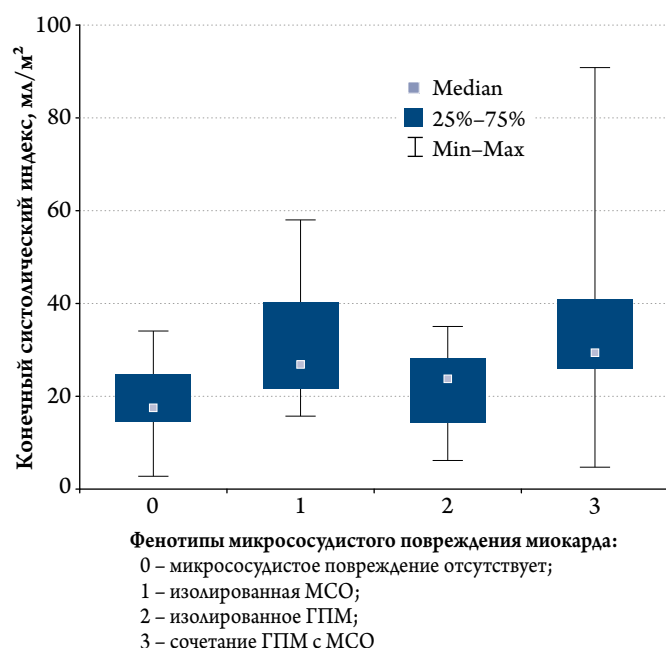
Сравнительный анализ объемных показателей через 3 мес после ИМ по данным ЭхоКГ показал статистически значимые различия в группе комбинации МСО с ГПМ и у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда. У пациентов с комбинацией МСО и ГПМ отмечалась наиболее выраженная дилатация полости ЛЖ: КСИ (29,3 [26; 40,9] мл/м² против 17,7 [14,4; 24,6] мл/м²; p=0,001) (рис. 1), а также КДИ (68,1 [60,3; 76,3] мл/м² против 61,2 [45,6; 70,7] мл/м²;

Таблица 2. Показатели эхокардиографии через 3 мес от первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от микрососудистого повреждения при первичном ИМпST

Показатель	Все пациенты (n=57)	Отсутствие микрососудистого повреждения миокарда (n=18)	Изолированная МСО (n=10)	Изолированное ГПМ (n=9)	Сочетание ГПМ с МСО (n=20)
КДР ЛЖ, мм					
исходно	48 [45; 51]	46 [45; 50]	50 [46; 53]	49 [46,5; 50,5]	48 [44; 51]
через 90 дней	50 [46; 53]	47 [41; 51]	51,5 [48; 55]	47 [43; 50]	51 [46,5; 54]
% изменения через 90 дней	2,12 [-3,1; 8,3]	0 [-6,6; 2,1]	0,9 [-0,5; 13,3]	1,04 [-3,5; 4,7]	2,2 [0; 13,3]
КСР ЛЖ, мм					
исходно	31 [30; 34]	31,5 [30; 36]	31,5 [30; 39]	30 [28; 31,5]	32 [30; 34]
через 90 дней	33 [31; 36]	32,5 [23; 36]	31 [29; 39]	30 [27; 33] ^{§§}	35 [32; 43] ^{††}
% изменения через 90 дней	3,2 [-2,8; 13,4]	0 [-11,1; 3,1]	-1,2 [-4,6; 3,7]	3,5 [-6; 12,3]	9,3 [3,2; 27,5]
КДО, мл					
исходно	100 [88; 120]	95 [81; 109]	104,5 [85; 124]	99 [88,5; 105]	105 [92; 124]
через 90 дней	118,5 [99; 140]	114 [93; 126]	129 [113; 144]	101,5 [87; 115] ^{§§}	124 [109; 144]
% изменения через 90 дней	8,8 [-1,73; 36,6]	0 [-5,3; 22,5]	11,1 [-0,2; 39,6]	4,08 [-8,7; 13,6]	26,2 [1,2; 42,6]
КСО, мл					
исходно	42 [35; 53]	35,5 [30; 44]	40 [36; 60]	33,5 [31; 45] [§]	53 [43; 61] [†]
через 90 дней	50 [37,5; 60]	34 [31; 41]	58 [44,5; 85,5] [*]	43 [28; 50] ^{§§}	55 [50; 76] ^{††}
% изменения через 90 дней	8,5 [-11,4; 37,5]	0 [-26,6; 25,5]	28,7 [0,8; 103]	5,8 [-9,1; 23,7]	4,25 [-5,4; 45,6]
КДИ, мл/м²					
исходно	53 [45,9; 58,1]	49,9 [43,5; 54,7]	53,9 [45,3; 65,7]	51,5 [45,05; 56,8]	54,3 [50; 64,9]
через 90 дней	64,9 [54; 75]	61,2 [45,6; 70,7]	67 [57,4; 87,6]	54,9 [46,2; 66,7] ^{§§}	68,1 [60,3; 76,3]
% изменения через 90 дней	20,23 [0,34; 46,2]	15,1 [-10,2; 38,6]	25,5 [5,5; 45,5]	6,2 [-7,4; 17]	43,2 [2,9; 63,9]
КСИ, мл/м²					
исходно	22,2 [18,6; 27,9]	18,9 [16,1; 22,7]	19,9 [18,6; 29,8]	19,1 [15,7; 24,1] [§]	27,9 [24; 33,4] [†]
через 90 дней	26,2 [19,6; 32,9]	17,7 [14,4; 24,6]	26,9 [21,5; 40,2] [*]	23,9 [14,2; 28,2] ^{§§}	29,3 [26; 40,9] ^{††}
% изменения через 90 дней	10,8 [-10,7; 47,3]	1,21 [-26,7; 46,9]	29,6 [2,1; 45,2]	7,4 [-8,7; 28,6]	8,2 [-6,2; 57,7]
ФВ ЛЖ, %					
исходно	58 [51; 65]	64 [60; 68]	56 [51; 61] [*]	62,1 [58; 66] [§]	49 [47; 56] [†]
через 90 дней	59 [51; 66]	65 [62; 70]	55 [54; 66]	61,5 [54; 71] ^{§§}	51 [46; 59] ^{††}
% изменения через 90 дней	1,83 [-7,9; 14,7]	7,5 [0; 15]	0,94 [-7,4; 5,5]	2,3 [-7,1; 4,7]	1,9 [-4,6; 21,6]

Различия статистически значимы (p<0,05) между группой без микрососудистого повреждения миокарда и [†] – группой ГПМ с МСО исходно, ^{††} – группой ГПМ с МСО через 90 дней, ^{*} – группой изолированной МСО; между группой с сочетанием ГПМ с МСО и [§] – группой изолированного ГПМ исходно; ^{§§} – группой изолированного ГПМ через 90 дней. ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда; МСО – микрососудистая обструкция; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный систолический индекс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рисунок 1. Сравнение КСИ через 90±10 дней после острого инфаркта миокарда по данным ЭхоКГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

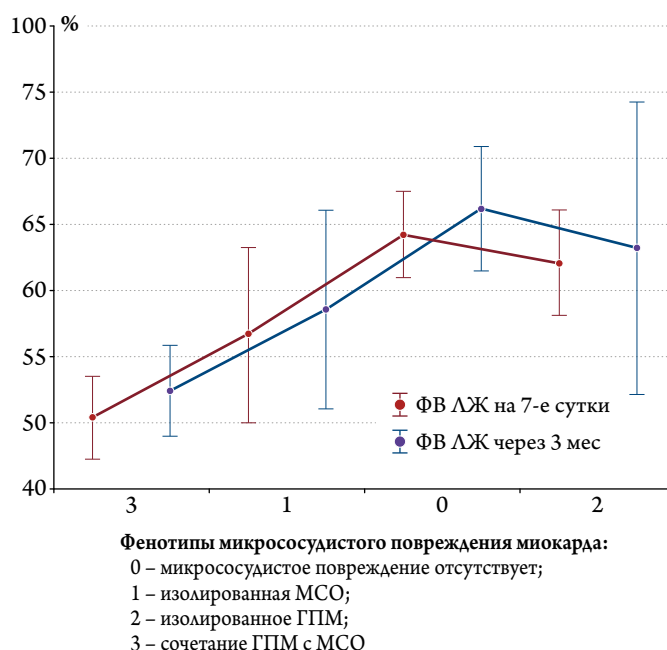


КСИ – конечный систолический индекс; ИМ – инфаркт миокарда; ЭхоКГ – эхокардиография; МСО – микрососудистая обструкция; ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

$p=0,08$). В группе пациентов с изолированной МСО КСИ был значительно больше, чем у больных без микрососудистого повреждения миокарда: 26,9 [21,5; 40,2] мл/м² против 17,7 [14,4; 24,6] мл/м² ($p=0,04$) соответственно. В группе пациентов с изолированным ГПМ объемные показатели ЛЖ были сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда и при этом были значительно меньше, чем в группе с сочетанием ГПМ с МСО, в частности меньше был КСИ (23,9 [14,2; 28,2] мл/м² против 29,3 [26; 40,9] мл/м²; $p=0,01$) (табл. 2).

Динамика объемных параметров ЛЖ в ранний и поздний постинфарктные периоды в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда представлена в табл. 2. При анализе динамики КСО и КДО ЛЖ у всех включенных в исследование пациентов неблагоприятное ремоделирование ЛЖ было выявлено у 19 (33,3%). Изучая связь развития неблагоприятного ремоделирования миокарда в зависимости от наличия разных фенотипов микрососудистого его повреждения, у 8 (42,1%) пациентов выявили сочетание феноменов микрососудистого повреждения миокарда, у 5 (26,3%) определялась изолированная МСО, у 2 (10,5%) – изолированное ГПМ и у 4 (21,1%) микрососудистые повреждения миокарда отсутствовали. Несмотря на то что наиболее часто неблагоприятное ремоделирование ЛЖ развивалось у пациентов с комбинацией МСО с ГПМ, корреляция между этими процессами не достигла статистической значимости.

Рисунок 2. Динамика ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда

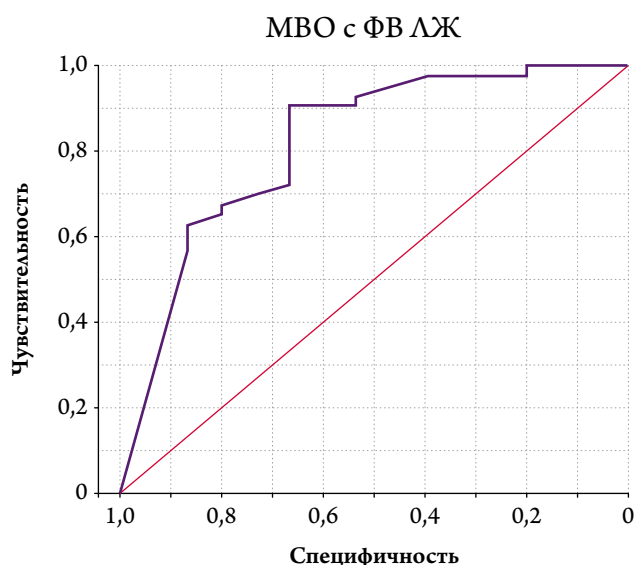


ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; МСО – микрососудистая обструкция; ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда.

На рис. 2 представлена ФВ ЛЖ на 7-е сутки после ИМ и через 3 мес после индексного коронарного осложнения. Во всех группах независимо от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда наблюдалось улучшение сократительной функции ЛЖ. Однако у пациентов с комбинацией МСО и ГПМ сократительная функция ЛЖ была значительно ниже, чем при изолированных вариантах микрососудистого повреждения миокарда или без повреждения: 51 [46; 59] % против 55 [54; 66] % и 61,5 [54; 71] % при изолированных МСО и ГПМ соответственно. Установлено, что сочетание феноменов ГПМ и МСО является независимым предиктором снижения сократительной функции миокарда по данным логистического регрессионного анализа в поздний постинфарктный период – отношение шансов (ОШ) 0,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–18,87 ($p=0,01$). Наличие изолированного ГПМ не показало влияния на ФВ ЛЖ (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,99–1,18; $p=0,07$). Изолированная МСО продемонстрировала статистически значимую связь со снижением ФВ ЛЖ по данным сравнительного анализа, в то же время логистический регрессионный анализ данных взаимосвязей не продемонстрировал.

Размер МСО, выраженный в процентном отношении к площади ЛЖ, составил 1 [0,9; 3] %. Размер МСО в зависимости от фенотипа статистически значимо не различался: 1 [0,8; 3] % при изолированной МСО и 1,5 [0,7; 6,3] % при сочетании МСО с ГПМ. Однако наблюдалась тенденция к большему размеру МСО при ее сочетании

Рисунок 3. ROC-анализ связи размера МСО с ФВ ЛЖ, измеренной с помощью ЭхоКГ, через 3 мес после острого ИМ (AUC=0,82)



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; МСО – микрососудистая обструкция; ГПМ – геморрагическое пропитывание миокарда; ИМ – инфаркт миокарда.

с ГПМ. Размер ГПМ был сопоставим с МСО и составил 1 [1; 3] %. Не наблюдалось различий в размере ГПМ независимо от варианта – изолированного или комбинации с МСО: 1 [0,7; 1,4] и 1 [0,6; 2,2] % соответственно.

Проведена оценка влияния размеров МСО и ГПМ на сократительную функцию ЛЖ в поздний постинфарктный период. Корреляционный анализ показал умеренную обратную связь между размером ГПМ и ФВ ЛЖ ($R = -0,43$; $p = 0,0007$), а также связь между размером МСО и ФВ ЛЖ ($R = -0,60$; $p = 0,000002$). По результатам логистического регрессионного анализа, размер МСО статистически значимо коррелирует со снижением сократительной функции ЛЖ как в ранний (ОШ 1,6; 95% ДИ 0,3–2,28; $p < 0,05$), так и в поздний постинфарктный период (ОШ 1,6; 95% ДИ 0,3–2,28; $p < 0,05$). Применение ROC-анализа продемонстрировало, что площадь МСО способна с чувствительностью 91% и специфичностью 67% прогнозировать снижение ФВ ЛЖ (рис. 3).

Обсуждение

В отечественной научной литературе имеются единичные опубликованные работы, исследующие гетерогенность микрососудистого повреждения миокарда при ИМ с помощью МРТ сердца с контрастным усилением [9, 12]. В предыдущих публикациях нами были подробно описаны клинико-лабораторные характеристики пациентов в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения миокарда, а также детально оценены показатели сократительной функции ЛЖ в ранний постин-

фарктный период при ГПМ [13]. Настоящая работа является продолжением изучения прогностической роли разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с ИМпСТ.

Согласно результатам настоящего исследования, наибольший вклад в снижение сократительной функции ЛЖ и последующее неблагоприятное ремоделирование ЛЖ вносит комбинация ГПМ с МСО. Данные литературы также указывают на ассоциацию сочетания ГПМ с МСО с наиболее неблагоприятным отдаленным прогнозом у пациентов с ИМпСТ. В работе A. N. Mather и соавт. [14] показано, что у пациентов с комбинацией ГПМ и МСО через 3 мес после индексного коронарного осложнения наблюдалось расширение ЛЖ, преимущественно за счет КДО, и отсутствовало улучшение сократительной функции ЛЖ.

Менее выраженное снижение ФВ и расширение ЛЖ в поздний постинфарктный период обуславливала изолированная МСО. Наши данные согласуются с результатами опубликованных работ: в исследовании D. Carrick и соавт. [7] изолированная МСО при ИМпСТ визуализировалась реже, чем ее комбинация с ГПМ (у 32 и 101 пациента соответственно). Авторами продемонстрировано более выраженное влияние комбинации МСО с ГПМ, чем изолированной МСО на сократительную функцию и размер ЛЖ. В работе S. J. Reinstadler и соавт. [8] также описана тенденция к более частому развитию неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанием МСО и ГПМ по сравнению с теми, у кого выявлялась изолированная форма МСО.

Наименее изученным является изолированный феномен ГПМ. Ранее в исследованиях появление ГПМ тесно связывали с наличием МСО, объясняя, что развитие экстравазации эритроцитов в миокард обусловлено более выраженным повреждением микрососудистого русла [5]. Однако в работе S. J. Reinstadler и соавт. [8] было показано, что у 2% пациентов встречался изолированный вариант ГПМ. В нашем исследовании данный фенотип микрососудистого повреждения миокарда регистрировался в 15% случаев. В предыдущей работе нами впервые было описано, что изолированное ГПМ не оказывает значимого влияния на структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ в ранний постинфарктный период [13]. В настоящей работе впервые проведена оценка сократительной функции и размеров ЛЖ через 3 мес после индексного коронарного осложнения у пациентов с изолированным ГПМ. Показано, что фенотип изолированного ГПМ как в ранний, так и в поздний постинфарктный период не приводит к снижению сократительной функции ЛЖ и дилатации полостей сердца. Напротив, структурно-функциональные показатели ЛЖ при изолированном ГПМ в поздний постинфарктный период были сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда.



↓ 26%

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН²**

**включен в ЖНВЛП⁴
и ОНЛС⁵**

[illegible]

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

* Включая неотложные обращения по причине СН. [†] Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дагласифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ПП 002596 от 21.08.2014

3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОККО». Тел.: +7 (495) 799-56-98; факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOO-RU-10248. Дата публикации: 05.05.2021. Дата истечения: 04.05.2023.

AstraZeneca 

Количественная оценка МСО и ГПМ продемонстрировала, что несмотря на малую площадь повреждения, размеры ГПМ и МСО коррелировали со снижением сократительной функции ЛЖ. Особенно большое прогностическое значение имел размер МСО, который, по данным ROC-кривой, продемонстрировал возможность прогнозирования снижения ФВ ЛЖ с высокой чувствительностью и специфичностью.

Подводя итог, можно констатировать, что одним из направлений в разработке персонализированного подхода к больному с ИМ является определение состояния микроциркуляторного русла, наличия/отсутствия микрососудистого повреждения миокарда после устранения обструкции в эпикардиальной КА.

Таким образом, установлено, что микрососудистое повреждение миокарда после коронарной реперфузии – МСО, особенно в сочетании с ГПМ, – являются важным патогенетическим фактором в постинфарктном снижении ФВ ЛЖ и ремоделировании сердца. В перспективе это может стать дополнительным маркером при ранней стратификации риска неблагоприятных исходов, а также выбора оптимальной тактики лечения, максимально учитывающей риск развития тромботических и геморрагических осложнений. Изучение микрососудистого повреждения миокарда указывает на то, что потенциал по влиянию на постинфарктное ремоделирование не исчерпан. В настоящее время нет разработанных механизмов предупреждения микрососудистого повреждения миокарда, а, следовательно, более 50% пациентов с ИМпST имеют худший прогноз в связи с отсутствием адекватной перфузии миокарда и развитием чрезмерного и/или длительного воспалительного ответа в зоне инфарктированного миокарда, что приводит к выраженным структурным изменениям со снижением сократительной функции миокарда [15, 16].

Выводы

1. Комбинация микрососудистой обструкции с геморрагическим пропитыванием миокарда у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 3 мес после индексного события прямо коррелирует с увеличением объемных показателей и снижением сократительной функции левого желудочка, а также может служить одним из способов прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.
2. Изолированная микрососудистая обструкция также ассоциируется с более низкой фракцией выброса левого желудочка, в отличие от таковой у пациентов без микрососудистого повреждения миокарда. При этом размер микрососудистой обструкции прямо коррелирует со снижением сократительной функции левого желудочка.
3. Структурно-функциональные показатели левого желудочка при изолированном геморрагическом пропитывании миокарда в отдаленный постинфарктный период находятся в пределах нормы и сопоставимы с таковыми в группе без микрососудистого повреждения миокарда.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам «Влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на течение воспалительного ответа при инфаркте миокарда».

Статья поступила 20.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Durante A, Laricchia A, Benedetti G, Esposito A, Margonato A, Rimoldi O et al. Identification of High-Risk Patients After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparison Between Angiographic and Magnetic Resonance Parameters. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(6):e005841. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005841
2. Kandler D, Lücke C, Grothoff M, Andres C, Lehmkuhl L, Nitzsche S et al. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *European Radiology*. 2014;24(12):3277–88. DOI: 10.1007/s00330-014-3318-3
3. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):940–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012
4. Sezer M, van Royen N, Umman B, Bugra Z, Bulluck H, Hausenloy DJ et al. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009949. DOI: 10.1161/JAHA.118.009949
5. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, Beek AM, Escaned J, van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(3):156–67. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.188
6. Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, Coco S, Agati L, De Luca L et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *European Radiology*. 2019;29(5):2369–77. DOI: 10.1007/s00330-018-5895-z
7. Carrick D, Haig C, Ahmed N, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(1):e004148. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148
8. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, Feistritz H-J, Fuernau G, Eitel C et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(2):138–46. DOI: 10.1093/ehjci/jej101

9. Alexeeva Ya.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V., Mochula O.V., Usov V.Yu., Markov V.A. et al. Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation. *Cardiological Bulletin*. 2019;14(2):54–60. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Марков В.А. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2019;14(2):54–60]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402154
10. 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
11. Prasad A, Gersh BJ, Mehran R, Brodie BR, Brener SJ, Dizon JM et al. Effect of Ischemia Duration and Door-to-Balloon Time on Myocardial Perfusion in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(15):1966–74. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.08.031
12. Sharafiev A.Z., Malov A.A., Alkhazurov A.I., Khalirakhmanov A.F., Gabdulkhakov E.F. The features of myocardium reperfusion in smokers in acute myocardial infarction according to MRI. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(3):76–81. [Russian: Шарафиев А.З., Малов А.А., Алхазуров А.И., Халирахманов А.Ф., Габдулхаков Э.Ф. Особенности реперфузионного повреждения миокарда у курильщиков во время острого инфаркта миокарда по данным МРТ. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(3):76–81]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).76-81
13. Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Mochula O.V., Ussov V.Yu., Ryabov V.V. Effect of intramyocardial haemorrhage on structural and functional echocardiographic parameters of myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction with. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):32–8. [Russian: Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Усов В.Ю., Рябов В.В. Анализ влияния геморрагического пропитывания миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):32–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4032
14. Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, Greenwood JP, Plein S. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk. *Heart*. 2011;97(6):453–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.202028
15. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018;137(18):1949–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693
16. Markov V.A., Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Ryabova T.R., Shurupov V.S., Oyunarov E.O. et al. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. -Tomsk: STT;2014. - 244 p. [Russian: Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT; 2014. – 244с]. ISBN 978-5-93629-516-4

Илов Н. Н.^{1,2}, Пальникова О. В.², Стомпель Д. Р.², Нечепуренко А. А.²¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия² ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Оценить диагностическую значимость клинико-демографических показателей для прогнозирования двухлетней вероятности возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ).
Материал и методы	В одноцентровое проспективное когортное исследование были включены 175 пациентов с ХСНнФВ, которым с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КД). В качестве конечной точки оценивали возникновение эпизода ЖТ, детектированной КД. Период наблюдения составил 2 года, визиты проводились через 3, 12, 24 мес после имплантации КД.
Результаты	Первичная конечная точка была зарегистрирована у 43 (24,4%) больных в среднем через 20,9 мес (95% доверительный интервал – ДИ 20–21,9). Двухлетний риск возникновения фатальных желудочковых аритмий увеличивался при регистрации неустойчивых ЖТ (при однофакторном анализе отношение шансов – ОШ 4,2; 95% ДИ 1,1–16,5; $p=0,041$; при многофакторном анализе ОШ 6,3; 95% ДИ 1,5–26,3; $p=0,012$), при ишемическом генезе ХСНнФВ (при однофакторном анализе ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,5; $p=0,021$; при многофакторном анализе ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2–5,1; $p=0,018$). При наличии любой формы фибрилляции предсердий (ФП) у больных с неишемической ХСНнФВ вероятность ЖТ возрастала в 3 раза (при однофакторном анализе ОШ 2,97; 95% ДИ 1,02–8,8; $p=0,047$; при многофакторном анализе ОШ 3,5; 95% ДИ 1,1–10,9; $p=0,032$).
Заключение	К важным клиническим предикторам возникновения ЖТ у больных с ХСНнФВ можно отнести наличие ишемической болезни сердца и неустойчивых пароксизмов ЖТ. У больных с неишемической ХСН наличие ФП ассоциируется с высоким риском ЖТ.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; кардиовертер-дефибриллятор; внезапная сердечная смерть; желудочковые тахикардии
Для цитирования	Ilov N.N., Palnikova O.V., Stompel D.R., Nechepurenko A.A. Clinical Predictors of Occurrence of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Reduced Left Ventricle Ejection Fraction. Results of Single-Center Prospective Study. Kardiologiia. 2021;61(5):32–40. [Russian: Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Нечепуренко А.А. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования. Кардиология. 2021;61(5):32–40].
Автор для переписки	Илов Николай Николаевич. E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Введение

«Сердечный арест» – остановка сердечно-сосудистой деятельности вследствие верифицированной тахикардии, фибрилляции желудочков или трепетания желудочков – является причиной смерти у 30–50% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – ХСНнФВ. В некоторых случаях имеется возможность идентифицировать патофизиологический триггер, приводящий к этому состоянию (ишемия миокарда, катехоламиновый криз, критический электролитный дисбаланс), однако чаще всего причина острой декомпенсации деятельности сердца оста-

ся невыявленной [1]. Существуют 3 основных сценария внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ХСНнФВ: острая механическая дисфункция, проявляющаяся асистолией, брадиаритмией и электромеханической диссоциацией; персистирующая фибрилляция желудочков (ФЖ), толерантная к электроимпульсной терапии; электрическая нестабильность миокарда, проявляющаяся возникновением желудочковых тахикардий (ЖТ), эффективно купирующихся анти-тахикардийной стимуляцией либо разрядами кардиовертера-дефибриллятора (КД). Именно для устранения последнего варианта реализации ВСС пациентам со сниженной ФВ ЛЖ имплантируются КД [2]. Ис-

пользование величины ФВ ЛЖ в качестве единственного фактора высокого риска развития аритмии, при котором требуется имплантация КД, закреплено в действующих клинических рекомендациях [3, 4], но в последнее время этот тезис подвергается существенной критике [5, 6].

Среди прочих потенциальными идентификаторами высокого риска развития фатальных желудочковых аритмий (ЖА) у пациентов с ХСНнФВ могут быть такие клинические факторы, как фибрилляция предсердий (ФП) [7], ишемическая болезнь сердца (ИБС) [8], ожирение [9], хроническая почечная недостаточность [10], наличие в анамнезе синкопальных состояний [11], неустойчивых пароксизмов ЖТ [12], или многофакторные комбинации [5]. Учитывая гетерогенность имеющих на этот счет данных, мы провели одноцентровое проспективное когортное исследование с целью оценки диагностической значимости клинично-демографических показателей для прогнозирования вероятности возникновения в течение ближайших 2 лет ЖТ у пациентов с ХСНнФВ.

Материал и методы

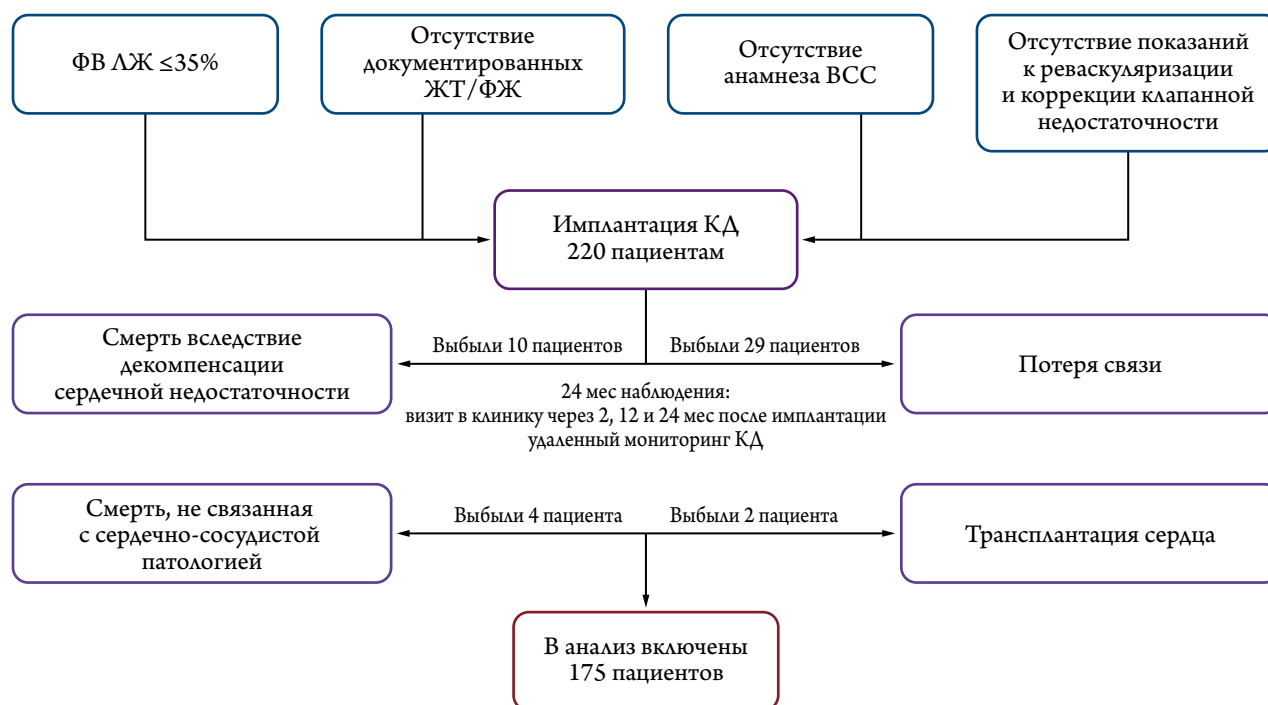
Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Изначально в исследование были включены 220 пациентов, которым в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован КД. Полный протокол послеоперационного наблюдения прошли 175 пациентов (рис. 1).

Критерии включения в исследование: ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). **Критерии исключения:** наличие документированных устойчивых пароксизмов ЖТ/ФЖ, анамнестических данных за перенесенный эпизод ВСС; показания к кардиохирургическому вмешательству (коррекции клапанной недостаточности, реваскуляризации миокарда).

Исследуемые клинично-демографические показатели: возраст, пол; наличие ИБС (по результатам коронарографии); наличие постинфарктного кардиосклероза, ФП, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, перенесенного мозгового инсульта (на основании анамнестических данных); наличие хронической болезни почек (диагностировалась при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющейся в течение 3 мес и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек); балльная оценка по шкале CHA₂DS₂VASc (рассчитывалась вне зависимости от наличия ФП); хирургическая реваскуляризация, проведенная в срок более 3 мес до включения в исследование; неустойчивые пароксизмы ЖТ (3 комплекса и более), за

Рисунок 1. Отбор пациентов для исследования



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ВСС – внезапная сердечная смерть; КД – кардиовертер-дефибриллятор.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=175)

Характеристика	Значение	
	абс.	%
Возраст, годы*	56 [51–61]	
Мужской пол	147	84
АГ	101	57,7
ИБС	80	45,7
ПИКС	61	34,9
ДКМП	89	50,9
ГКМП	2	1,1
ХРБС	3	1,7
Сахарный диабет	33	18,9
Ожирение	72	41,1
Инсульт в анамнезе	12	6,9
ХБП	95	54,3
Хирургическая реваскуляризация более 3 мес до включения в исследование	75	42,8
Неустойчивые ЖТ	9	5,1
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма)	48	27,4
ФП (постоянная форма)	9	5,1
Оценка по CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы*	3 [2; 4]	

* данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃]. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий.

регистрированные на электрокардиограмме (ЭКГ) или при холтеровском мониторировании (ХМ) до имплантации устройства.

Исследуемая когорта (табл. 1) была представлена преимущественно мужчинами (84%) трудоспособного возраста, медиана возраста 56 (51–61) лет.

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки оценивали возникший устойчивый пароксизм ЖТ либо пароксизм ЖТ/ФЖ, обусловивший необходимость нанесения КД-терапии. Дополнительно анализировали время от имплантации КД до возникновения первичной конечной точки.

Имплантация и программирование КД

Всем включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован КД [3, 4]. Из них 107 (61,1%) больных имели выраженные нарушения внутрижелудочковой проводимости (продолжительность комплекса QRS более 150 мс), в связи с чем им был имплантирован КД с функцией ресинхронизирующей терапии. Имплантация устройств проводилась согласно принятой методике [13].

Программирование КД осуществляли таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность необоснованных срабатываний КД и по возможности заменить высоковольтные разряды на антитахикардийную стимуляцию. Для детекции желудочковых нарушений ритма сердца (первичная конечная точка) применяли двухзонное программирование (зона ЖТ=160 уд/мин, зона ФЖ=200 уд/мин) с активацией алгоритмов дискриминации наджелудочковых тахикардий.

Послеоперационное наблюдение

Включенных в исследование пациентов наблюдали в течение 2 лет. Этот период был выбран нами как оптимальный для сохранения профиля безопасности при отборе больных на имплантацию КД. Мы убеждены, что в случае верификации невысокого риска развития ЖТ пациент с ХСНнФВ должен быть подвергнут повторной стратификации риска в течение следующего года.

Пациентов приглашали на визит в клинику через 3, 12 и 24 мес после имплантации КД. Во время визита проводили тестирование устройства, анализ записанных внутрисердечных эндограмм. У 88 пациентов осуществляли удаленный мониторинг КД. Удаленные оповещения были настроены для информирования врача-исследователя о возникновении признаков возможной дисфункции электродов и регистрации пароксизмов аритмий, в том числе потребовавших КД-терапии.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0. Описание и сравнение количественных показателей выполняли с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При подтверждении нормальности распределения данные описывали с помощью средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. В отсутствие нормальности распределения указывали значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q₁; Q₃], показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считали доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Время до регистрации конечных точек оценивали с использованием метода Каплана–Мейера, а различия между группами – с помощью логрангового критерия Манталя–Кокса.

Построение многофакторной прогностической модели для определения двухлетней вероятности возник-

новения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых клиничко-демографических показателей выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных осуществляли методом пошагового прямого отбора с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия хи-квадрат. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент детерминации Найджелкерка (R^2).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Первичная конечная точка была зарегистрирована у 43 (24,4%) больных. Среднее время возникновения ЖТ составило 20,9 (95% ДИ 20–21,9) мес.

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы статистически значимо различались по наличию неустойчивых эпизодов ЖТ до имплантации КД (табл. 2).

Клиническое приложение данной зависимости проявлялось в четырехкратном увеличении вероятности реализации аритмогенного сценария ВСС при выявлении данного фактора у пациента с ХСНнФВ (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,1–16,5; $p=0,041$). Зависимость риска наступления первичной конечной точки от наличия в анамнезе неустойчивых ЖТ, оцененная с помощью логрангового критерия Мантеля–Кокса, была статистически значи-

мой ($p=0,002$). Средний срок наступления первичной конечной точки при наличии ранее зарегистрированных неустойчивых ЖТ составил 15,4 мес, а в отсутствие этих данных – 21,3 мес (табл. 3).

При сравнении частоты ЖТ в зависимости от наличия ИБС были получены статистически значимые различия ($p=0,021$). Шансы возникновения ЖТ у пациентов изучаемой когорты при наличии ИБС увеличивались в 2 раза (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,5). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ показал, что у пациентов с ИБС клинически значимый пароксизм ЖТ наступал раньше (рис. 2): средний период манифестации у больных с ХСНнФВ и ИБС составил 19,7 (95% ДИ 18,1–21,3) мес, в то время как в отсутствие ИБС – 22 (95% ДИ 21,0–23,1) мес от начала наблюдения ($p=0,021$).

Нами была предпринята попытка разработать прогностическую модель, позволяющую определять вероятность возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ в течение ближайших 2 лет на основании исследуемых клиничко-де-

Таблица 3. Таблица дожития (возникновения первичной конечной точки) в зависимости от наличия неустойчивых ЖТ

Срок наблюдения, мес	Наличие неустойчивых ЖТ		Отсутствие неустойчивых ЖТ	
	абс.	%	абс.	%
6	0	0	10	6,1
12	3	40	16	9,8
18	5	70	27	16,8
24	5	70	38	25,4

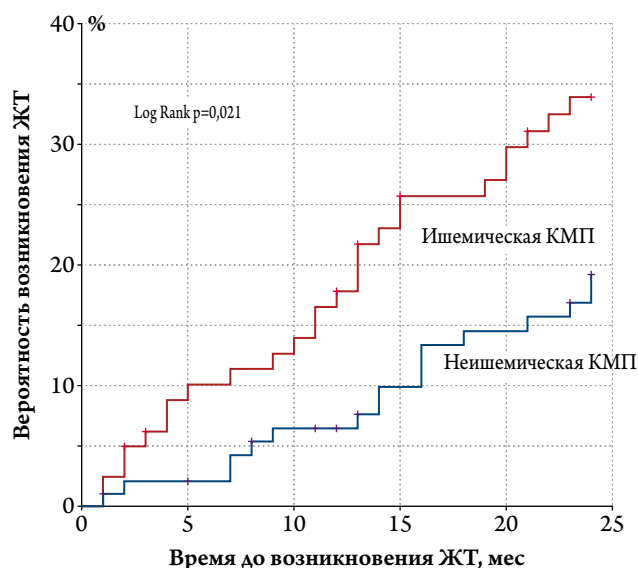
ЖТ – желудочковая тахикардия.

Таблица 2. Клиничко-демографическая характеристика пациентов в зависимости от достижения конечной точки

Показатель	Пациенты с ЖТ (n=43)	Пациенты без ЖТ (n=132)	p
Возраст, годы	56 [50–61]	56 [51–61,5]	0,892
Мужской пол	37 (86,1)	110 (83,3)	0,776
АГ	27 (62,8)	74 (56,1)	0,409
ИБС	26 (60,5)	54 (40,9)	0,029
ПИКС	19 (44,2)	42 (31,8)	0,141
ДКМП	11 (25,6)	78 (59,1)	<0,001
ГКМП	2 (4,7)	0	0,641
ХРБС	3 (6,9)	0	0,354
Сахарный диабет	9 (20,9)	24 (18,2)	0,669
Ожирение	17 (39,5)	55 (41,7)	0,832
Инсульт в анамнезе	2 (4,7)	10 (7,6)	0,733
ХБП	24 (55,8)	71 (53,4)	0,243
Хирургическая реваскуляризация в анамнезе	24 (55,8)	51 (38,6)	0,141
Неустойчивая ЖТ	5 (11,6)	4 (3)	0,041
ФП (любая форма)	17 (39,5)	40 (30,3)	0,252
Оценка по CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,319
КД с функцией РТ	22 (51,2)	85 (64,4)	0,288

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или Ме [Q_1 ; Q_3]. ЖТ – желудочковая тахикардия; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий; КД – кардиовертер-дефибриллятор; РТ – ресинхронизирующая терапия.

Рисунок 2. Кривая Каплана–Мейера, отражающая взаимосвязь наличия ИБС и вероятности возникновения ЖТ у изучаемой когорты больных



ЖТ – желудочковая тахикардия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия.

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИКМП в зависимости от достижения первичной конечной точки

Показатель	Пациенты с ЖТ (n=26)	Пациенты без ЖТ (n=54)	p
Возраст, годы	57,5 [52–67]	59 [54–63]	0,934
Мужской пол	25 (96,2)	49 (90,7)	0,362
АГ	18 (69,2)	41 (75,9)	0,709
ПИКС	19 (73)	42 (77,7)	0,986
Сахарный диабет	7 (26,9)	11 (20,4)	0,713
Ожирение	11 (42,3)	24 (44,4)	0,864
Инсульт в анамнезе	0	4 (7,4)	0,288
ХБП	14 (63,6)	35 (67,3)	0,974
Хирургическая реваскуляризация в анамнезе	24 (92,3)	51 (94,4)	0,428
Неустойчивые ЖТ	2 (7,7)	0	0,133
ФП (любая форма)	9 (34,6)	22 (40,7)	0,614
Оценка по CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	3 [3; 4]	3 [3; 4]	0,544

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или Me [Q₁; Q₃]. ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ЖТ – желудочковая тахикардия; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий.

мографических показателей, с помощью метода бинарной логистической регрессии.

В результате было получено следующее уравнение (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100\%$$

$$z = -1,9 + 1,8 \times X_{\text{ЖТ неуст}} + 0,9 \times X_{\text{ИБС}} + 0,4 \times X_{\text{ФП}}, \quad (1)$$

где p – двухлетняя вероятность возникновения ЖТ, X_{ЖТ неуст} – наличие неустойчивых ЖТ (0 – отсутствие, 1 – наличие),

Таблица 4. Взаимосвязь исследуемых факторов и первичной конечной точки

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Результаты однофакторного анализа			
Возраст	1	0,97–1,1	0,514
Мужской пол	0,8	0,3–2	0,768
ИБС	2,2	1,1–4,5	0,021
ПИКС	1,7	0,8–3,4	0,144
АГ	1,3	0,7–2,7	0,438
Сахарный диабет	1,3	0,5–2,97	0,772
Ожирение	0,9	0,47–1,9	0,874
Инсульт в анамнезе	0,6	0,13–2,8	0,733
ХБП	1,1	0,54–2,2	0,817
Хирургическая реваскуляризация в анамнезе	1,7	0,86–3,4	0,144
Неустойчивые ЖТ	4,2	1,1–16,5	0,041
ФП (любая форма)	1,5	0,74–3,1	0,262
Оценка по CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	1,2	0,89–1,6	0,216
Результаты многофакторного анализа			
ИБС	2,5	1,2–5,1	0,018
Неустойчивые ЖТ	6,3	1,5–26,3	0,012

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 6. Клинико-демографическая характеристика пациентов с НКМП в зависимости от достижения первичной конечной точки

Показатель	Пациенты с ЖТ (n=17)	Пациенты без ЖТ (n=78)	p
Возраст, годы	52 [50–58]	55 [48–59]	0,733
Мужской пол	12 (70,6)	60 (76,9)	0,552
АГ	9 (52,9)	33 (42,3)	0,589
Сахарный диабет	2 (11,8)	12 (15,4)	0,988
Ожирение	6 (35,3)	30 (38,5)	0,991
Инсульт в анамнезе	2 (11,8)	6 (7,7)	0,634
ХБП	10 (62,5)	36 (51,4)	0,603
Неустойчивые ЖТ	3 (17,6)	4 (5,1)	0,114
ФП (любая форма)	8 (47,1)	18 (23,1)	0,047
Оценка по CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	2 [1; 4]	2 [1; 3]	0,879

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или Me [Q₁; Q₃]. НКМП – неишемическая кардиомиопатия; ЖТ – желудочковая тахикардия; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий.

X_{ИБС} – наличие ИБС (0 – отсутствие, 1 – наличие), X_{ФП} – наличие ФП (0 – отсутствие, 1 – наличие), e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие клинические факторы, как наличие неустойчивых ЖТ, ИБС и ФП, имеют прямую связь с вероятностью возникновения ЖТ в течение ближайших 2 лет.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,008$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 9,8% факторов, определяющих вероятность возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ в течение ближайших 2 лет. Диагностическая точность составила 77,1% (чувствительность – 7%, специфичность – 100%).

В соответствии с результатами многофакторного анализа (табл. 4) выявление неустойчивых ЖТ повышало вероятность ЖТ в течение ближайших 2 лет в 6,3 раза (95% ДИ 1,5–26,3; $p=0,012$). При наличии ИБС шансы возникновения ЖТ в ближайшие 2 года возрастали в 2,5 раза (95% ДИ 1,2–5,1; $p=0,018$).

Учитывая выявленную связь между наличием ИБС и возникновением ЖТ, мы провели анализ исследуемых клинико-демографических показателей и частоты изучаемых событий в подгруппах пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и неишемической кардиомиопатией (НКМП), результаты которого представлены в табл. 5 и 6.

Среди пациентов с НКМП различия по частоте развития ЖТ в зависимости от наличия любой формы ФП были статистически значимыми ($p=0,047$). Наличие этой аритмии у пациента с НКМП и низкой ФВ ЛЖ повышало шансы на реализацию аритмогенного сценария ВСС почти в 3 раза (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,02–8,8). При проведении многофакторного анализа ОШ возрастало до 3,5 (95% ДИ 1,1–10,9; $p=0,032$).

Обсуждение

Неустойчивые ЖТ и вероятность возникновения клинически значимых ЖТ в будущем

В соответствии с нашими данными, фатальные ЖА у пациентов с ХСНнФВ при наличии неустойчивых ЖТ возникали чаще (в 4 раза) и в более ранние сроки после имплантации КД (15,4 мес против 21,3 мес, соответственно).

В ранее опубликованных работах показано, что у пациентов с КД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС, наличие эпизодов неустойчивой ЖТ в сохраненных эндограммах ассоциировалось с увеличением летальности (в 2,4 раза) и риска обоснованных срабатываний КД (в 3 раза) [14]. Некоторыми авторами подчеркивается прогностическое значение неустойчивых ЖТ и у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [14].

По мнению М. Zecchin и соавт. [15], наличие неустойчивых ЖТ не помогает в прогнозе вероятности возникновения фатальных ЖА у больных НКМП при ФВ ЛЖ $\leq 5\%$, но эта информация становится полезной при ФВ ЛЖ $> 35\%$ (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,6–17,9).

В своем исследовании К. Hashimoto и соавт. [16] пришли к выводу, что неустойчивые ЖТ, зарегистрированные у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), имеют независимое прогностическое значение относи-

тельно будущих исходов аритмии (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,6–11,2; $p=0,027$). В случае регистрации этих нарушений ритма и выявления на ЭКГ «поздних» потенциалов риск развития ЖА увеличивался еще почти в 4 раза (ОШ 14,1; 95% ДИ 3,4–58,9; $p<0,0001$) [16]. Сходные выводы были сделаны и относительно пациентов с НКМП [12].

Манифестация эпизодов ЖТ может свидетельствовать как о высокой активности эктопического центра, так и о наличии субстрата для реализации re-entry тахикардии. В соответствии с действующими рекомендациями пациентам с ХСНнФВ вне зависимости от этиологии систолической дисфункции при возникновении устойчивой ЖТ показана КД-терапия (класс I, уровень A) [4]. При регистрации неустойчивых пароксизмов ЖТ тактика ведения, как правило, ограничивается назначением антиаритмической терапии, а необходимость имплантации КД оценивается только по величине ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$ при перенесенном ИМ или $\leq 35\%$ в остальных случаях) [2]. Полученные нами результаты заставляют в очередной раз задуматься о необходимости пересмотра подходов к стратификации риска развития аритмий и их осложнений у пациентов с ХСНнФВ, наличие в анамнезе неустойчивых ЖТ может стать одним из важных индикаторов, указывающих на высокую вероятность индукции фатальных ЖА в будущем.

ИБС и вероятность возникновения клинически значимых ЖТ в будущем

Результаты проведенного исследования указывают на наличие различий по частоте развития ЖТ у пациентов с ИКМП и НКМП, что подтверждается данными литературы [8]. Очевидно, что в основе такого различия лежат разные патофизиологические механизмы индукции ЖА у этих групп пациентов [17].

Сценарий ВСС у больных ИКМП реализуется вследствие наличия перинфарктных зон миокарда, граничащих с зоной сформировавшегося рубца. Имеющаяся морфологическая гетерогенность миокарда обусловлена тем, что часть мышечных волокон сохраняет оксигенацию несмотря на поражение коронарного бассейна, ответственного за кровоснабжение данной части миокарда [18]. Эти скопления жизнеспособных кардиомиоцитов, оказавшиеся внутри рубцовой области, обуславливают появление электрической анизотропии с зонами блокады проведения импульсов. В итоге создаются идеальные условия для формирования re-entry ЖТ [19].

У пациентов с НКМП часто не удается визуализировать явный участок рубца, в миокарде выявляются многочисленные небольшие по размеру зоны фиброза миокарда [20]. По этой причине механизм re-entry ответственен лишь за 40% возникающих ЖА, а доминирующей в аритмогенезе является повышенная триггерная активность

(ранняя или отсроченная постдеполяризация, повышенный автоматизм) [21].

Полученные данные указывают на то, что больные с ХСНнФВ ишемического генеза имеют больший аритмогенный потенциал, что следует принимать во внимание при проведении стратификации риска ВСС. Между тем дизайн исследования не подразумевал анализ данных эхокардиографии (как стандартной, так и с применением метода отслеживания пятен серой шкалы), магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием и прочих методик, позволяющих идентифицировать возможный анатомический субстрат ЖТ. По единственному клиническому показателю, способному предоставить такую информацию, – наличию постинфарктного кардиосклероза, группы с ЖТ и без возникновения первичной конечной точки оказались сопоставимы (табл. 2).

ФП и вероятность возникновения клинически значимых ЖТ в будущем

Данные литературы указывают на наличие тесной связи между аритмогенным вариантом ВСС и ФП [22, 23]. Известно, что высокая частота желудочковых сокращений во время тахисистолического эпизода ФП способна уменьшать рефрактерность миокарда желудочков и провоцировать возникновение ЖТ [24]. Нерегулярность ритма ФП при сохраненном «быстром» атриовентрикулярном проведении может создавать проаритмические условия, по сути аналогичные таковым при программируемой желудочковой стимуляции [25].

В нашем исследовании не удалось установить взаимосвязь ФП и частоты ЖТ у всех исследуемых больных с ХСНнФВ. Между тем в соответствии с полученными результатами риск возникновения фатальных ЖА у больных с ХСНнФВ неишемического генеза возрастает почти в 3 раза (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,02–8,8) при любой форме ФП.

В настоящее время не вызывает сомнений, что основным патогенетическим субстратом ЖА у больных НКМП является диффузный фиброз миокарда [26, 27]. Сложная цепь клеточного ремоделирования с исходом в фиброз предсердий лежит и в основе ФП [28]. Ряд исследователей считают, что ФП способна инициировать синтез коллагена и выступать в качестве независимого фактора прогрессирования фиброза миокарда желудочков [29, 30]. L. Ling и соавт. [31], проведя МРТ T1-картирование 90 пациентам (23 – без ФП, 40 – с пароксизмальной ФП, 27 – с персистирующей ФП), продемонстрировали прямую зависимость между увеличением постконтрастного времени T1 (признак фиброза миокарда) и наличием ФП; более того, у пациентов с ФП был идентифицирован фиброз миокарда ЛЖ [31]. Таким образом, прогрессирование фиброза миокарда у пациентов с НКМП может манифестировать как ФП, так и ЖТ [32, 33].

Шкала CHA₂DS₂VASc и вероятность возникновения клинически значимых ЖТ в будущем

CHA₂DS₂VASc – шкала, изначально разработанная для оценки риска развития инсульта у пациентов с неревматической ФП, в последнее время привлекла внимание исследователей как индикатор риска всех цереброваскулярных осложнений, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Следует отметить, что предлагается использовать такое прогностическое значение шкалы применимо ко всем пациентам вне зависимости от наличия у них ФП [35].

В контексте изучаемого вопроса вызывает интерес Тайваньское регистровое исследование, в котором было продемонстрировано, что увеличение оценок по шкале CHA₂DS₂VASc на 1 балл повышает вероятность возникновения фатальных ЖА в 1,21 раза (95% ДИ 1,2–1,22) [36].

Согласно результатам исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy), включавшего 1804 пациента с ХСНнФВ, высокий риск по шкале CHA₂DS₂VASc (более 5 баллов) ассоциируется с высокой летальностью (ОШ 1,92; p<0,001), в том числе вследствие декомпенсации ХСН (ОШ 1,6; p<0,001), но с низким риском возникновения ЖА (ОШ 0,64; p=0,001) и срабатывания КД (ОШ 0,51; p<0,001) [37].

Исходя из представленных данных, мы посчитали, что возможность применения шкалы CHA₂DS₂VASc для стратификации риска развития аритмий и их осложнений у пациентов с ХСНнФВ может оказаться перспективной и востребованной. У 106 (60,6%) включенных в данное исследование пациентов оценка по шкале CHA₂DS₂VASc ≥3 баллов, что свидетельствует о тяжести сопутствующей патологии и, возможно, о более неблагоприятном варианте течения ХСН. Однако данных о наличии связи между оценками по шкале CHA₂DS₂VASc и частотой возникновения ЖТ нами не получено.

Ограничения исследования

Для достижения поставленной цели в исследование было включено относительно небольшое число пациентов с ХСНнФВ (n=175), однако этого числа оказалось достаточно для выявления статистически значимых взаимосвязей между первичной конечной точкой и анализируемыми клиническими факторами. Несомненно, увеличение обследованной когорты могло бы предоставить дополнительную информацию и статистически усилить ряд корреляций.

Первичная конечная точка оценивалась на основании данных опроса имплантированных КД. Ограничением идентификации эпизодов ЖТ была величина нижней частоты детектируемых устройством желудочковых событий (для всех пациентов это ЖА с частотой менее

160 в 1 мин). По этой причине эпизоды ЖТ с более низкой частотой могли быть не диагностированы.

У 61,1% включенных в исследование пациентов имелся имплантированный КД с функцией ресинхронизирующей терапии. Характер «ответа» на эту терапию в данном исследовании не изучался. Несмотря на примерно одинаковое распределение устройств в группах, сформированных в зависимости от возникновения первичной конечной точки, проводимая кардиоресинхронизирующая терапия потенциально могла модифицировать первичный субстрат ВСС у отдельных наблюдаемых пациентов.

Выводы

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка существует потенциальная опасность внезапной сердечной смерти. Частота возникновения желудочковых тахикардий в ближайшие 2 года составила 24,4%.
2. Наличие у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка неустойчивых пароксизмов желудочковых тахикардий, зарегистрированных на электрокардиограмме или при холтеровском мониторировании электрокардиограммы, в 6,3 раза повышает вероят-

ность угрожающих жизни желудочковых аритмий. Этот фактор может указывать на высокий аритмический риск, требующий имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

3. Происхождение сердечной недостаточности может определять вероятность фатальных желудочковых исходов в ближайшем будущем. Ишемический генез хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в 2,5 раза повышает риск возникновения желудочковых тахикардий в ближайшие 2 года.
4. Наличие фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза увеличивает риск возникновения желудочковых тахикардий в ближайшие 2 года в 3 раза, что следует учитывать при проведении стратификации риска внезапной сердечной смерти у больных этой когорты.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья поступила 08.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *European Heart Journal*. 2020;41(18):1757–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz553
2. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Ardashov A.V., Abdullaev A.A. et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition). – М.: Медпрактика-М; 2018. – 247 p. [Russian: Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Ардашев А.В., Абдуллаев А.А. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). – М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018. – 247 с. ISBN 978-5-98803-397-4]
3. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e210–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000548
4. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. – М.: VNOA; 2017. – 702 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – М.: ВНОА, 2017. – 702 с. (Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>)]. ISBN 978-5-9500922-0-6
5. Zaman S, Goldberger JJ, Kovoov P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018–2019: The Old and the New. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1):57–64. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.027
6. Notaristefano F, Ambrosio G. Defibrillator and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a never ending story. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Suppl B):B5–6. DOI: 10.1093/eurheartj/suz005
7. Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, Piot O, Chugh SS, Albert CM et al. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights. *Circulation Research*. 2020;127(2):301–9. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.120.316756
8. El-Sherif N, Boutjdir M, Turitto G. Sudden Cardiac Death in Ischemic Heart Disease: Pathophysiology and Risk Stratification. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2017;9(4):681–91. DOI: 10.1016/j.ccep.2017.08.003
9. Pietrasik G, Goldenberg I, McNITT S, Moss AJ, Zareba W. Obesity As a Risk Factor for Sustained Ventricular Tachyarrhythmias in MADIT II Patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18(2):181–4. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00680.x
10. Hensen LCR, Goossens K, Podlesnikar T, Rotmans JL, Jukema JW, Delgado V et al. Left Ventricular Mechanical Dispersion and Global Longitudinal Strain and Ventricular Arrhythmias in Predialysis and Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(7):777–83. DOI: 10.1016/j.echo.2018.01.010
11. Koene RJ, Adkisson WO, Benditt DG. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(6):533–44. DOI: 10.1016/j.joa.2017.07.005
12. Clementy N, Bisson A, Challal F, Andre C, Pierre B, Fauchier L et al. Nonsustained Ventricular Tachycardia at the Time of Implantation Predicts Appropriate Therapies on Rapid Ventricular Arrhythmia in Primary Prevention Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: Results From the Very-High-Rate Registry. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(11):1338–9. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.04.016
13. Schmitt C, Alt E, Plewan A, Schomig A. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists. *European Heart Journal*. 1996;17(11):1710–6. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014755
14. Gutierrez A, Ash J, Akdemir B, Alexy T, Cogswell R, Chen J et al. Nonsustained ventricular tachycardia in heart failure with pre-

- served ejection fraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020;43(10):1126–31. DOI: 10.1111/pace.14043
15. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Merlo M, Pivetta A, Vitrella G et al. Are Nonsustained Ventricular Tachycardias Predictive of Major Arrhythmias in Patients with Dilated Cardiomyopathy on Optimal Medical Treatment? *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008;31(3):290–9. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.00988.x
16. Hashimoto K, Amino M, Yoshioka K, Kasamaki Y, Kinoshita T, Ikeda T. Combined evaluation of ambulatory-based late potentials and nonsustained ventricular tachycardia to predict arrhythmic events in patients with previous myocardial infarction: A Japanese non-invasive electrocardiographic risk stratification of sudden cardiac death (JANIES) substudy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2021;26(1):e12803. DOI: 10.1111/anec.12803
17. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*. 2015;116(12):1887–906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
18. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*. 2007;91(4):553–72. DOI: 10.1016/j.mcna.2007.03.005
19. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, Verrengia M, Gravano R, Pacileo G. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(11):436. DOI: 10.3390/jcm7110436
20. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017;136(2):215–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134
21. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1879–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.021
22. Chao T-F, Liu C-J, Tuan T-C, Chen S-J, Chen T-J, Lip GYH et al. Risk and Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias for Patients with Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):46445. DOI: 10.1038/srep46445
23. Gronefeld GC, Mauss O, Li Y-G, Klingenhöben T, Hohnloser SH. Association Between Atrial Fibrillation and Appropriate Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy: Results from a Prospective Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000;11(11):1208–14. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2000.01208.x
24. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM. The Effects of Cycle Length on Cardiac Refractory Periods in Man. *Circulation*. 1974;49(1):32–41. DOI: 10.1161/01.CIR.49.1.32
25. Denker S, Lehmann M, Mahmud R, Gilbert C, Akhtar M. Facilitation of ventricular tachycardia induction with abrupt changes in ventricular cycle length. *The American Journal of Cardiology*. 1984;53(4):S08–15. DOI: 10.1016/0002-9149(84)90022-5
26. Sharykin A.S., Badtieva V.A., Trunina I.I., Osmanov I.M. Myocardial fibrosis – a new component of heart remodeling in athletes? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):126–35. [Russian: Шарыкин А.С., Бадтиева В.А., Трунина И.И., Османов И.М. Фиброз миокарда – новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;18(6):126–35]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-126-135
27. Centurión OA, Alderete JF, Torales JM, García LB, Scavenius KE, Miño LM. Myocardial Fibrosis as a Pathway of Prediction of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Patients With Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Critical Pathways in Cardiology*. 2019;18(2):89–97. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000171
28. Guichard J-B, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):756–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.033
29. He X, Gao X, Peng L, Wang S, Zhu Y, Ma H et al. Atrial Fibrillation Induces Myocardial Fibrosis Through Angiotensin II Type 1 Receptor-Specific Arkadia-Mediated Downregulation of Smad7. *Circulation Research*. 2011;108(2):164–75. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234369
30. Avitall B, Bi J, Myktysey A, Chicos A. Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: Evidence to support early rhythm control. *Heart Rhythm*. 2008;5(6):839–45. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.02.042
31. Ling L, Kistler PM, Ellims AH, Iles LM, Lee G, Hughes GL et al. Diffuse Ventricular Fibrosis in Atrial Fibrillation: Noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2402–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.065
32. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2239–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.557
33. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M, Gonzini L et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(9):1046–55. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.033
34. Paoletti Perini A, Bartolini S, Pieragnoli P, Ricciardi G, Perrotta L, Valleggi A et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores to predict morbidity and mortality in heart failure patients candidates to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2014;16(1):71–80. DOI: 10.1093/europace/eut190
35. Orkun Temizer, Burak Açar, Çağrı Yayla, Sefa Ünal, Ahmet Göktug Ertem, Esra Güçük İpek et al. The Association between CHA₂DS₂-VASc Score and Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(4):429–35. DOI: 10.6515/ACS20170221A
36. Kuo L, Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Tuan T-C, Lin Y-J et al. Usefulness of the CHA₂DS₂-VASc Score to Predict the Risk of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(12):2049–54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.056
37. Nof E, Kutayfa V, McNitt S, Goldberger J, Huang D, Aktas MK et al. CHA₂DS₂-VASc Score and the Risk of Ventricular Tachyarrhythmic Events and Mortality in MADIT-CRT. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1):e014353. DOI: 10.1161/JAHA.119.014353

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П.,
Бернс С. А., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Белкин И. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ OFF-LABEL ВРАЧАМИ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Цель	Оценка частоты назначения лекарственных препаратов (ЛП) off-label в практике врачей клинических специальностей и информированность респондентов о процедуре обоснованного назначения ЛП off-label.
Материал и методы	Выборка была сформирована из 542 врачей клинических специальностей, работающих в определенных медицинских организациях 28 субъектов Российской Федерации. Респондентам было предложено пройти удаленное анонимное анкетирование с целью оценки опыта назначения ЛП off-label взрослым пациентам.
Результаты	Назначение ЛП не в соответствии с официально утвержденной инструкцией по медицинскому применению (off-label, или «вне инструкции») является актуальной проблемой мирового здравоохранения в связи с недостаточностью убедительных научных доказательств безопасности такого применения. Анализ информации по вопросам назначения ЛП off-label в настоящее время – одна из задач национальных медицинских исследовательских центров в соответствии с федеральным проектом «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий». Согласно ответам о частоте назначения ЛП off-label, 67,5% опрошенных считали, что не имеют опыта назначения ЛП off-label, 27,7% ответили «редко» или «иногда», 4,8% – «часто» и «очень часто». Специальности, врачи которых чаще прибегают к использованию ЛП off-label (50% и более): акушерство и гинекология, педиатрия, ревматология, гематология, пульмонология. Сравнительно редко используют ЛП off-label в структуре своей специальности кардиологи (19,6%), неврологи (28,6%) и клинические фармакологи (22,2%); 40% ЛП off-label относились к перечню ЛП, используемых при лечении COVID-19. При исключении из полученного списка ЛП off-label, которые использовались с целью терапии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наиболее частое использование ЛП off-label зарегистрировано относительно метформина, ритуксимаба и тиоктовой кислоты; 65% респондентов оценили свои знания об использовании ЛП off-label как недостаточные. Кроме того, 75% респондентов считают для себя полезным получение дополнительной информации о рисках и пользе использования ЛП off-label в клинической практике.
Заключение	Анкетирование показало существующую потребность врачей в информации о рисках использования ЛП off-label в клинической практике.
Ключевые слова	Off-label; «вне инструкции»; лекарственные препараты off-label; врачи клинических специальностей; анкетирование
Для цитирования	Drapkina O.M., Shepel R.N., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Berns S.A., Bulgakova E.S. et al. Assessment of Awareness and Experience of Using off-label Drugs by Doctors of Clinical Specialties. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(5):41–50. [Russian: Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Бернс С.А., Булгакова Е.С. и др. Оценка информированности и опыт применения лекарственных препаратов off-label врачами клинических специальностей. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):41–50].
Автор для переписки	Шепель Руслан Николаевич. Email: r.n.shepel@mail.ru

Назначение лекарственных препаратов (ЛП) не в соответствии с официально утвержденной инструкцией по медицинскому применению (off-label, или «вне инструкции» – «применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» [1]) является актуальной проблемой мирового здравоохранения в связи с недостаточностью убедительных научных доказательств о безопасности такого применения.

В практической медицинской деятельности нередки клинические ситуации, когда врач, зная о потенциально высокой клинической эффективности надлежащим образом зарегистрированного на территории Российской Федерации ЛП, принимает решение о его назначении пациенту «вне инструкции». Для обоснованного решения важно учитывать основные факторы, определяющие пользу назначения ЛП: особенности пациента (пожилой возраст, беременность, лактация), тяжесть заболевания,

доказательства пользы ЛП и вероятные нежелательные реакции. Преобладание потенциальных преимуществ перед вредом наиболее очевидно при соблюдении следующих условий: пациент мало подвержен нежелательным реакциям; заболевание является тяжелым; описана высокая и доказанная эффективность ЛП; нежелательные реакции хорошо изучены, маловероятны и несущественны. Знание перечисленных нюансов особенно важно, когда врач, выписывающий рецепт, отклоняется от разрешенных режимов использования [2, 3].

Законодательно не запрещенное назначение ЛП off-label, тем не менее, повышает личную ответственность медицинского работника за возможные риски для здоровья пациента, в связи с чем такое назначение должно быть оправданным и обоснованным [4–8]. Критерии обоснованного назначения ЛП off-label наиболее четко сформулированы в германской системе фармацевтического права. Согласно Declaration on Good off-label Use Practice (GOLUP-Declaration), разработанной экспертной группой European Medicines Agency (2016 г.), назначение ЛП off-label считается обоснованным в случае соблюдения определенных критериев (рис. 1, адаптировано из GOLUP-Declaration [9]).

В отечественной клинической практике юридически не закреплены, однако широко используются следующие критерии обоснованности off-label назначения ЛП:

- наличие у пациента тяжелого, угрожающего жизни или существенно снижающего качество жизни заболевания;
- отсутствие ЛП, зарегистрированных по этим показаниям или в этой возрастной группе;
- научно обоснованные основания ожидать, что в данной клинической ситуации у конкретного пациента

может быть достигнут лечебный или паллиативный эффект при использовании данного ЛП.

С юридической точки зрения, назначение ЛП off-label в российской медицине должно сопровождаться обоснованием в первичной медицинской документации (часто с протоколом врачебной комиссии или консилиума) и получением от пациента информированного согласия на лечение [10].

Анализ информации по вопросам назначения ЛП off-label в настоящее время является одной из задач национальных медицинских исследовательских центров в соответствии с федеральным проектом «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий». В России системный сбор статистических данных по назначению ЛП off-label преимущественно ограничен ситуациями с развитием нежелательных реакций [11]. Однако по зарубежным оценкам, частота назначения ЛП off-label при оказании медицинской помощи взрослым в стационарных условиях может колебаться от 7 до 95%, а в амбулаторных – от 6 до 72% [12], что указывает на частое применение ЛП off-label в клинической практике.

В рамках реализации функций ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, с целью сбора информации по назначению ЛП off-label было спланировано открытое наблюдательное проспективное нерандомизированное клиническое исследование.

Цель

Оценка частоты назначения ЛП off-label в практике врачей клинических специальностей и информированности респондентов о процедуре обоснованного назначения ЛП off-label.

Рисунок 1. Критерии обоснованного применения лекарственных препаратов (ЛП) off-label согласно GOLUP-Declaration



Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Выборка была сформирована из врачей клинических специальностей, работающих в определенных медицинских организациях 28 субъектов Российской Федерации.

За критерий включения принимали наличие клинической практики в выбранной для исследования медицинской организации. Критерием исключения был отказ от участия в исследовании. Набор респондентов проводили с методической поддержкой главных внештатных специалистов по терапии соответствующих субъектов и федеральных округов. Респондентам было предложено пройти удаленное анонимное анкетирование (табл. 1).

Таблица 1. Опросник для оценки опыта назначения лекарственных препаратов (ЛП) off-label врачами клинических специальностей взрослым пациентам (разработан на основе адаптированного опросника для оценки частоты применения лекарственных препаратов off-label в педиатрии [13])

Вопрос	Вариант ответа (если предполагаются)
1.1. Субъект Российской Федерации	Перечень субъектов страны
1.2. Место Вашей работы	☐ Амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника
	☐ В дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения)
	☐ Стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение)
	☐ Другое (указать)
1.3. Специальность, по которой Вы работаете	
2. Как часто вы назначаете ЛП off-label (по показаниям, не утвержденным инструкцией ЛП)?	☐ Очень часто
	☐ Часто
	☐ Иногда
	☐ Редко
	☐ Никогда
3. Какие ЛП Вы назначали в форме off-label? (указать один или несколько ЛП)	3.1. МНН – международное непатентованное название (указать название действующего вещества)
	3.2. Торговое название ЛП (указать)
	3.3. По какому параметру Ваше предписание не соответствовало официальной инструкции к ЛП (выбрать один или несколько)?
	☐ Особая группа пациентов (беременные, пожилые и др.)
	☐ Показания к медицинскому применению ЛП
	☐ Противопоказания к медицинскому применению ЛП
	☐ Кратность приема ЛП
	☐ Доза ЛП
	☐ Способ применения (путь введения) ЛП
	☐ Продолжительность приема ЛП
	☐ Другое (указать)
	3.4. Главная причина назначения Вами данного ЛП off-label? (указать)
4. По Вашему мнению, в какой степени использование ЛП off-label влияет на корректность лечения?	☐ Значительно
	☐ Незначительно
	☐ В малой степени
	☐ Не влияет
5. Согласно Вашему опыту, какие риски связаны с использованием ЛП off-label?	☐ Развитие нежелательных побочных реакций
	☐ Неэффективность или недостаточная эффективность ЛП
	☐ Другое (указать)
6. Считаете ли Вы достаточными свои знания об использовании ЛП off-label?	☐ Да
	☐ Нет
7. Интересно ли Вам будет получить дополнительную информацию о рисках и пользе использования ЛП off-label в клинической практике?	☐ Да
	☐ Нет

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20 (США) и Microsoft Office Excel 2016 (США). Определяли нормальность распределения методами Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Качественные показатели сравнивали по таблицам сопряженности 2×2 с использованием критерия Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

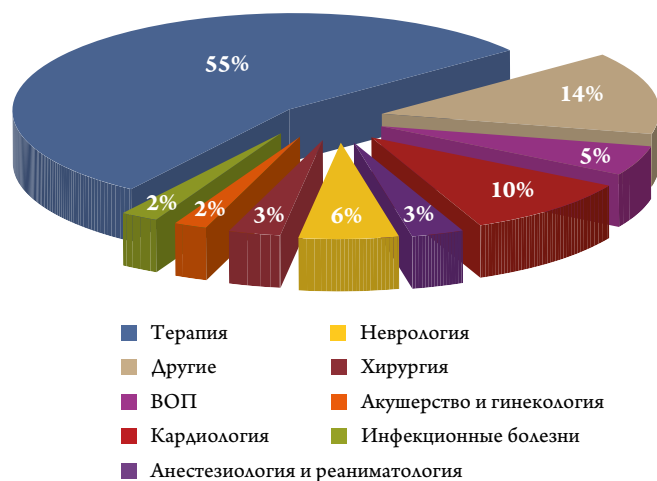
Исследование было проведено с августа по сентябрь 2020 г. Опросник полностью заполнили 542 респондента из следующих субъектов Российской Федерации: Вологодская область, Воронежская область, г. Севастополь, Забайкальский край, Калининградская область, Камчатский край, Кемеровская область, Курская область, Московская область, Мурманская область, Нижегородская область, Новосибирская область, Омская область, Оренбургская область, Пензенская область, Приморский край, Республика Алтай, Республика Дагестан, Республика Марий Эл, Республика Мордовия, Республика Татарстан, Ростовская область, Рязанская область, Сахалинская область, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Республика Чувашия, Челябинская область.

Общая характеристика респондентов

Опросник заполнили врачи 25 специальностей. В качестве основной специальности 297 (55%) респондентов указали терапию, 56 (10%) – кардиологию, 35 (6%) – неврологию, 29 (5%) – общую врачебную практику (рис. 2).

В общей структуре преобладали врачи, работавшие в амбулаторных условиях, – 334 (62%) респондента, 176 (33%) работали в стационаре (рис. 3).

Рисунок 2. Структура специальностей респондентов



ВОП – врач общей практики

Доля амбулаторных работников среди респондентов, указавших специальности «терапия» и «неврология», была сопоставима с общей структурой. Респонденты, указавшие специальность «терапия», работали амбулаторно в 67% случаев, в круглосуточном стационаре – 28% и в дневном стационаре – 5%. Среди специальности «неврология» распределение по месту работы было схожим: амбулаторно – 66%, дневной стационар – 23% и круглосуточный стационар – 11%. Среди респондентов по специальности «кардиология» доли работавших в круглосуточном стационаре и в амбулаторном звене были сопоставимы (43 и 46% соответственно). Среди врачей, отметивших своей специальностью «общая врачебная практика», 66% работали амбулаторно, 23% в круглосуточном стационаре и 11% в дневном стационаре (рис. 4).

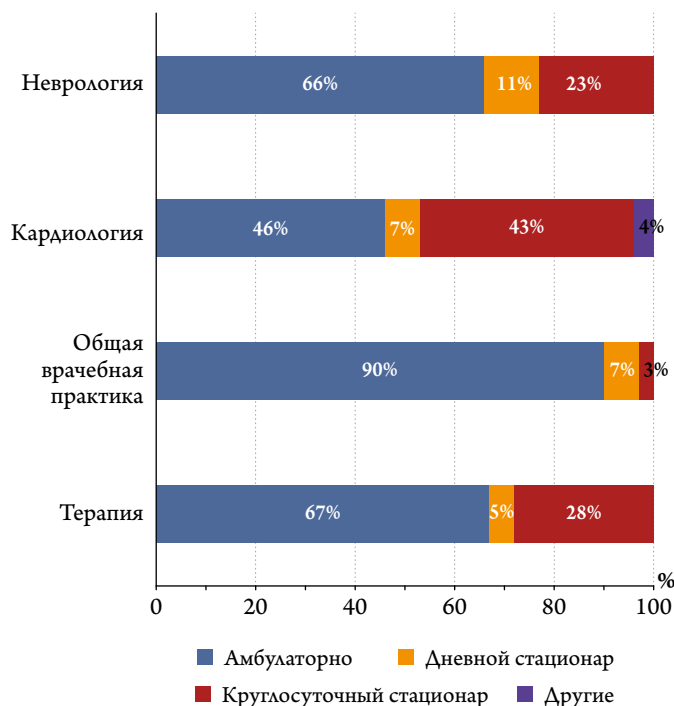
Опыт назначения респондентами ЛП off-label

Согласно ответам о частоте назначения ЛП off-label, 366 (67,5%) опрошенных считали, что не имеют опыта назначения ЛП off-label, и только 4,8% (26 опрошенных) часто и очень часто назначают ЛП off-label (рис. 5). В большинстве случаев назначение ЛП «вне инструкции» обусловлено лечением пациентов с COVID-19. Только в единичных случаях респонденты-терапевты указывали такой опыт off-label назначений, как назначение омега-3 для профилактики эрозивно-язвенных поражений, ассоциированных с приемом нестероидных про-

Рисунок 3. Места работы респондентов



Рисунок 4. Структура рабочих мест респондентов по специальностям «терапия», «общая врачебная практика», «кардиология», «неврология»

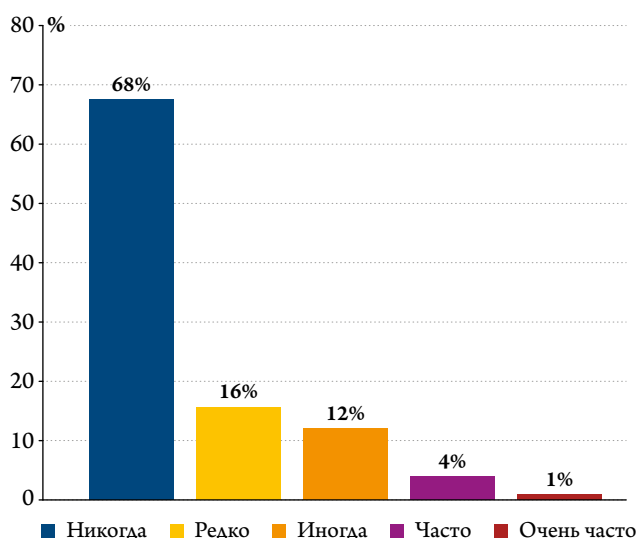


тивовоспалительных препаратов; назначение метформина для лечения ожирения.

Опыт назначения лекарственных препаратов off-label в зависимости от специальности респондентов

При сравнении структуры специальностей респондентов в зависимости от факта использования ЛП off-label установлен близкий к критическому уровень значимости различий распределения исследуемых ($p=0,064$).

Рисунок 5. Частота назначения лекарственных препаратов off-label



Среди респондентов можно выделить специальности, врачи которых чаще прибегают к использованию ЛП off-label (50% и более респондентов с указанной специальностью используют ЛП off-label): акушерство и гинекология, педиатрия, ревматология, гематология, пульмонология (табл. 2). Сравнительно редко используют ЛП off-label в структуре своей специальности кардиологи (19,6%), неврологи (28,6%) и клинические фармакологи (22,2%).

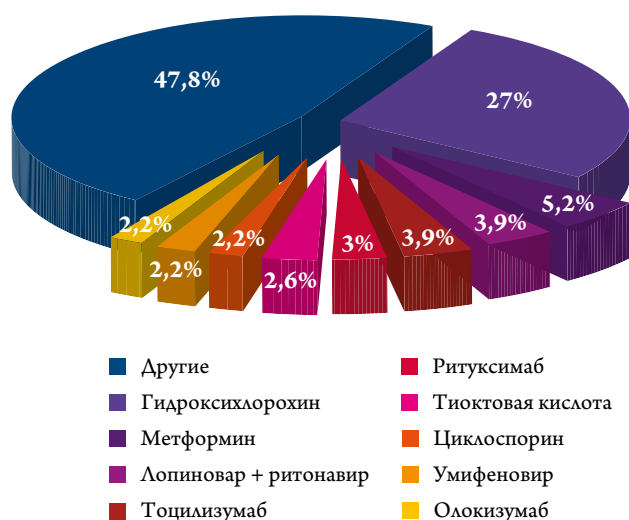
Среди врачей специальности «акушерство и гинекология» (50% респондентов используют ЛП off-label) назначения не соответствовали официальной инструкции по причине особой группы пациенток (беременные и др.), несоблюдения продолжительности приема и показаний к применению гомеопатического препарата.

Среди педиатров (55,6% респондентов используют ЛП off-label) в качестве причины назначения также преобладают возрастные особенности пациентов и в одном случае – путь введения ЛП.

Таблица 2. Разница по частоте использования лекарственных препаратов (ЛП) off-label в клинической практике специалистов-респондентов в зависимости от специальности

Специальность респондента	Факт использования ЛП off-label в клинической практике			
	не используют (n=366)		используют (n=176)	
	абс.	%	абс.	%
Терапия	204	68,7	93	31,3
Общая врачебная практика	17	58,6	12	41,4
Кардиология	45	80,4	11	19,6
Неврология	25	71,4	10	28,6
Инфекционные болезни	5	55,6	4	44,4
Анестезиология и реаниматология	9	60,0	6	40,0
Акушерство и гинекология	5	50,0	5	50,0
Педиатрия	4	44,4	5	55,6
Ревматология	2	40,0	3	60,0
Пульмонология	1	16,7	5	83,3
Гематология	1	16,7	5	83,3
Клиническая фармакология	7	77,8	2	22,2
Гастроэнтерология	3	75	1	25
Хирургия	10	66,7	5	33,3
Эндокринология	6	75	2	25
Оториноларингология	4	100	0	0
Генетика	0	0	1	100
Онкология	2	66,7	1	33,3
Офтальмология	4	57,1	3	42,9
Физиотерапия	1	100	0	0
Нефрология	1	100	0	0
Травматология и ортопедия	2	66,7	1	33,3
Стоматология	5	100	0	0
Врач-стажер	1	100	0	0
Другая	1	50	1	50

Рисунок 6. Структура назначения отдельных лекарственных препаратов среди назначавшихся off-label



Среди ревматологов (60% респондентов используют ЛП off-label) назначение ЛП не соответствовало утвержденным инструкцией показаниям, в одном случае причиной была особая группа пациентов.

Среди гематологов (83,3% респондентов используют ЛП off-label) назначение ЛП во всех случаях не соответствовало инструкции в отношении показаний к применению.

Среди врачей по специальности «пульмонология» (83,3% респондентов используют ЛП off-label) критерием было несоответствие показаний к медицинскому применению ЛП, в одном случае – особая группа пациентов и в еще одном – продолжительность приема ЛП.

Наиболее часто назначаемые off-label лекарственные препараты

При детализации информации по поводу применения конкретных ЛП off-label, 40% указанных препаратов относились к перечню ЛП, используемых при лечении COVID-19, поскольку исследование проводилось в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

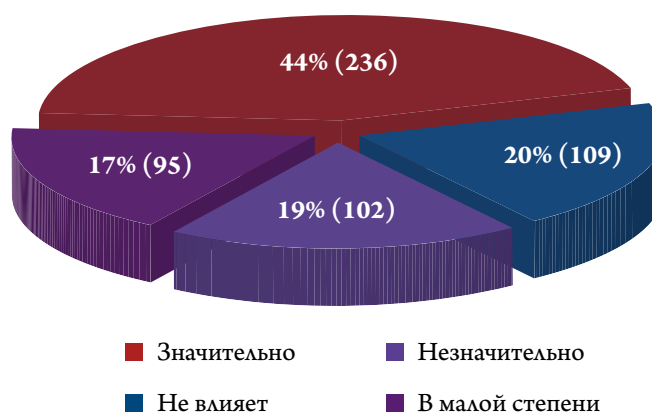
Наиболее частое использование ЛП off-label зарегистрировано относительно следующих ЛП: гидроксихлорохин – 27,0%, метформин – 5,2%, лопинавир + ритонавир – 3,9%, тоцилизумаб – 3,9%, ритуксимаб – 3,0% (рис. 6); 47,8% были представлены различными редко назначаемыми ЛП, случаи назначения каждого из которых составили менее 2% в общей структуре.

При исключении из полученного списка ЛП off-label, которые использовались с целью терапии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наиболее частое использование ЛП off-label зарегистрировано относительно метформина, ритуксимаба и тиоктовой кислоты.

Таблица 3. Частота использования лекарственных препаратов off-label в клинической практике специалистов-респондентов в зависимости от места работы

Место работы специалиста	Факт использования ЛП off-label в клинической практике			
	не используют (n=366)		используют (n=176)	
	абс.	%	абс.	%
Амбулаторный прием	233	63,7	101	57,4
Дневной стационар	20	5,5	8	4,6
Круглосуточный стационар	111	30,3	65	36,9
Другое	2	0,5	2	1,1

Рисунок 7. Структура ответов по влиянию лекарственных препаратов off-label на корректность лечения



Сравнительная оценка частоты использования лекарственных препаратов off-label в клинической практике в зависимости от места работы респондента

При сравнении факта использования ЛП off-label в зависимости от места работы специалиста (табл. 3) существенные различия не выявлены ($p=0,375$). Среди врачей в каждой структуре оказания медицинской помощи было равнозначное количество специалистов, как использующих, так и не использующих ЛП off-label.

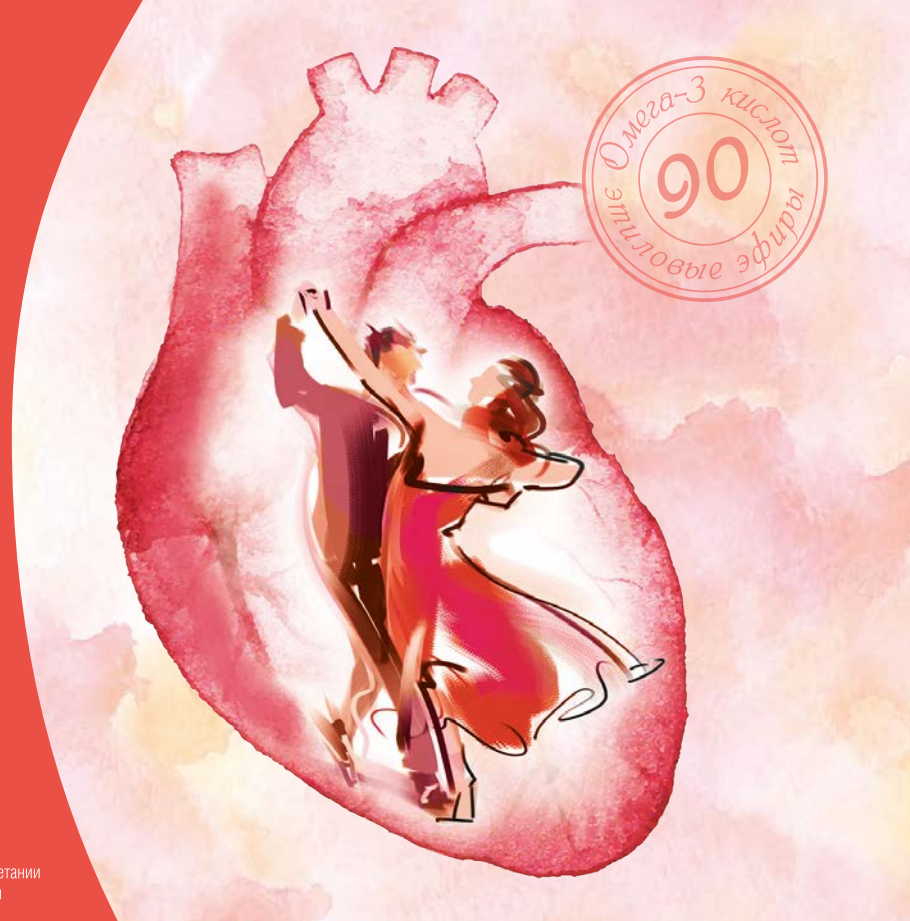
Оценка влияния назначения лекарственных препаратов off-label на корректность лечения

Проведен анализ в отношении влияния использования ЛП off-label на корректность лечения пациентов. При этом 236 (44%) респондентов считают, что использование ЛП off-label значительно влияет на корректность лечения, в том числе не имеющие опыта практического применения ЛП off-label (64% ответивших); 109 (20%) ответили, что применение ЛП off-label не влияет на корректность лечения; следует уточнить, что 87% из них не имели опыта применения ЛП off-label (рис. 7).



- 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, гастрозофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Предостережения. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к 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

Рисунок 8. Структура ответов по рискам, связанным с использованием лекарственных препаратов off-label



Оценка рисков, связанных с использованием лекарственных препаратов off-label

В отношении рисков назначений ЛП off-label 88 (50%) из 176 врачей, сообщивших об опыте использования ЛП off-label, отметили развитие нежелательных побочных реакций, 73 (41%) – неэффективность или недостаточную эффективность используемого ЛП (рис. 8). В то же время 10 (6%) врачей полагают, что риски при использовании ЛП off-label отсутствуют, а 5 (3%) указали вероятность наступления юридической ответственности для медицинской организации.

Самооценка знаний респондентов и заинтересованности в повышении информированности о применении лекарственных препаратов off-label в клинической практике

Обращает внимание, что 355 (65%) респондентов оценили свои знания об использовании ЛП off-label как недостаточные.

Еще большее число врачей (75%) считают полезным для себя получение дополнительной информации о рисках и пользе использования ЛП off-label в клинической практике.

Обсуждение

В ходе настоящего исследования установлена относительно невысокая частота сообщений о назначении ЛП off-label. Согласно сходному исследованию Е.Ю. Кузнецовой и соавт. [14], выполненному на меньшем объеме выборки, 82% терапевтов и 100% педиатров из опрошенных использовали практику назначения ЛП off-label. В настоящем исследовании наиболее частое использование ЛП off-label было зарегистрировано среди врачей, работающих с особыми группами пациентов, по этиче-

ским соображениям исключаемых из участия в клинических исследованиях (дети, беременные женщины). Тем не менее частое назначение ЛП off-label также встречалось в ревматологии и пульмонологии. Не выявлено различий по частоте использования ЛП off-label в зависимости от места работы специалиста (амбулаторный или стационарный этап). В целом 32,5% респондентов назначали ЛП «вне инструкции», при этом к категории частого и очень частого назначения относились 4,8% врачей.

При анализе информации по поводу применения ЛП off-label почти в половине случаев ЛП использовались для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, согласно временным методическим рекомендациям [15]. Пандемия несколько нарушила идею проведения исследования, поскольку внимание большинства врачей было сосредоточено на лечении пациентов с COVID-19. Однако при обращении к источникам литературы видно, что наибольшая доля назначений ЛП с нарушением инструкции по применению приходится на сердечно-сосудистые ЛП (код С по анатомо-терапевтико-химической классификации ВОЗ, АТХ) – 67,2%, наименьшая – на ЛП для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны (код G), однако препараты указанных групп назначались в данной популяции достаточно редко [16].

В исследовании на базе Российской детской клинической больницы г. Москвы доля назначения ЛП off-label составляла в отделениях различных профилей от 17 до 96%. Нарушения предписаний инструкций по медицинскому применению ЛП наиболее часто касались таких позиций, как нарушение возрастных ограничений (32%) [17].

Настораживает то, что 6% врачей, назначавших ЛП off-label, уверены, что риски при использовании ЛП off-label вовсе отсутствуют, а 20% респондентов убеждены, что использование ЛП off-label не влияет на корректность лечения. Несмотря на достаточно серьезную юридическую ответственность в ряде европейских стран, ситуация с назначением ЛП off-label складывается также не лучшим образом. Так, по данным исследования F. Saullo и соавт. [13], в котором было опрошено 85 врачей из Общества педиатров Калабрии, 88% опрошенных специалистов не располагают достаточной информацией о соотношении пользы и риска назначений ЛП off-label, однако 40% из них часто прибегают к подобной практике. Чаще всего назначения с нарушением предписаний официально утвержденных инструкций по медицинскому применению ЛП касаются терапии респираторных заболеваний у детей и лечения пациентов в возрасте, для которого назначаемый ЛП не рекомендован [13]. В 2016 г. А.Р. Титова и соавт. [18] опубликовали данные российского исследования назначений ЛП off-label в педиатрической практике в 2012 и 2015 гг. Обнаружено, что ЛП, ассоциированные с развитием клинически значимых осложнений фармако-

терапии, рекомендовались с нарушением официальных инструкций в 58,7% случаев в 2012 г. и в 47,5% в 2015 г.

На законодательном уровне единого алгоритма по оценке действий медицинских работников, назначающих ЛП off-label, в отечественной практике не выработано. Однако имеется ряд косвенных санкций и предписаний по использованию ЛП «вне инструкции», что может привести к юридической ответственности как медицинского работника, так и медицинских организаций [5].

Значимым является совершенствование системы национального фармаконадзора в области контроля назначений ЛП off-label. Существенный вклад в решение этой проблемы могут внести работники практического звена здравоохранения путем своевременного информирования официальных органов фармаконадзора о выявляемых нежелательных реакциях [19, 20].

Заключение

Несмотря на сравнительно редкое назначение лекарственных препаратов (ЛП) off-label по результатам проведенного исследования и данным литературных источников, анкетирование показало существующую потребность врачей в информации о рисках использования ЛП off-label в клинической практике. Особенностью 2020 г., значительно повысившей актуальность данной темы, стало обширное использование ЛП off-label в лечении COVID-19. Планируется проведение повторного исследования частоты использования лекарственных препаратов off-label после окончания пандемии COVID-19 для сопоставления результатов.

Участники исследования:

Руководитель исследования: Драпкина О. М. (г. Москва), координатор исследования: Шепель Р. Н. (г. Москва); **Ответственные исполнители исследования:** Абдулганиева Д. И. (г. Казань), Бабичева С. Д. (г. Курск), Бакулин И. Г. (г. Санкт-Петербург), Банищиков Г. Т. (г. Вологда), Быкова С. С. (г. Оренбург), Власова Е. Е. (г. Пенза), Гавриляк В. Г. (г. Севастополь), Дуничева О. В. (г. Новосибирск), Жилина А. А. (г. Чита), Иванова Э. В. (г. Чебоксары), Королева Т. А. (г. Ростов-на-Дону), Кулакова Н. В. (г. Владивосток), Куняева Т. А. (г. Саранск), Ливзан М. А. (г. Омск), Маммаев С. Н. (г. Махачкала), Маурер Е. Г. (г. Петропавловск-Камчатский), Медведова И. В. (г. Тюмень), Мешкова В. М. (г. Мурманск), Мищенко А. Л. (г. Челябинск), Невзорова В. А. (г. Владивосток), Оконечникова Н. С. (г. Тюмень), Перишина Н. К. (г. Нижний Новгород), Санина Н. П. (г. Москва), Табачнова Н. С. (г. Йошкар-Ола), Тараник М. Б. (г. Сургут), Тен Тальма М. Е. (г. Южно-Сахалинск), Токарева Л. И. (г. Кемерово), Тохнина А. В. (г. Горно-Алтайск), Тюрчина О. М. (г. Рязань), Усачева Е. В. (г. Омск), Чесникова А. И. (г. Ростов-на-Дону), Шарапова Ю. А. (г. Воронеж), Шеинская И. М. (г. Калининград).

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья поступила 10.01.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U.S-Food and Drug Administration. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs 'Off Label'. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
2. Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Platonov D.Yu., Akhmedzhanov N.M. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):130–4. [Russian: Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Платонов Д.Ю., Ахмеджанов Н.М. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):130–4]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
3. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(12):2615–25. DOI: 10.1111/bcp.13394
4. Mishinova S.A., Zhuravkov A.A., Zhuravko V.K. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. Good Clinical Practice. 2020;S4:120–9. [Russian: Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешенных к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020;S4:120–9]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129
5. Gabay P.G., Bagmet N.A. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. Russian Detective. 2017;17:19–24. [Russian: Табай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств офф-лейбла: ответственность медицинского работника и медицинской организации. Российский следователь. 2017;17:19–24]
6. Martsevich S.Yu., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-label prescribing. Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):667–74. [Russian: Марцевич С.Ю., Навасарджан А.Р., Комкова Н.А. Внешний вид, возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):667–74]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
7. Volskaya E.A. Off-label use - limitations and opportunities. Remedium. 2008;8:6–9. [Russian: Вольская Е.А. Назначения вне инструкции – пределы и возможности. Ремедиум. 2008;8:6–9]
8. Volskaya E.A. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. Remedium. 2017;7–8:6–10. [Russian: Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. Ремедиум. 2017;7-8:6-10]. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
9. Dooms M. Declaration on Good Off-Label Use Practice. Av. at: <http://www.braincouncil.eu/golup/wp-content/uploads/2015/05/GOLUP-declaration.pdf>.
10. Mustafina-Bredikhina D.M. Off-label prescription drugs use: international practice and perspectives on Russia. Neonatology: news, options, training. 2015;1(7):77–9. [Russian: Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: между-

- народный опыт и перспективы в России. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015;1(7):77-9]
11. Zhuchkov M.V., Zakharova S.S., Shilin R.R., Zhuchkova U.V. Legal and medical aspects of off-label use of drugs in dermatology. *Dermatology. Supplement to the journal Consilium Medicum*. 2017;4:14–6. [Russian: Жучков М.В., Захарова С.С., Шилин Р.Р., Жучкова У.В. Правовые и медицинские аспекты использования лекарственных препаратов off-label в дерматовенерологии. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;4:14-6]
12. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. 2017. Av. at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf.
13. Saullo F, Saullo E, Caloiero M, Menniti M, Carbone C, Chimiri S et al. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013;4(5):51–4. DOI: 10.4103/0976-500X.120960
14. Kuznetsova E.Yu., Ovchinnikova P.P., Semyoncheva A.S. The problem of using drugs off-label in Russia. *International scientific research journal*. 2020;9–1(99):133–8. [Russian: Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнчева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов off-label в России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9-1(99):133-8]. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.022
15. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf]
16. Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health*. 2013;13(1):631. DOI: 10.1186/1471-2458-13-631
17. Gratsyanskaya A.N., Bolotov A.A., Kostyleva M.N., Postnikov S.S. The use of drugs off label in pediatric practice. Experience of a multidisciplinary pediatric hospital. Deputy chief physician. 2012;8(75):46–53. [Russian: Грацианская А.Н., Болотов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. Опыт многопрофильного педиатрического стационара. Заместитель Главного Врача. 2012;8(75):46-53]
18. Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. The Russian study of off-label drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. *Good Clinical Practice*. 2016;4:54–62. [Russian: Титова А.Р., Асеецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование off-label назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. *Качественная Клиническая Практика*. 2016;4:54-62]
19. Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 No. 1071 (ed. of 16.07.2020) 'On Approval of the Procedure for Pharmacovigilance' (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 20.03.2017 № 46039). Av. at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/. 2017. [Russian: Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2017 № 46039). Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/]
20. Titova A.R., Asetskaya I.L., Zyryanov S.K., Polivanov V.A. Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):304–8. [Russian: Титова А.Р., Асеецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(3):304-8]. DOI: 10.15690/pf.v12i3.1355

Ekrem Aksu¹, Abdullah Sökmen¹, Murat İspiroğlu², Kadir Gişi², Enes Celik¹, Ahmet Çağrı Aykan¹

¹ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey

² Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Turkey

EARLY CARDIAC ELECTRICAL AND STRUCTURAL CHANGES IN PATIENTS WITH NON-OBESE NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

<i>Background</i>	Obese non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was found to increase the risk of developing atrial fibrillation (AF) regardless of the metabolic syndrome subgroups that may accompany it. In this study, the effect of NAFLD on the structural and electrical functions of the heart was investigated using tissue Doppler echocardiography (TDE) in non-obese NAFLD patients without any known risk factors for AF.
<i>Material and methods</i>	The study included 43 female patients (31.3±3.8 years), who had stage 2–3 hepatosteatosis detected by liver ultrasonography and diagnosed as non-obese NAFLD (patient group), and 31 healthy women (control group, 32.5±3.6 years). In addition to standard echocardiographic parameters, inter- and intra-atrial electromechanical delay (EMD) were evaluated by TDE.
<i>Results</i>	Interatrial EMD (PA lateral – PA tricuspid) and intraatrial EMD (PA septum – PA tricuspid) were significantly longer in patient group (16.1±3.4 vs. 12.5±2.3 ms, p<0.001, and 8.4±1.6 vs. 6.6±1.6 ms, p<0.001, respectively). At the subclinical level, atrial size, left ventricular diastolic function, and left ventricular wall thickness measurements were greater in the patient group.
<i>Conclusion</i>	Inter-atrial and intra-atrial EMD were detected in young women with non-obese NAFLD. In addition, at the subclinical level, structural and functional impairment was detected. However, large-volume prospective studies are required to confirm these findings regarding the development of AF in non-obese NAFLD patients.
<i>Keywords</i>	Atrial electromechanical delay; nonalcoholic fatty liver disease; tissue doppler echocardiography; atrial fibrillation
<i>For citation</i>	Ekrem Aksu, Abdullah Sökmen, Murat İspiroğlu, Kadir Gişi, Enes Celik, Ahmet Çağrı Aykan. Early cardiac electrical and structural changes in patients with non-obese non-alcoholic fatty liver disease. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(5):51–58. [Russian: Экрем Аксу, Абдулла Сёкмен, Мурат Испироглу, Кадир Гиши, Энес Челик, Ахмет Чагры Айкан. Ранние электрические и структурные изменения сердца у пациентов без ожирения, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):51–58]
<i>Corresponding author</i>	Ekrem Aksu. E-mail: drekremaksu4676@gmail.com

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as having fat accumulation of at least 5% of the liver weight without significant alcohol consumption (>30 g/day in men, >20 g/day in women) [1]. Although NAFLD is frequently seen with obesity, it occurs in non-obese patients. Non-obese NAFLD, which has been the center of attention in recent years, has a prevalence rate between 5% and 26% in the general population and between 20% and 50% among individuals with NAFLD [2]. Non-obese NAFLD is associated with higher plasma glucose levels, insulin resistance, total cholesterol levels, systolic and diastolic blood pressure, and waist circumference than seen in healthy subjects [3]. NAFLD is an independent risk factor for cardiovascular disease [4]. Similar to obese NAFLD, cardiovascular disease causes a significant portion of mortality in patients with non-obese NAFLD [5, 6]. Arrhythmic disorders are one of the main causes of high cardiovascular mortality. In a recent meta-analysis with large participation, NAFLD was found to increase the risk of developing atrial fibrillation (AF),

regardless of the metabolic syndrome subgroups that may accompany it [7]. Atrial fibrillation (AF) is an arrhythmia that can cause increased mortality and morbidity. As far as we know, the effect of non-obese NAFLD on cardiac structure and electrical function has not been reported.

Tissue Doppler imaging (TDI), a non-invasive test that is sensitive and safe, is used to evaluate atrial electromechanical properties [8]. Atrial electromechanical delay (EMD), which can be measured by TDI, is a useful non-invasive electrophysiological marker for identifying atria prone to fibrillation [9]. However, the use of EMD in determining the risk of AF is still not included in AF guidelines. However, it has been shown to predict silent AF attacks in patients with high risk of AF [10–12]. In addition, EMD has been successfully used to detect arrhythmia-prone atria in the early stages of some diseases that increase the risk of AF [13–15]. Detecting early cardiac electrical and structural effects in non-obese NAFLD patients may be important in reducing mortality and morbidity. These

early effects may also be useful in evaluating the isolated cardiac effects of NAFLD. The purpose of this study was to investigate, by using standard echocardiography and TDI methods, the independent effect of NAFLD in the early period when steatohepatitis has not affected cardiac structure and electrical function.

Material and methods

Patient selection

This study was designed as a cross-sectional, cohort study. A group of 43 patients under 40 yrs of age were studied. They had been admitted to the gastroenterology outpatient clinic of our hospital and had no additional pathology other than grade ≥ 2 hepatosteatosis by liver ultrasonography (USG). The control group was formed of 31 healthy volunteers, who had normal USG and laboratory values (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin and albumin, etc.), and who had applied to the gastroenterology outpatient clinic, and who had similar age, height, and weight as the patient group. Subjects under 18 or over 40 yrs of age, or with any of the following conditions were not included in the study: male sex, coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, heart failure, renal failure (glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m²), a history of atrial fibrillation, collagen tissue disease, obesity (body mass index > 30 kg/m²), metabolic syndrome, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, thyroid disorder, obstructive sleep apnea, polycystic ovarian disease, smoking, alcohol use, chronic hepatitis B and C, cardiac valvular disease, electrolyte disorders, cardiac rhythm disorder, drug use that affects cardiac rhythm (such as antiarrhythmic, antihistamine, and antipsychotic drugs), and drug use that can cause hepatosteatosis (such as tamoxifen, oral contraceptives, methotrexate, and amiodarone). Body mass index (BMI) was calculated that weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Laboratory analyses

Venous blood samples were taken after a 12-hr fast. Blood was placed in tubes containing EDTA, and a complete blood count was performed. Leukocyte, neutrophil, hemoglobin, hematocrit, and platelet count were recorded. Fasting blood glucose (FBG), transaminases, and lipid profile levels were measured in the serum obtained after centrifuging 5 ml of blood which had been collected in biochemistry tubes.

Electrocardiography

Standard, 12-lead standard electrocardiograms (ECG, 10 mm/mV and 25 mm/s) were recorded from all subjects at rest and lying on their backs.

Transthoracic Echocardiography

USG examinations were performed from the left lateral decubitus position with a Vivid 7 (General Electric, Horten, Norway, 2-4 MHz phased array transducer) echocardiography machine. USG measurements were taken together with simultaneous ECG recordings by an experienced cardiologist who was blinded to the groups. Data from three cardiac cycles were averaged. Left ventricular (LV), left atrium (LA), and aortic root measurements were made using the M-mode method from the parasternal long-axis window. The LV ejection fraction (LVEF) was measured using the Teichholz formula. Right ventricular (RV) diameter, right atrial (RA) diameter, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and the RA and LA areas were obtained from the apical four-chamber view. LA volume was assessed by the biplane area-length method from apical 4- and 2-chamber views. The LA volume index (LAVI) was calculated by dividing the LA volume by the estimated body surface area [16]. The normal value of the LA volume index has been reported to be 20 ± 6 ml/m² [17]. All measurements were made according to the guidelines of the American Society of Echocardiography [18].

LV end-diastolic and end-systolic volumes (LVEDV, LVESV) were determined using the Teichholz equations: $LVEDV (ml) = [7 / (2.4 + LVEDD)] \times LVEDD^3$ and $LVESV (ml) = [7 / (2.4 + LVESD)] \times LVESD^3$. Using the Devereux formula [19], left ventricular masses (LVM) were calculated: $LVM = 0.8 (1.04 (IVSd + LVDD + PWd))^3 - (LVDD)^3 + 0.6$. Left ventricular mass indexes (LVMI) were obtained by dividing LVM by body surface area. In a study where all participants were women, LVMI values greater than 99 g/m² were considered as evidence of LV hypertrophy [20]. Mitral early diastolic (E), and late diastolic (A) velocities were measured with PW Doppler during diastole by placing sample volume at the tips of mitral leaflets, and the ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities (E/A) was calculated.

A pulsed Doppler sample volume of 5 mm at transducer frequencies of 3.5–4.0 MHz was used for TDI. Spectral Doppler signal filters were set to obtain a Nyquist limit of 15 to 20 cm/s with minimal optimal gain settings. The sweep speed was 50 to 100 mm/s. A single-lead ECG was recorded simultaneously. In the apical four-chamber view, the sample volume was subsequently placed at the levels of the LV lateral mitral annulus, septal mitral annulus, and RV tricuspid annulus. The sampling window was positioned as parallel as possible to the myocardial segment of interest to obtain the optimal angle of imaging. Peak systolic (Sm), early diastolic (Em), late diastolic (Am) myocardial velocities were obtained from the mitral and tricuspid annulus. The diastolic myocardial velocity ratio (Em/Am) ratio for both ventricle and the ratio of the early transmitral flow velocity to the early

Figure 1. Measurement of myocardial conduction velocity and atrial conduction time on tissue Doppler image

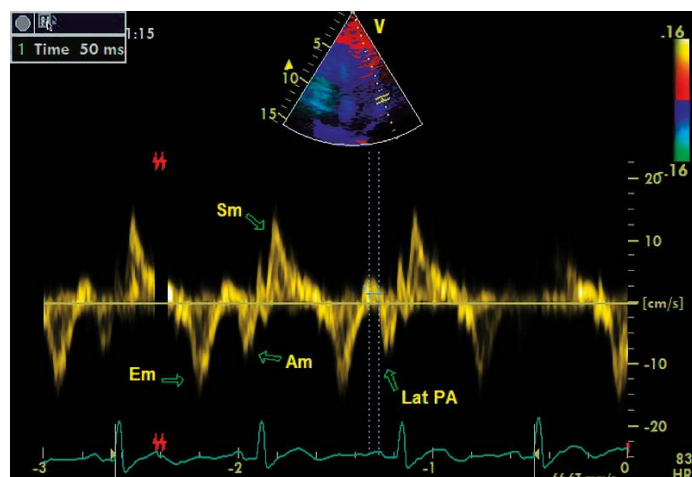
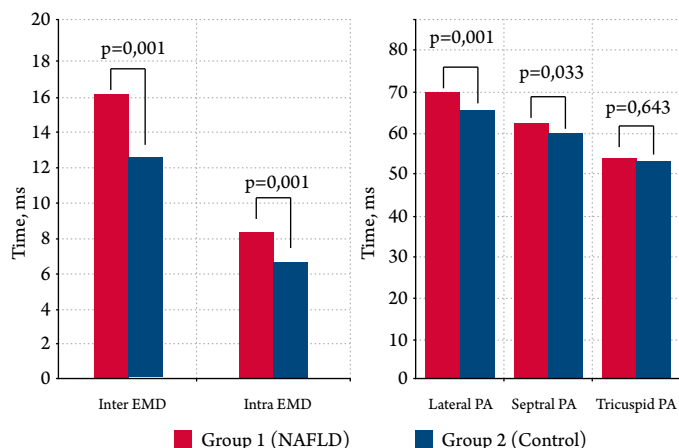


Figure 2. Comparisons of electrical conduction function of the groups



diastolic tissue velocity (E/Em) for the left ventricle were calculated. Grade I diastolic dysfunction was defined as a mitral E/A ratio <0.8 , isovolumic relaxation time ≥ 100 ms, septal and lateral mitral annular E wave (Em) <8 cm/s, and mean E/Em ≤ 8 by TDI [21]. Time intervals from the onset of the P wave on the surface ECG to the beginning of the A wave (PA), representing atrial conduction, were obtained from the lateral mitral annulus, septal mitral annulus, and tricuspid annulus and named PA lateral, PA septum, and PA tricuspid, respectively. The difference between PA lateral and PA tricuspid (PA lateral – PA tricuspid) was defined as inter-atrial EMD. The difference between PA septum and PA tricuspid (PA septum – PA tricuspid) was defined as intra-atrial EMD (Figure 1).

Hepatic Ultrasonography

An experienced gastroenterologist performed hepatic USG on all patients using a 3.5MHz convex probe with the GE LOGIQ P5 USG device. NAFLD was evaluated based on the

presence of hepatic brightness, hepatorenal echo contrast, deep attenuation, and vascular turbidity in the USG [22]. According to these criteria, hepatosteatosis was classified as grade 1, 2, or 3. Grade 1 (mild hepatosteatosis): minimal diffuse increase in hepatic echogenicity; the edges of the intrahepatic vessels and diaphragm can be seen as normal. Grade 2 (moderate hepatosteatosis): moderate increase in hepatic echogenicity; the edges of intrahepatic vessels and diaphragm are not seen very well. Grade 3 (severe hepatosteatosis): significant increase in echogenicity, lack of ultrasonic wave penetration into the posterior segment of the right liver lobe, and pure or no visualization of the hepatic vessels, and diaphragm. Those patients with grade 2–3 hepatosteatosis were included in the NAFLD group, and those with grade 0 hepatosteatosis were included in the control group. Those with Grade 1 hepatosteatosis were excluded.

Ethics Statement

The protocol of the present study was reviewed and approved by the institutional review board before onset (approval date: November 27, 2019; number 5). The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of distributions. Normally distributed, continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD), and non-normally distributed variables are expressed as median (interquartile range, 25-75th percentiles (Q1-Q3)). Categorical variables are expressed as percentages. For categorical variables, the differences between the groups were compared with the Chi-square test. According to the normality of the distributions, the differences between the groups were compared with the Student t-test or the Mann-Whitney U test. The correlation between the laboratory and echocardiographic findings and inter- and intraatrial-EMD was analyzed with Spearman's test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Results

45 female patients (group 1) diagnosed as NAFLD formed the study group, and 31 healthy women (group 2) comprised the control group. The demographic data and laboratory findings of the groups were similar (Table 1). Standard echocardiographic measurements are listed in Table 2.

The data obtained from TDI are shown in Table 3. Also, comparisons of electrical conduction functions between groups are shown in Figure 2. Lateral PA (70.1 ± 5.2 ms and 66.0 ± 4.4 ms, respectively; $p = 0.001$), septal PA (62.4 ± 4.4 ms and 60.1 ± 4.3 ms, respectively; $p = 0.033$), inter EMD (16.1 ± 3.4

Table 1. Demographic and laboratory values of the groups

Parameters	Group 1 (NAFLD), n=45	Group 2 (Control), n=31	p
Age (yrs)	31.3±3.8	32.5±3.6	0.190
BMI (kg/m ²)	25.7±2.6	24.8±2.7	0.154
Systolic BP (mmHg)	125.7±9.2	126.5±7.1	0.689
Diastolic BP (mmHg)	76.2±7.8	76.0±7.1	0.885
Heart rate (beats/min)	80.8±10.6	78.3±11.0	0.321
FBG (mg/dl)	86.7±8.6	85.1±7.7	0.391
Total Cholesterol (mg/dl)	180.9±29.6	171.8±27.8	0.181
Triglyceride (mg/dl)	194.00 (155.50-213.50)	123.00 (80.00-160.00)	<0.001 [†]
HDL Cholesterol (mg/dl)	38.00 (34.00-43.00)	48.00 (40.00-55.00)	<0.001 [†]
LDL Cholesterol (mg/dl)	113.00 (96.50-133.00)	103.00 (84.00-115.00)	0.005 [†]
AST (IU/l)	19.00 (15.00-25.00)	17.00 (15.00-18.00)	0.034 [†]
ALT (IU/l)	26.00 (20.00-30.00)	14.00 (12.00-18.00)	<0.001 [†]
Hemoglobin (g/dl)	12.7±1.5	12.7±1.0	0.887
Leukocytes (#/μl)	8.4±2.2	7.3±2.3	0.054
Platelets (#/μl)	290,000 (245,000-332,500)	287,000 (245,000-332,000)	0.933 [†]

Data are mean ± SD or median (interquartile range, Q1-Q3). [†]Mann-Whitney U test. BMI, body mass index; BP, blood pressure; FBG, fasting blood glucose; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase.

Table 2. Comparisons of standard echocardiographic measurements of the groups

Parameters	Group 1 (NAFLD), n=45	Group 2 (Control), n=31	p
LVDD (mm)	43.7±2.8	41.7±2.6	0.002
LVSD (mm)	30.2±3.0	28.8±3.6	0.056
IVSd (mm)	10.3±1.3	9.0±1.2	<0.001
PWd (mm)	9.4±1.21	8.2±1.2	<0.001
LVEF (%)	64.5±4.1	67.2±1.7	0.001
LA (mm)	31.1±3.4	29.1±2.7	0.007
RA (mm)	30.4±5.4	29.7±4.6	0.571
RV (mm)	28.6±3.0	27.1±2.5	0.026
LA volume (ml)	28.9±2.5	31.3±2.3	0.026
LAVI (ml/m ²)	19.1±1.6	17.2±1.2	<0.001
RA area (mm ²)	13.2±1.2	11.8±0.9	<0.001
TAPSE (mm)	29.5±2.6	29.1±2.9	0.601
LVEDV (ml)	127.3±17.2	115.4±14.8	0.003
LVESV (ml)	59.9±12.3	54.4±13.6	0.067
LVM (g)	144.4±30.2	109.6±20.9	<0.001
LVMi (g/m ²)	80.6±17.5	65.2±12.1	<0.000
E velocity (cm/sec)	72.0±11.7	80.8±10.1	<0.001
A velocity (cm/sec)	60.9±13.7	61.7±9.6	0.744
E/A ratio	1.2±0.3	1.3±0.3	0.115
E/A<1	9 (20.0)	2 (6.5)	0.099

Data are mean ± SD or n (%).

LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVSD, left ventricular systolic diameter; IVS, inter ventricular septum thickness; PW, posterior wall thickness; LVEF, left ventricular ejection fraction; LA, left atrium; RA, right atrium; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; LVEDV (ml), left ventricular end diastolic volume; LVESV, left ventricular end diastolic volume; LVM, left ventricular mass; LVMi, left ventricular mass index; E, early diastolic velocity; A, late diastolic velocity.

Table 3. Tissue doppler echocardiographic findings of the groups

Parameters	Group 1 (NAFLD), n=45	Group 2 (Control), n=31	p
Lateral Sm (cm/s)	9.3±2.7	10.0±2.6	0.250
Lateral Em (cm/s)	13.5±3.9	15.6±3.5	0.020
Lateral Am (cm/s)	12.4±2.4	9.3±2.6	<0.001
Septal Sm (cm/s)	8.5±2.2	9.6±1.9	0.029
Septal Em (cm/s)	9.8±2.4	13.1±2.8	<0.001
Septal Am (cm/s)	10.3±2.3	9.1±1.6	0.015
Tricuspid Sm (cm/s)	14.2±2.2	14.1±2.4	0.829
Tricuspid Em (cm/s)	14.0±4.0	15.6±3.9	0.110
Tricuspid Am (cm/s)	16.7±4.6	13.8±4.4	0.009
Lateral E/Em	5.8±1.9	5.5±2.0	0.611
Septal E/Em	7.8±2.2	6.5±2.0	0.013
Lateral Em/Am	1.1±0.3	1.8±0.6	<0.001
Septal Em/Am	1.0±0.4	1.5±0.5	<0.001
Tricuspid Em/Am	0.9±0.3	1.3±0.5	<0.001

Data are mean±SD. Sm, systolic myocardial wave; Em, diastolic early myocardial wave; Am, diastolic late myocardial wave; E, diastolic mitral flow early wave velocity; A, diastolic mitral flow late wave velocity; Inter EMD, electromechanical delay between the atria; Intra EMD, electromechanical delay in the right atrium.

ms and 12.5±2.3 ms, respectively; p<0.001), and intra EMD (8.4±1.6 ms and 6.6±1.6 ms, respectively; p<0.001), which are the parameters showing atrial EMD, were significantly higher in the NAFLD group than the control group. Tricuspid PA was similar between groups. (14.2±2.2 ms and 14.1±2.4 ms, respectively; p=0.829) (Figure 2).

Table 4. Correlation coefficients between inter- and intra-atrial electromechanical delay and laboratory and echocardiographic findings

	Inter-atrial EMD		Intra-atrial EMD	
	r	p	r	p
Inter-atrial EMD	1.000	-	0.743	<0.001
Intra-atrial EMD	0.743	<0.001	1.000	-
ALT (IU/l)	0.331	0.003	0.348	0.002
IVSd (mm)	0.496	<0.001	0.458	<0.001
PWd (mm)	0.411	<0.001	0.342	0.003
LVEF (%)	-0.256	0.025	-0.363	0.001
LA volume (ml)	0.326	0.004	0.439	0.001
LAVI	0.355	0.002	0.460	<0.001
RA area (mm ²)	0.334	0.003	0.304	0.008
LVMI (g/m ²)	0.335	0.003	0.298	0.009
Lateral PA	0.520	<0.001	0.296	0.010
Septal PA	0.261	0.023	0.335	0.003
Lateral E/Em	-0.331	0.003	-0.309	0.007
Lateral Am (cm/s)	0.309	0.007	0.339	0.003
Septal Em (cm/s)	-0.238	0.038	-0.211	0.067

EMD, electromechanical delay; ALT, alanine transaminase; IVS, inter ventricular septum thickness; PW, posterior wall thickness, LVEF, left ventricular ejection fraction; LA, left atrium; LAVI, left atrium volume index; RA, right atrium; LVMI, left ventricular mass index; Em, diastolic early myocardial wave; Am, diastolic late myocardial wave; E, diastolic mitral flow early wave velocity.

Table 5. Comparisons of structural and electrical functions between patients with and without left ventricular hypertrophy in the NASH group

Variable	non-LVH, n=30	LVH, n=15	P
LA volume (ml)	19.1±1.7	19.1±1.3	1.00
TAPSE (mm)	29.3±2.4	29.8±3.1	0.590
Mitral E/A	1.3±0.3	1.1±0.3	0.174
Lateral E/Em	5.9±1.8	5.5±2.0	0.535
Septal E/Em	7.6±1.6	8.1±3.0	0.505
Lateral Em/Am	1.1±0.2	1.1±0.3	0.866
Septal Em/Am	1.0±0.3	0.9±0.3	0.161
Interatrial EMD	16.5±4.5	19.9±5.5	0.049
Intraatrial EMD	10.0±4.2	12.5±4.7	0.096
LVM (g)	132.9±23.1	171.9±23.6	<0.001
LVMI (g/m ²)	75.1±15.5	95.1±12.5	<0.001

Data are mean±SD. LA, left atrium; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; E, early diastolic velocity; A, late diastolic velocity; Inter EMD, electromechanical delay between the atria; Intra EMD, electromechanical delay in the right atrium; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index.

Correlations of inter-atrial EMD and intraatrial-EMD with laboratory and echocardiographic findings are presented in Table 4.

The NAFLD group was divided into two groups: those with left ventricular hypertrophy (>99 gr/m²) and those without left ventricular hypertrophy (<99 gr/m²) according to the LMCI

value. Structural and electrical function markers are compared between the two groups in Table 5.

Discussion

This study showed that non-obese NAFLD was significantly associated with interatrial, and intraatrial EMD. These findings may be related to structural changes such as IVSd, PWd, LA volume, LAVI, RA area, LVMI, and alterations in LV diastolic function parameters.

NAFLD is observed in 25% of the world population and is the most important cause of liver failure [23]. The most important cause of mortality due to NAFLD is cardiovascular disease. While the prevalence of NAFLD is 15% in those with normal weight and without metabolic risk factors, it can reach 90% in the presence of diabetes mellitus, hyperlipidemia, and obesity [24]. Thus, NAFLD is an important public health problem due to its high incidence and its close relationship with cardiovascular disease [23, 25]. In the etiology of non-obese NAFLD, besides genetic diseases such as palatine-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3), hypertension, dyslipidemia, and an increase in food consumption with a high content of fructose and cholesterol, and sedentary life are also blamed [26, 27].

NAFLD is generally asymptomatic and diagnosed incidentally in laboratory tests performed for other reasons. Although the most common laboratory finding is several-fold increased transaminases (AST, ALT), transaminases may be within normal limits in many patients [28]. Although it does not have clinical significance, steatosis is generally graded between grades 1–3. Therefore, liver USG is important and widely used in the diagnosis of moderate and severe hepatosteatosis due to its easy access, high sensitivity, and specificity. In this study, hepatosteatosis was diagnosed with USG, consistent with the literature [29].

Arrhythmias are one of the main cardiovascular diseases in which NAFLD causes an increased risk. Clinical studies have found that NAFLD is associated with increased frequency of supraventricular and ventricular arrhythmias [30, 31]. AF is the most common arrhythmia in these patients with increased risk of NAFLD [32, 33]. Subcomponents of metabolic syndromes such as diabetes mellitus, hypertension and hypertriglyceridemia, which frequently accompany NAFLD, have also been shown to be associated with increased risk of AF [7]. Advanced age and male gender are other clinical conditions associated with increased risk of AF [34]. To prevent the confounding role of these factors, this study included only participants who did not have additional risk factors for AF. The low incidence and prevalence of AF, together with the low cardiovascular risk status of the female gender in the pre-menopausal period, was the main reason we choose women as participants.

The pathogenesis of obese and non-obese NAFLD is still unclear. Some clinical studies of obese NAFLD patients

observed that adiponectin levels decreased, and leptin and proinflammatory cytokine levels increased [35]. It has been claimed that the increased risk of AF in obese NAFLD may be associated with subclinical inflammation, insulin resistance, autonomic dysfunction, and myocardial remodeling due to activation of the renin-angiotensin system [30, 36, 37]. It has also been claimed that insulin resistance may play a key role in non-obese NAFLD [38]. In the non-obese group, proinflammatory cytokine levels were similar to those in the healthy group [38]. However, results of studies on leptin and adiponectin levels in non-obese patients are contradictory [39, 40]. It was reported that activation of phagocytic Kupffer cells played a main role in the development of irreversible liver fibrosis in mouse experiments in which non-obese modeling occurred with a methionine/choline deficient diet [41]. The development of liver fibrosis is the main factor affecting the extent of cardiac involvement [42]. The pathogenesis of cardiac involvement in non-obese NAFLD remains unclear. In this study, only cardiac structural and functional status was investigated in non-obese NAFLD.

Standard and TDI echocardiography methods were used to detect possible structural cardiac changes in NAFLD. LV septum (IVSDd) and posterior wall thickness (PWd), LVM, LVMI, LVEDV, and area values of both atria were significantly increased in the non-obese NAFLD group. LV hypertrophy can cause diastolic dysfunction and enlargement of the left atrium, which causes fibrosis and electrical remodeling in the atria [43]. To reveal the relationship between left ventricular hypertrophy and diastolic function and the function of the electrical conduction system of the atrium, the NAFLD group was divided into two subgroups according to the presence of left ventricular hypertrophy, as defined by the LVMI value. These two groups were found to be similar in terms of structural properties, diastolic function and electrical function.

Many studies have shown that NAFLD may be associated with the development of LV diastolic dysfunction [44, 45]. A close relationship of increased liver fibrosis with diastolic dysfunction has been demonstrated in non-obese NAFLD [42]. Insulin resistance, which plays a major role in the pathogenesis of non-obese NAFLD, is one of the main mechanisms related to diastolic function [38, 46, 47]. In this study, TDI parameters were used to evaluate diastolic function. The Em/Am ratios obtained from the tricuspid, septal and lateral annulus were significantly lower in the NAFLD group than the control group, and the septal E/Em was significantly higher. Although these findings are not sufficient to make a diagnosis of diastolic function, they may be important because they reveal the development of diastolic dysfunction.

These structural and functional changes at the subclinical level may be preliminary signs of atrial remodeling. Atrial EMD has been defined as a transient delay between the onset of electrical activity and mechanical activation of the atrial

myocardium. Atrial EMD can be measured by invasive and non-invasive methods [9]. TDI, a non-invasive test, is a sensitive and safe test used to evaluate atrial electromechanical properties [8]. It has been reported that EMD may be an independent predictor of AF development [10–12]. In this study, it was also observed that inter- and intra-EMD decreased significantly in the NAFLD patients in comparison to the control group. On the other hand, this amount of delay was less than the predictive levels reported in the literature [10–12].

The correlation of structural and electrical function markers shown to affect subclinical level of inter- and intra-atrial EMD in non-obese NAFLD patients was examined. In this study, a positive correlation was observed between inter-atrial EMD and intra-atrial EMD and serum alanine transaminase (ALT), PWd, LA volume, LAVI, RA area, LVMI, lateral PA, septal PA, IVSDd, and lateral Am. In addition, a negative correlation was observed between inter-atrial EMD and intra-atrial EMD and LVEF, lateral E/Em and septal Em. This study showed that, even in the case where the subcomponents of metabolic syndrome were not present, there was a subclinical-level deterioration in the cardiac structure and the electrical system in the early period of NAFLD. Considering also the comorbidity of increased metabolic syndrome subcomponents in non-obese NAFLD, the fact that metabolic syndrome subcomponents that would make cardiac influence more noticeable were used as exclusion criteria in this study and, thus, may explain the subclinical level of affectedness. While liver fibrosis was not investigated here, another reason for the subclinical level of influence may be the low probability of liver fibrosis indicated by that the participants did not have clinical signs of steatohepatitis.

It appears that the only study showing EMD in NAFLD was reported by Ozveren et al. [48]). However, in that study, patients with NAFLD were obese. Obesity causes an independent increase in risk for development of AF [49]. In addition, obesity is a disease that can cause inter- and intra-atrial EMD [13].

To the best of our knowledge, the current study is the first to show atrial EMD in non-obese NAFLD patients. The current findings also showed that, even if patients appear healthy, NAFLD is not actually an innocent disease, so early diagnosis and treatment may be important to prevent long-term cardiovascular complications. Additionally, due to the design of this study, the results may be useful by showing an independent effect of NAFLD on the risk of AF development in the long term.

Limitations

The small number of patients and the cross-sectional study design are limitations. Moreover, since larger prospective studies are needed to confirm the relationship of these preliminary results with the development of AF, the significance

of the results in clinical practice is not yet known. In this study, the TDI technique, which is a sensitive technique, was used. A even more sensitive technique such as the myocardial deformation imaging technique would have made the findings more definite. Also, hepatosteatosi was diagnosed with hepatic USG. Since the patients were not biopsied, their diagnosis of hepatosteatosi was not confirmed pathologically and the possibility that steatohepatitis might have been confused with NAFLD can not be excluded. In addition, the present findings may not include patients with mild hepatosteatosi, since patients in the NAFLD group consisted of grade 2–3 patients. Also, semi-quantitative ultrasonographic indices [50] were not used. This study was conducted with a relatively small number of participants since NAFLD was frequently associated with metabolic disorders such as obesity, hypertension, diabetes mellitus, and its incidence in women is lower than in

men [51]. The applicability of the results to men and women over the age of 40 is controversial.

Conclusion

This study showed significant delays and subclinical-level structural and functional deterioration in the inter-atrial and intra-atrial EMD of the young women with non-obese NAFLD in comparison to healthy volunteers. The results of this study may be encouraging for large-volume and prospective studies that aim to show the predictive value of atrial EMD in AF development in NAFLD and include non-obese NAFLD patients with silent atrial fibrillation in one of their groups.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 19/10/2020

REFERENCE

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
- Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition*. 2019;38(3):975–81. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.008
- Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017;46(2):85–95. DOI: 10.1111/apt.14112
- Xin Z, Zhu Y, Wang S, Liu S, Xu M, Wang T et al. Associations of subclinical atherosclerosis with nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis assessed by non-invasive score. *Liver International*. 2020;40(4):806–14. DOI: 10.1111/liv.14322
- Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younoszai Z et al. Predictors of All-Cause Mortality and Liver-Related Mortality in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Digestive Diseases and Sciences*. 2013;58(10):3017–23. DOI: 10.1007/s10620-013-2743-5
- Yousef MH, Juboori AA, Albarrak AA, Ibdah JA, Tahan V. Fatty liver without a large “belly”: Magnified review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese patients. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017;8(3):100–7. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i3.100
- Cai X, Zheng S, Liu Y, Zhang Y, Lu J, Huang Y. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver International*. 2020;40(7):1594–600. DOI: 10.1111/liv.14461
- Deniz A, Sahiner L, Aytemir K, Kaya B, Kabakci G, Tokgozlu L et al. Tissue Doppler echocardiography can be a useful technique to evaluate atrial conduction time. *Cardiology Journal*. 2012;19(5):487–93. DOI: 10.5603/cj.2012.0089
- Daubert J-C, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and Interatrial Conduction Delay: Implications for Cardiac Pacing. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2004;27(4):507–25. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00473.x
- Akamatsu K, Ito T, Miyamura M, Kanzaki Y, Sohmiya K, Hoshiga M. Usefulness of tissue Doppler-derived atrial electromechanical delay for identifying patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2020;18(1):22. DOI: 10.1186/s12947-020-00205-2
- Gunes H, Sokmen A, Kaya H, Gungor O, Kerkutluoglu M, Guzel FB et al. Evaluation of Atrial Electromechanical Delay to Predict Atrial Fibrillation in Hemodialysis Patients. *Medicina*. 2018;54(4):58. DOI: 10.3390/medicina54040058
- Russo V, Rago A, Ciardiello C, Russo MG, Calabrò P, Politano L et al. The Role of the Atrial Electromechanical Delay in Predicting Atrial Fibrillation in Myotonic Dystrophy Type 1 Patients: Myotonic Dystrophy and Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(1):65–72. DOI: 10.1111/jce.12821
- Hizal Erdem F, Ozturk S, Baltaci D, Donmez I, Alçelik A, Ayhan S et al. Detection of atrial electromechanical dysfunction in obesity. *Acta Cardiologica*. 2015;70(6):678–84. DOI: 10.1080/AC.70.6.3120180
- Demir K, Avci A, Kaya Z, Marakoglu K, Ceylan E, Yilmaz A et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiology*. 2016;67(4):378–83. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.06.003
- Avci BK, Gulmez O, Donmez G, Pehlivanoglu S. Early Changes in Atrial Electromechanical Coupling in Patients with Hypertension: Assessment by Tissue Doppler Imaging. *Chinese Medical Journal*. 2016;129(11):1311–5. DOI: 10.4103/0366-6999.182846
- Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary Venous Flow Velocity: Relation to Hemodynamics, Mitral Flow Velocity and Left Atrial Volume, and Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1991;4(6):547–58. DOI: 10.1016/S0894-7317(14)80213-7
- Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial Volume in a Normal Adult Population by Two-dimensional Echocardiography. *Chest*. 1984;86(4):595–601. DOI: 10.1378/chest.86.4.595
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology*. 1986;57(6):450–8. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-X
- Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2020;7(1):G1–18. DOI: 10.1530/ERP-19-0050

21. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107–33. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.023
22. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD, Johnston DG, Taylor-Robinson SD. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(22):3476–83. DOI: 10.3748/wjg.14.3476
23. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
24. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo R, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544–60. DOI: 10.3390/nu5051544
25. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2016;65(3):589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
26. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(4):474–85. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.028
27. Nishioji K, Mochizuki N, Kobayashi M, Kamaguchi M, Sumida Y, Nishimura T et al. The Impact of PNPLA3 rs738409 Genetic Polymorphism and Weight Gain ≥ 10 kg after Age 20 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Japanese Individuals. *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0140427. DOI: 10.1371/journal.pone.0140427
28. Riley TR, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. *American Family Physician*. 2001;64(9):1555–60. PMID: 11730310
29. Ballestri S, Nascimbeni F, Lugari S, Lonardo A, Francica G. A critical appraisal of the use of ultrasound in hepatic steatosis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;13(7):667–81. DOI: 10.1080/17474124.2019.1621164
30. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2018;15(7):425–39. DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0
31. Mangi MA, Rehman H, Minhas AM, Rafique N, Bansal V, Constantin J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Association with Cardiac Arrhythmias. *Cureus*. 2017;9(4):e1165. DOI: 10.7759/cureus.1165
32. Roh J, Lee J, Lee H, Yoon Y, Kim M, Kim Y et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset atrial fibrillation in healthy adults. *Liver International*. 2020;40(2):338–46. DOI: 10.1111/liv.14236
33. Markus MRP, Meffert PJ, Baumeister SE, Lieb W, Siewert U, Schipf S et al. Association between hepatic steatosis and serum liver enzyme levels with atrial fibrillation in the general population. *Atherosclerosis*. 2016;245:123–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.023
34. Lankarani KB, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, Ghafarfarasand F et al. Common Carotid Intima-media Thickness in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-based Case-control Study. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2013;62(6):344–51. DOI: 10.4166/kjg.2013.62.6.344
35. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(48):18070–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
36. Sun W, Zhang D, Sun J, Xu B, Sun K, Wang T et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and autonomic dysfunction in a Chinese population. *QJM*. 2015;108(8):617–24. DOI: 10.1093/qjmed/hcv006
37. Paschos P, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World Journal of Hepatology*. 2012;4(12):327–31. DOI: 10.4254/wjh.v4.i12.327
38. Sinn DH, Gwak G-Y, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM et al. Ultrasonographically Detected Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor for Identifying Patients With Insulin Resistance in Non-Obese, Non-Diabetic Middle-Aged Asian Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(4):561–7. DOI: 10.1038/ajg.2011.400
39. Feldman A, Eder SK, Felder TK, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects with Non-alcoholic Fatty Liver. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(1):102–10. DOI: 10.1038/ajg.2016.318
40. Kumar R, Prakash S, Chhabra S, Singla V, Madan K, Gupta SD et al. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. *The Indian Journal of Medical Research*. 2012;136(2):229–36. PMID: 22960889
41. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, Ogawa K, Ezaki T. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013;6(12):2683–96. PMID: 24294355
42. Chung GE, Lee J-H, Lee H, Kim MK, Yim JY, Choi S-Y et al. Non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis*. 2018;272:137–44. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027
43. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *European Heart Journal*. 2012;33(7):904–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr378
44. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(4):e014279. DOI: 10.1161/JAHA.119.014279
45. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with sub-clinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773–83. DOI: 10.1002/hep.27869
46. Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK et al. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004;19(6):694–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03362.x
47. Novo G, Manno G, Russo R, Buccheri D, Dell'Oglio S, Morreale P et al. Impact of insulin resistance on cardiac and vascular function. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:1095–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.087
48. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, Simsek MA, Turer A, Kucukdurmaz Z et al. Doppler Tissue Evaluation of Atrial Conduction Properties in Patients With Non-alcoholic Fatty-liver Disease. *Ultrasonic Imaging*. 2016;38(3):225–35. DOI: 10.1177/0161734615595015
49. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS et al. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471–7. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471
50. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(40):6053–62. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
51. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Advances in Therapy*. 2017;34(6):1291–326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1

Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А., Федюнина В.А., Огуркова О.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

АССОЦИАЦИИ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНАМНЕЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Цель	Анализ ассоциаций уровня воспалительного маркера фактора дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) в крови с эхокардиографическими показателями у больных ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ).
Материал и методы	В исследование включено 34 пациента с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ: перенесшие ИМ (группа 1, n=19) и без предшествующего ИМ (группа 2, n=15). Определение концентрации GDF-15 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Для статистической обработки данных использовали STATISTICA 10.0.
Результаты	Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту [62 (58;67) и 64 (60;70) года, p=0,2], однако различались по полу: в группу 1 вошли исключительно мужчины (100%), тогда как в группе 2 доля мужчин составила 53,3% (p=0,001). Медиана концентрации маркера GDF-15 составила 2385 (2274; 2632,5) и 1997 (1534;2691) пг/мл в группах 1 и 2 соответственно (p=0,09). Среди пациентов без ИМ имелась умеренная отрицательная корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем GDF-15 (r= - 0,51, p=0,050), а также выраженная корреляция между уровнем GDF-15 и величиной ударного объема ЛЖ (r= -0,722, p=0,002). Среди пациентов, перенесших ИМ, корреляции уровня GDF-15 со степенью систолической дисфункции не было выявлено (p>0,05).
Заключение	Концентрация воспалительного маркера GDF-15 в крови коррелирует с уровнем ФВ и ударным объемом ЛЖ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ без предшествующего ИМ, тогда как при наличии в анамнезе ИМ аналогичных ассоциаций выявлено не было.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; фактор дифференцировки роста-15; GDF-15; воспаление
Для цитирования	Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Fedyunina V.A., Ogurkova O.N. Growth differentiation factor 15 associations with clinical features of chronic heart failure with midrange ejection fraction and preserved ejection fraction depending on the history of myocardial infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(5):59–64. [Russian: Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А., Федюнина В.А., Огуркова О.Н. Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):59–64]
Автор для переписки	Кужелева Елена Андреевна. E-mail: snigireva1209@rambler.ru

В последние десятилетия результаты популяционных исследований свидетельствуют о резком повышении встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) в мире [1–3]. Наличие ХСН ассоциировано со значительным увеличением риска летальности, а экономические затраты при данной патологии являются весьма существенными для бюджета здравоохранения [2, 4]. Разумеется, все это актуализирует углубленное изучение механизмов патогенеза важнейшей медико-социальной проблемы современности – сердечной недостаточности (СН).

Особое внимание в последние годы уделяется воспалительной теории патогенеза ХСН. Хроническое воспаление представляет собой один из основных механизмов

постепенного угнетения сердечной деятельности, четко коррелирующий с патогенезом, прогрессированием, тяжестью и прогнозом заболевания [5]. В связи с этим воспалительные биомаркеры все чаще используются в диагностических и прогностических целях при СН. Одним из таких маркеров, связанных с воспалительными процессами в патогенезе ХСН любой этиологии, является фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15, GDF-15/MIC-1, growth differentiation factor 15/macrophage inhibitory cytokine 1), который является членом суперсемейства цитокинов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), впервые клонированный как цитокин 1, ингибирующий макрофаги [6, 7]. Установлено, что GDF-15 экспрессируется в кардиомиоцитах, адипоцитах, макро-

фагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов при повреждении тканей и воспалительных состояниях [8–10].

По данным исследований, повышенный уровень GDF-15 ассоциирован с развитием дисфункции эндотелия, атеросклерозом, инфарктом миокарда (ИМ) и СН. Важным представляется тот факт, что повышение уровня GDF-15 указывает на тяжесть течения и неблагоприятный прогноз при СН как с низкой (СНнФВ), так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНсФВ) [10, 11]. Имеются сведения о корреляции повышенного уровня данного воспалительного фактора с эхокардиографическими параметрами, отражающими диастолическую дисфункцию сердца [12]. Кроме того, в одном из исследований была выявлена положительная корреляция между концентрацией данного биомаркера и функциональным классом ХСН, а также уровнями мозгового натрийуретического пептида у пациентов с СНсФВ, а при проведении многофакторного анализа GDF-15 показал себя как отрицательный прогностический маркер у данной категории больных [13]. Вместе с тем имеются данные, что GDF-15 посредством активации белка SMAD способен ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, а также оказывает защитное действие от гипертрофии и фиброза [14]. Тем не менее в настоящее время остается открытым вопрос об особенностях ассоциаций данного воспалительного маркера с СН различной этиологии.

Таким образом, взаимосвязь воспалительных агентов, в частности, GDF-15, с особенностями течения ХСН с сохраненной систолической функцией сердца в зависимости от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе остается не до конца изученной, а механизмы причинно-следственных связей между иммунным ответом и фенотипом СН до сих пор дискуссионны, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования: анализ ассоциаций уровня воспалительного маркера фактора дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) в крови с эхокардиографическими показателями у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы

Проведено скрининговое пилотное исследование со сплошным включением пациентов, госпитализированных в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ и соответствующих критериям. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие до начала процедур исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Критерии включения: наличие ХСН с ФВ ЛЖ 40% и более, диагностированной согласно действующим рекомендациям [15]; многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (наличие атеросклеротических бляшек, занимающих более 70% от просвета сосуда в передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артериях, или наличие стеноза ствола левой коронарной артерии в сочетании с поражением правой коронарной артерии).

Критерии исключения: ИМ или прогрессирующая стенокардия в течение трех месяцев до включения в исследование, отказ пациента от участия в исследовании, тяжелая дыхательная недостаточность (обострение хронической обструктивной болезни легких, неконтролируемое течение бронхиальной астмы), диагностированное онкологическое заболевание, острое или обострение хронического инфекционного заболевания.

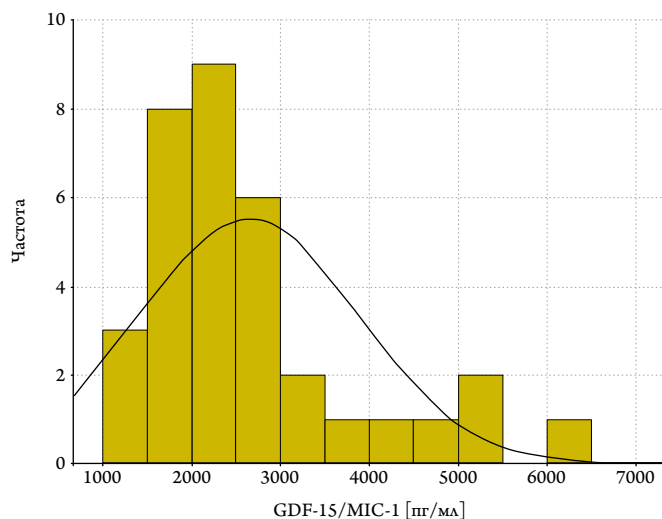
В исследование включено 34 пациента (27 мужчин и 7 женщин) в возрасте 62,5 (60; 68,3) лет. Все пациенты были обследованы по единому алгоритму, включающему сбор жалоб и анамнеза заболевания, клинический осмотр с определением индекса массы тела, симптомов и признаков ХСН, проведение теста 6-минутной ходьбы. Инструментальное обследование включало электрокардиографию, эхокардиографию с использованием ультразвуковой системы Philips HD 15 [16]. Проведены лабораторные анализы крови, включая общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, креатинина, параметров липидного обмена, определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Скорость клубочковой фильтрации для оценки функции почек рассчитывалась по формуле СКД EPI. Коронароангиография выполнялась по клиническим показаниям на ангиографическом комплексе «Siemens Axion Aptos» не ранее, чем за 2 месяца до включения в исследование.

Определение концентрации GDF-15/MIC-1 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Средняя концентрация маркера в исследуемой группе составила 2370,3 (1859,3; 2851,4) пг/мл (рис. 1).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от анамнеза ИМ: группа 1 – больные с перенесенным ИМ (n = 19), группа 2 – пациенты без ИМ в анамнезе (n = 15).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Описание количественных данных осуществлялось в виде медианы и интерквартильного размаха, с учетом ненормального распределения признаков при проверке распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные значения представлены в абсолютных и относительных

Рисунок 1. Распределение концентрации GDF 15 в исследуемой группе пациентов с ХСН и многососудистым коронарным атеросклерозом



тельных величинах [n (%)]. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался U-критерий Манна-Уитни. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера). Корреляционный анализ проводили с использованием

коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, но различались по полу: группу 1 составляли исключительно мужчины (100%), а в группе 2 число мужчин и женщин было сопоставимым (53,3/46,7%).

Основные клиничко-anamnesticheskie параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

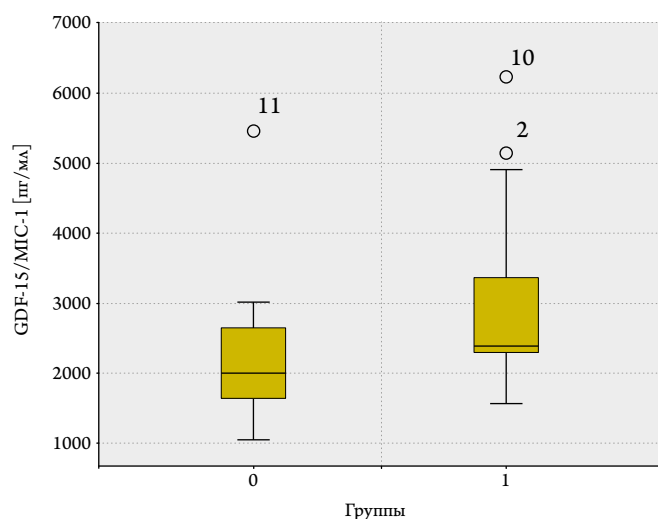
Таким образом, группы были сопоставимы по функциональному классу ХСН, наличию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, скорости клубочковой фильтрации, а также по частоте применения основных групп лекарственных препаратов (табл. 2). В группе больных без перенесенного ИМ у каждого была диагностирована избыточная масса тела или ожирение различных степеней выраженности – в отличие от когорты больных с перенесенным ИМ, где половина пациентов имела нормальную массу тела (p=0,006). Вместе с тем при статистическом анализе корреляционных взаимосвязей уровня GDF-15 с индексом массы тела выявлено не было (r=-0,1, p=0,5).

Таблица 1. Клиничко – анамнестическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	p
Возраст, лет	62 (58;67)	64 (60;70)	0,2
Наличие типичных ангинозных болей, n (%)	19 (100)	14 (93,3)	0,4
Несколько ИМ в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	-	-
Время, прошедшее после последнего ИМ, мес.	36 (8,5;108)	-	-
Перебои в работе сердца, n (%)	5 (26,3)	6 (40)	0,5
ФК ХСН, n (%)			0,9
• I	1 (5,3)	2 (13,3)	
• II	14 (73,7)	9 (60)	
• III	4 (21)	4 (26,7)	
Тест 6-минутной ходьбы, м	330 (302;391)	345 (280;401)	0,6
Одышка, n (%)	19 (100)	15 (100)	0,99
Слабость/утомляемость, n (%)	12 (63)	8 (53)	0,6
Отеки голеней, n (%)	1 (5)	1 (6,7)	0,7
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (100)	15 (100)	0,47
Сахарный диабет, n (%)	7 (36,8)	4 (26,7)	0,55
Нормальная масса тела, n (%)	7 (46,7)	0	0,006
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	12 (53,3)	15 (100)	0,006
Индекс массы тела, кг/м ²	26 (24,5; 29,5)	32,6 (27,2; 34,5)	0,005
Фибрилляция предсердий (любая форма), n (%)	3 (15,8)	4 (26,7)	0,67
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	70 (59,25;75,5)	65,5 (59,5;76,25)	0,6
СНпФВ, n (%)	2 (10,5)	2 (13,3)	0,8
СНсФВ, n (%)	17 (89,5)	13 (86,7)	0,8

ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ИМ – инфаркт миокарда, Me (Q25; Q75) – медиана и интерквартильный размах, p – достигнутый уровень значимости.

Рисунок 2. Концентрация маркера GDF-15 в группах с (1) и без (0) ИМ в анамнезе



Средние значения ФВ ЛЖ и другие основные показатели эхокардиографии представлены в таблице 3.

Таким образом, группы не различались по ФВ ЛЖ. Значения других эхокардиографических показателей также были сопоставимы.

При анализе общеклинических лабораторных показателей, отражающих степень активности воспалительного

Таблица 2. Медикаментозная терапия ХСН до госпитализации в стационар

Группа препаратов	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	Р
β-АБ, n (%)	18 (94,7)	11 (73)	0,1
иАПФ, n (%)	10 (52,6)	7 (47)	0,5
АРА II, n (%)	5 (26,3)	6 (40)	0,4
АМКР, n (%)	2 (10,5)	0	0,3
Диуретики, n (%)	7 (36,8)	10 (66,7)	0,08
Статины, n (%)	16 (84,2)	9 (60)	0,1
Антиагреганты, n (%)	19 (100)	15 (100)	0,99

β-АБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов альдостерона II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, р – достигнутый уровень значимости.

процесса в организме, а также липидного профиля, значимых различий в исследуемых группах выявлено не было, за исключением несколько большего содержания моноцитов в группе пациентов, перенесших ИМ (табл. 4). Уровень NT-proBNP в группах был сопоставим (р=0,2).

Средний уровень маркера GDF-15 был несколько повышен у пациентов с ИМ в анамнезе, и соста-

Таблица 3. Основные эхокардиографические параметры пациентов в группах с наличием или отсутствием ИМ в анамнезе

Показатель	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	Р
ФВ ЛЖ, %	63 (60;65)	64 (60;65,5)	0,6
ИММ ЛЖ, г/м ²	92 (88;98)	92 (88;101)	0,9
Ударный объем, мл	70 (68;76)	67 (64;72)	0,08
КДО, мл	116 (105;130)	109 (103;118)	0,2
КСО, мл	43 (37;48)	41 (37;44)	0,3
КСИ, мл/м ²	21,5 (20,7;24,1)	20,7 (19,1; 24,8)	0,4
КДИ, мл/м ²	59,5 (55;63,6)	58,1 (55;60,8)	0,4
КСР, мм	33 (31;36)	32 (31;34,5)	0,3
КДР, мм	50 (49;53)	50 (49;51)	0,5
Индекс объема ЛП, мл/м ²	38 (34,1;49,5)	37,1 (33,9;47,5)	0,9
Скорость E, см/с	74,5 (62,2;87)	69,5 (59;83,5)	0,3
E/A	0,96 (0,9;1,52)	0,92 (0,86;1,4)	0,5
E/e'	12,5 (8,6;15,1)	9,8 (7,8;14,3)	0,2

ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДО – конечно – диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, Ме (Q25; Q75) – медиана и интерквартильный размах, р – достигнутый уровень значимости.

Таблица 4. Основные лабораторные показатели

Показатель	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	Р
GDF-15, пг/мл	2385 (2274; 2632,5)	1997 (1534; 2691)	0,09
NT-proBNP, пг/мл	352 (210;418)	285 (191;398)	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,1 (6,9;10,2)	7 (6,2;9,1)	0,15
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,74 (0,64;1,03)	0,66 (0,46;0,74)	0,03
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,97 (3,13;6,3)	3,38 (2,65;4,4)	0,14
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,69 (2,47;3,73)	2,7 (2,36;3,9)	0,78
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	213 (197;245)	228 (193,5;260)	0,9
Фибриноген, г/л	3,57 (3,06;3,97)	3,37 (3,06;3,68)	0,6
Холестерин общий, ммоль/л	4,19 (3,53;5,54)	5,1 (3,8;5,89)	0,4
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,38 (2,3;3,8)	3,12 (1,57;4,17)	0,9
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,12 (0,98;1,53)	1,11 (0,98;1,22)	0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,03;2,35)	1,98 (1,22;2,38)	0,3

ИМ – инфаркт миокарда, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15). NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Ме (Q25; Q75) – медиана и интерквартильный размах, р – достигнутый уровень значимости.

вил 2385 (2274; 2632,5) пг/мл в первой группе и 1997 (1534; 2691) пг/мл – во второй ($p=0,09$) (рис. 2).

В группе больных без перенесенного ИМ выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между уровнем воспалительного маркера GDF-15 и величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,51$, $p=0,050$), а также выраженная корреляция данного показателя с величиной ударного объема ЛЖ ($r=-0,722$, $p=0,002$). Вместе с тем среди пациентов, перенесших ИМ, корреляция уровня GDF-15 со степенью систолической дисфункции ЛЖ ($r=0,275$, $p=0,3$) и величиной ударного объема ($r=0,156$, $p=0,5$) не была выявлена.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, уровень маркера воспаления GDF-15 в исследуемой группе был достаточно высоким и составил 2370,3 (1859,3; 2851,4) пг/мл. Полученный показатель превышает концентрацию данного маркера, регистрируемую в когорте пациентов с острым ИМ [17, 18], где медиана GDF-15 не превышала 1500 пг/мл. Вместе с тем, по результатам исследования пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, было установлено прогрессирующее увеличение концентрации GDF-15 с течением времени, прошедшего после ИМ, а также с развитием и прогрессированием ХСН [6, 19], что согласуется с полученными нами результатами.

Для всех пациентов с отсутствием перенесенного ИМ было также характерно наличие избыточной массы тела и ожирения в сравнении с пациентами с ИМ в анамнезе, что теоретически могло повлиять на уровень GDF-15 в исследуемых группах [20]. В то же время при статистическом анализе корреляционных взаимосвязей уровня исследуемого биомаркера с индексом массы тела в нашей работе выявлено не было.

Вместе с тем в настоящее время по-прежнему остается открытым вопрос, для какого фенотипа ХСН уровень GDF-15 является наиболее информативным. Так, по одним данным, повышение уровня GDF-15 характеризует больных с более тяжелой клинической картиной ХСН и увеличивается по мере снижения ФВ ЛЖ [21, 22]. Согласно другим данным GDF-15 лучше коррелирует с показателями диастолической дисфункции ЛЖ, чем уровень NT-proBNP, особенно у пациентов с ожирением [20], а также превосходит NT-proBNP с точки зрения выявления пациентов с СНсФВ и СНпФВ с худшим прогнозом [11].

В нашем исследовании корреляционные связи между уровнем GDF-15 и показателями эхокардиографии, характеризующими систолическую функцию сердца (ФВ ЛЖ, ударный объем), были выявлены именно в группе пациентов без предшествующего ИМ. Таким образом, отсутствие прямой корреляционной связи между показателями систолической функции сердца и уровнем маркера GDF-15 в группе больных с перенесенным ИМ может быть отчасти обусловлено широким спектром процессов постинфарктного ремоделирования, включая процессы фиброобразования и пролиферации [23, 24].

Обнаруженные нами ассоциации GDF-15 с уровнем ФВ и ударного объема ЛЖ у пациентов без ИМ в анамнезе согласуются с исследованиями, доказавшими возможность рассмотрения данного воспалительного компонента в качестве маркера прогрессирования СНсФВ [12].

Таким образом, установленные в исследовании различия взаимосвязи воспалительного маркера GDF-15 с развитием СН в зависимости от анамнеза ИМ являются важным фундаментом в дальнейшем изучении механизмов формирования и прогрессирования ХСН. Учитывая, что диагностика, лечение и прогноз при СНсФВ до сих пор остаются спорными и нерешенными вопросами кардиологической науки и практики, дальнейшее проведение научных исследований в данном направлении является необходимым и востребованным.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования явилась небольшая численность пациентов в анализируемых группах. С учетом того, что концентрация GDF-15 зависит от многих параметров, включая индекс массы тела, отсутствие стандартизации исследуемых групп в нашей работе по этому параметру также является ограничением исследования.

Заключение

Концентрация воспалительного маркера GDF-15 в крови коррелирует с уровнем ФВ и ударным объемом ЛЖ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ без предшествующего ИМ, тогда как при наличии в анамнезе ИМ аналогичных ассоциаций выявлено не было.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology.

- 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016.

- Российский кардиологический журнал. 2017;22(1):7-81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
2. Beggs SAS, McDonagh TA, Gardner RS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine*. 2018;46(10):594-600. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.07.006
3. Longjian Liu, Howard J. Eisen. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiology Clinics*. 2014;32(1):1-8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009
4. Papadimitriou L, Hamo CE, Butler J. Heart failure guidelines: What's new? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2017;27(5):316-23. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.01.003
5. Drapkina O.M., Palatrina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-21. [Russian: Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):317-21]
6. Kuster N, Huet F, Dupuy A, Akodad M, Battistella P, Agullo A et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2230-9. DOI: 10.1002/ehf2.12680
7. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M, Wernly B, Paar V, Motloch LJ et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1130. DOI: 10.3390/jcm9041130
8. Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaides NC, Kanakantentou C, Tentolouris N, Papassotiropoulos I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(2):114-25. DOI: 10.1080/10408363.2019.1678565
9. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances in Clinical Chemistry*. 2017; 79:93-152. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002
10. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Althoff T, Ciccoira M, Doehner W et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(11):1054-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.091
11. Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cusculola J et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2223-9. DOI: 10.1002/ehf2.12621
12. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskaemper A, Dungen H-D, Liers C et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1309-16. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq151
13. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H et al. Growth Differentiation Factor-15 Is a Useful Prognostic Marker in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(3):338-44. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.010
14. Xu X, Nie Y, Wang F, Bai Y, Lv Z, Zhang Y et al. Growth Differentiation Factor (GDF)-15 Blocks Norepinephrine-induced Myocardial Hypertrophy via a Novel Pathway Involving Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(14):10084-94. DOI: 10.1074/jbc.M113.516278
15. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
16. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64. DOI: 10.1016/j.jecho.2018.06.004
17. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N et al. Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846
18. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1057-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn600
19. Syvolap V.D., Zemlyanoy Ya.V. The relationship of the growth factor of differentiation of the 15, N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide with heart remodeling in patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction with arterial hypertension. *Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2014;18(189):68-73. [Russian: Сыволап В.Д., Земляной Я.В. Взаимосвязь ростового фактора дифференцировки 15, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида с ремоделированием сердца у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда с артериальной гипертензией. Научные ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014;18(189):68-73]
20. Baessler A, Strack C, Rousseva E, Wagner F, Bruxmeier J, Schmiedel M et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(11):1240-8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs116
21. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen C-S et al. Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in Patients with Acute Ischemic Stroke: The CATIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(5):479-89. DOI: 10.1001/jama.2013.282543
22. Dalos D, Spinka G, Schneider M, Wernly B, Paar V, Hoppe U et al. New Cardiovascular Biomarkers in Ischemic Heart Disease-GDF-15, A Probable Predictor for Ejection Fraction. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(7):924. DOI: 10.3390/jcm8070924
23. Horckmans M, Ring L, Duchene J, Santovito D, Schloss MJ, Drechsler M et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *European Heart Journal*. 2016;38(3):187-97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw002
24. Mollenhauer M, Friedrichs K, Lange M, Gesenberg J, Remane L, Kerkenpaß C et al. Myeloperoxidase Mediates Postischemic Arrhythmogenic Ventricular Remodeling. *Circulation Research*. 2017;121(1):56-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310870

Kalaycıoğlu Ezgi¹, Çetin Mustafa², Özyıldız Ali Gökhan², Kırış Tuncay³, Turan Turhan¹

¹ University of Health Sciences Ahi Evren Chest and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Cardiology Department, Trabzon, Turkey

² Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital, Cardiology Department, Rize Turkey

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

IS ADIPONECTIN ELEVATION ASSOCIATED WITH LEFT ATRIAL REMODELING AND IMPAIRED MECHANICAL FUNCTIONS? (A SPECKLE TRACKING STUDY)

<i>Objectives</i>	Recent studies demonstrated that elevated adiponectin levels predicted an increased risk of atrial fibrillation (AF) and stroke; however, a causal relationship is yet to be unknown. Reduced left atrium (LA) functions detected by two-dimensional echocardiographic speckle tracking (2D-STE) can predict AF development. We aimed to investigate the relationship between adiponectin level and LA functions in hypertensive and diabetic patients at high risk for incident AF.
<i>Material and methods</i>	The study consisted of 80 hypertensive diabetic patients. All patients underwent echocardiography, and venous blood samples were taken. The relationship between adiponectin levels and LA functions was analyzed.
<i>Results</i>	We divided patients into two groups according to the mean adiponectin level (13.63 ng/ml). In the high adiponectin group, the mean age ($p=0.001$) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($p=0.015$) were higher, whereas estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($p=0.036$) and hemoglobin ($p=0.014$) levels were lower. Although LA maximum volume, LA minimum volume, and LA pre-A volume were higher in the group with high adiponectin levels, they did not reach a statistical significance. Peak early diastolic LA strain (S-LAe) ($p=0.048$) and strain rate (SR-LAe) ($p=0.017$) were lower in this group. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that age ($p=0.003$) and hemoglobin ($p=0.006$) were predictors of elevated adiponectin levels. On the contrary, S-LAe, HDL cholesterol, and eGFR lost their statistical significance.
<i>Conclusion</i>	In patients with HT and DM, elevated adiponectin level is associated with impaired LA mechanical functions. Increased age and hemoglobin level are independent predictors of elevated adiponectin levels.
<i>Keywords</i>	Adiponectin; atrial mechanical functions; 2D- speckle tracking echocardiography
<i>For citation</i>	Kalaycıoğlu Ezgi, Çetin Mustafa, Özyıldız Ali Gökhan, Kırış Tuncay, Turan Turhan. Is Adiponectin Elevation Associated with Left Atrial Remodeling and Impaired Mechanical Functions? (a Speckle Tracking Study). <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(5):65–70. [Russian: Калайцогул Езги, Четин Мустафа, Озыылдыз Али Гейкан, Кириш Тункей, Туран Турхан. Связано ли повышение уровня адипонектина с ремоделированием левого предсердия и нарушением его механической функции? (с использованием технологии Speckle Tracking). <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):65–70]
<i>Corresponding author</i>	Ali Gökhan Özyıldız. E-mail: aligokhanozyildiz@gmail.com

Introduction

Adiponectin is a peptide hormone with insulin-sensitizing, anti-inflammatory, and anti-atherosclerotic effects, and it is presumed to be protective against cardiovascular (CV) diseases [1]. However, elevated adiponectin concentration is associated with adverse CV outcomes, including coronary heart disease, heart failure, and all-cause mortality. Vascular injury caused by atherosclerosis results in elevated adiponectin, which is considered the main link between adiponectin and adverse outcomes [2–4]. Recent studies demonstrated that elevated adiponectin predicted an increased risk of atrial fibrillation (AF) and stroke. However, a causal relationship is yet to be established [5, 6].

Left atrial (LA) remodeling involves several pathologic processes, including atrial fibrosis, electrical remodeling, and loss of atrial myocytes [7]. Recent evidence suggests that LA fibrosis is the leading prerequisite for initiation, progression, and persistence of AF. In clinical practice, remodeling is determined by echocardiographic LA enlargement and dysfunction rather than by detection of LA fibrosis.

Unlike conventional echocardiography, evaluation of the LA with two-dimensional echocardiographic speckle tracking (2D-STE) may evaluate reduced LA functions in the subclinical stage [8]. Additionally, reduced LA functions detected by 2D-STE can predict AF development [9].

Hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) are primary triggers causing LA remodeling and subsequent AF. Obesity and a sedentary lifestyle contribute to the incidence and coexistence of these two diseases [10]. In the present study, we hypothesized that adiponectin had contributed to LA remodeling. Hence, we aimed to investigate the relationship between adiponectin concentration and other conventional LA functional variables with LA speckle tracking in hypertensive and diabetic patients who are considered at high risk for incident AF.

Material and methods

Study population

The study was a single-center, cross-sectional research that initially included 100 consecutive patients who received anti-diabetic and anti-hypertensive medical treatment for at least one year. Exclusion criteria were coronary heart disease, left ventricular ejection fraction <50%, chronic renal failure, AF/atrial flutter, history of cerebrovascular disease, second or third-degree atrioventricular block, thyroid dysfunction, and moderate to severe valvular heart disease. Twenty patients with poor echocardiographic windows were excluded, and we analyzed the remaining 80 patients.

Hyperlipidemia was defined as statin use or low-density lipoprotein (LDL) >70 mg/dl. Body-mass index (BMI) was calculated by the formula: weight (kg)/height (m²). Patients gave informed consent, and the local ethics board approved the study.

Laboratory measurements

Blood samples for determination of adiponectin were collected in EDTA tubes and centrifuged, and the isolated plasma was stored at -80°C until analysis. Plasma adiponectin was measured by a sandwich ELISA assay using commercially available antibodies (Biovendor, Czech Republic).

Peripheral venous blood samples were drawn after overnight fasting and analyzed using vacuum tubes containing EDTA for storage. Hemoglobin, hemoglobin A1c, C-reactive protein (CRP), fasting glucose, total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations were measured. Concentrations of low-density lipoprotein were calculated using the Friedewald equation. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation [11].

Conventional Echocardiography

The echocardiographic studies were performed using an echocardiography device (VIVID S-5 General Electric Medical System Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway,

with software for speckle-tracking of the LV) equipped with a 3.6-MHz transducer. Measurements were obtained by a cardiologist, blinded to results of adiponectin values, according to the American Society of Echocardiography guidelines [12].

LA volume was calculated by the apical four-chamber (A1) and apical two-chamber (A2) measurements using the area-length (L) method ($0.85 (A1 \times A2)$). The volume measurements were grouped as 1) LA maximum volume (at ventricular end-systole, just before mitral valve opens), 2) LA minimum volume (at ventricular end-diastole, when the mitral valve closed), and 3) LA pre-A volume (immediately before atrial systole, prior to the electrocardiographic P wave).

Formulas:

- 1) LA Emptying Volume = (LA maximum volume – LA minimum volume);
- 2) LA Emptying Fraction (%) = (LA maximum volume – LA minimum volume)/LA maximum volume;
- 3) LA Active EF (%) = [(LA pre-A volume – LA minimum volume)/LA pre-A volume];
- 4) LA Passive EF (%) = [(LA maximum volume – LA pre-A volume)/LA maximum volume];
- 5) LA Expansion index = [(LA maximum volume – LA minimum volume)/LA minimum volume].

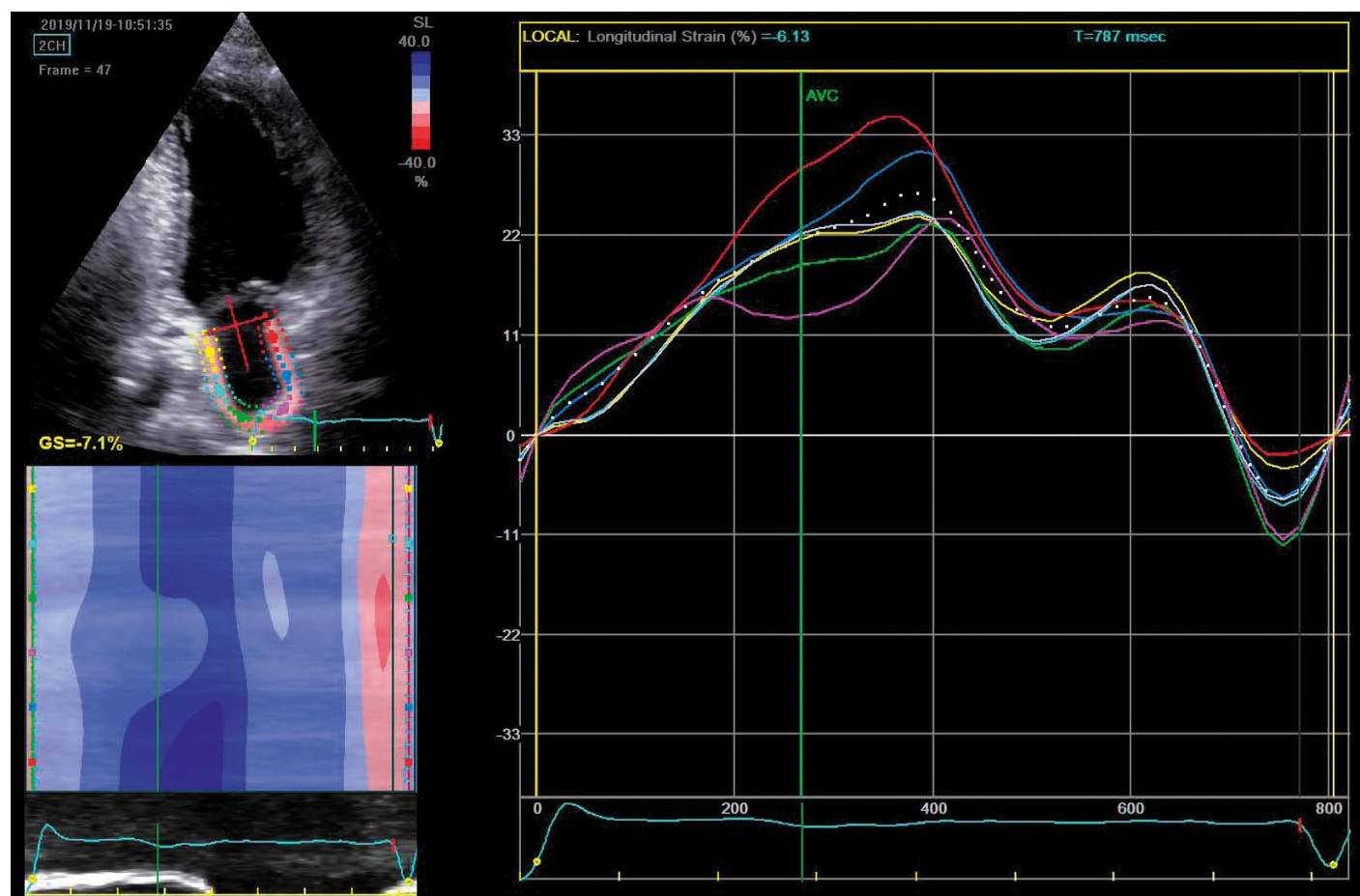
Two-dimensional Speckle Tracking Analysis

For analyzing the LA strain, two-dimensional gray-scale images of the LA were acquired in two- and four-chamber views at end-expiratory apnea during five cardiac cycles. Using 2D strain software (EchoPAC108.1.12, General Electric Medical Systems, Horten, Norway), the LA endocardial surface was manually traced using a point and click approach, which permitted automatic definition of an interested region. The software divided the region into six segments and scored the tracking quality for each segment as acceptable or non-acceptable. The non-acceptable segments were excluded from the analysis. Then, global LA strain and strain rate variables were assessed as the average of six segments. The values of LA function variables including peak early diastolic LA strain and strain rate (S-LAe and SR-LAe), peak LA strain and strain rate during ventricular systole (S-LAs and SR-LAs), and peak LA strain and strain rate during atrial systole (S-LAa and SR-LAa) were obtained from mean values of the apical two- and four-chamber views (Figure 1).

Reproducibility

For calculation of intra-observer variability of the LA strain measurements, the evaluation was repeated in 20 randomly selected patients after one month by the same investigator. For calculation of inter-observer variability,

Figure 1. Two-dimensional speckle tracking imaging in the apical two-chamber view



the evaluation was repeated in the same 20 patients by a different investigator, unaware of the initial study results. Intra- and inter-observer variabilities were calculated as the absolute difference between the corresponding two measurements expressed as their mean percentage. The intra-observer coefficient of variation for measurements of S-LAs, S-LAe, and S-LAa were 2.3%, 2.2%, and 1.9%, respectively. The interobserver coefficient of variation for measurement of S-LAs, S-LAe, and S-LAa were 2.7%, 2.1%, and 3.1%, respectively.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean values $\pm$ standard deviation (SD) or as medians with ranges. Categorical variables are expressed as percentages. Normally distributed, continuous variables were compared with a two-tailed Student t-test or with an ANOVA. Non-normally distributed variables were compared with a Mann-Whitney U test or with a Kruskal-Wallis test. A chi-square test was used to analyze categorical variables. The effects of various variables on OPG were calculated by univariate logistic regression analysis. Logistic regression analyses were used for multivariate analysis of independent variables that were included if they were significantly different in the univariate analyses. Inter-observer

agreement of echocardiographic variables obtained from 2D-STE data was calculated using Bland-Altman analysis, and the intra-class correlation coefficient was used to assess intra-observer agreement. All the statistical tests were two-tailed, and a $p < 0.05$ value was considered significant. All the analyses were carried out using SPSS version 15 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, US).

Results

The study included 80 consecutive patients (46 female) with a mean age of 58.3 years. According to the adiponectin's mean value (13.63 ng/ml), the patients were divided into two groups. The laboratory and demographic data of the groups were compared with univariate analysis. In the group with high adiponectin, the mean age ($p=0.001$) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($p=0.015$) were higher, whereas eGFR ($p=0.036$) and hemoglobin ($p=0.014$) were lower (Table 1). Although it did not reach statistical significance, office systolic and diastolic blood pressure, hemoglobin A1c, and fasting glucose tended to be higher in this group.

Echocardiographic values are shown in Table 1. In conventional echocardiography, there was no difference between LA emptying volume, LA emptying fraction, LA active-passive ejection fraction (EF), and LA expansion index

Table 1. Clinical demographic, laboratory, and echocardiographic characteristics of the groups

Variable	Group 1: Adiponectin<Mean, n=54	Group 2: Adiponectin>Mean, n=26	P
<i>Demographic and laboratory characteristics</i>			
Age (years)	55.7±8.8	62±5.7	0.001
Male, (n, %)	25 (46.3%)	9 (34.6%)	0.328
Hyperlipidemia (n, %)	51 (94.4%)	22 (84.6%)	0.150
Current smoker (n, %)	8 (14.8%)	4 (15.6%)	0.140
BMI (kg/m ²)	32.9±4.3	32.6±5.1	0.641
Office- Systolic BP (mmHg)	153 (138.7–160.2)	154 (142.7–160.7)	0.275
Office- Diastolic BP (mmHg)	89.6±11.1	91.2±10.1	0.523
HT-duration time (year)	6 (2.0–10.0)	5 (2.0–6.5)	0.328
DM-duration time (year)	5.5 (1.7–10.0)	5.5 (3.7–10)	0.323
Fasting plasma glucose (mg/dl)	125 (116–178.2)	139 (114–166)	0.988
Total cholesterol (mg/dl)	193.1±42	198.8±42.8	0.574
LDL- cholesterol (mg/dl)	130.6±33.2	127.03±32.1	0.664
HDL- cholesterol (mg/dl)	43.2±8.1	48.5±10.3	0.015
HbA1c (%)	7.6 (6.8–8.5)	7.9 (7.2–8.8)	0.319
CRP (mg/l)	0.19 (0.09–0.41)	0.28 (0.11–0.42)	0.438
Se Creatinine (mg/dl)	0.78±0.18	0.80±0.14	0.594
MDRD eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90.1±18.2	80.7±13.4	0.036
Hemoglobin (mg/dl)	13.5±1.2	12.8±1.04	0.014
Calcium-channel-blocker (n, %)	18 (32.1%)	8 (33.3%)	0.557
Beta-blocker (n, %)	21 (38.9%)	9 (30.6%)	0.454
ACE inhibitor, ARB (n, %)	48 (88.9%)	21 (80.8%)	0.256
Diuretic (n, %)	24 (44.4%)	10 (38.5%)	0.397
Statin (n, %)	23 (42.6%)	18 (42.3%)	0.587
OAD (n, %)	54 (100)	26 (100)	–
Insulin (n, %)	7 (13.0)	3 (11.5)	0.584
<i>Echocardiographic Variables</i>			
LA MinVol (ml)	23.73 (18.6–30.7)	27.35 (18.7–35.5)	0.116
LA MaxVol (ml)	50.4 (40.8–62.3)	52.9 (41.4–66.7)	0.302
LA Pre A Vol (ml)	34.6 (30.3–47.8)	39.1 (29.5–52.3)	0.187
LA EmptyVol (ml)	27.2±8.8	26.5±8.9	0.740
LA Empty Frak %	52.7±10.4	48.9±10.1	0.129
LA Pasif EF %	25.9±11.2	27.6±8.5	0.530
LA Aktif EF %	37.04±10.4	33.9±11.6	0.234
LA ExpInd	1.05 (0.89–1.4)	1.06 (0.78–1.34)	0.213
S-LAs (%)	36.3±9.2	32.7±7.8	0.091
S-LAe (%)	18.02±6.2	15.2±4.5	0.048
S-LAa (%)	16.8 (15.3–21.9)	17.8 (12.8–20.8)	0.549
SR-LAs (s-1)	1.52±0.43	1.36±0.31	0.077
SR-LAe (s-1)	1.50±0.56	1.23±0.31	0.017
SR-LAa (s-1)	2.43±0.58	2.23±0.65	0.169

Data are mean ± SD or median and (range, [25% percentile–75% percentile]). BMI, body mass index; BP, blood pressure; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; MDRD, modification of diet in renal disease; eGFR, estimated glomerular filtration fraction; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; OAD, oral anti-diabetic; LA, left atrium; S-LAs, peak left atrial strain during ventricular systole; S-LAe, peak left atrial strain at early diastole; S-LAa, peak left atrial strain at atrial systole; SR-LAs, peak left atrial strain rate during ventricular systole; SR-LAe, peak left atrial strain rate at early diastole; SR-LAa, peak left atrial strain rate at atrial systole.

Table 2. Logistic regression analysis of the relationship between variables and adiponectin

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95 CI%	p	OR	95 CI%	p
Age	1.108	1.036 – 1.185	0.003	1.149	1.047 – 1.260	0.003
eGFR	0.965	0.933 – 0.999	0.041	–	–	–
HDL	1.067	1.010 – 1.126	0.020	1.070	0.990 – 1.156	0.088
Hgb	0.563	0.350 – 0.906	0.018	0.394	0.178 – 0.874	0.006
GLSe LA	0.911	0.829 – 1.002	0.054	–	–	–
GLSRe LA	0.171	0.041 – 0.703	0.014	–	–	–

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; eGFR, Estimated glomerular filtration fraction; S-LAe, peak left atrial strain at early diastole; SR-LAe, peak left atrial strain rate at early diastole.

measurements that reflected LA systolic, diastolic and booster pump functions. Although the values of LA maximum volume, LA minimum volume, and LA pre-A volume were higher in the group with high adiponectin, they did not reach statistical significance. In LA strain and strain rate analyses, S-LAe (%) ($p=0.048$) and SR-LAe (s-1) ($p=0.017$) were lower in the group with high adiponectin. S-LAs (%) tended to be lower in this group but not statistically significant ($p=0.091$). There were no differences in other variable between the groups (Table 1).

Parameters found to be significant in the univariate analysis were then included in a backward multivariate logistic regression analysis. The results showed that age (OR 1.149, 95% CI 1.047–1.260, $p=0.003$) and hemoglobin (OR 0.394, 95% CI 0.178–0.874, $p=0.006$) were predictors of elevated adiponectin. Conversely, S-LAe, HDL cholesterol, and eGFR lost statistical significance (Table 2).

Discussion

In the current study, we found a decrease in LA functions as analyzed by LA strain/strain rate in hypertensive and diabetic patients with high adiponectin. However, this relationship was not independent of other factors. We determined that age and hemoglobin were predictors of elevated adiponectin. Our study is the first to investigate adiponectin and LA mechanical functions using strain and strain rate analysis.

The present study showed that the association between adiponectin and AF might not be directly related to impaired LA mechanical functions; therefore, this relationship seems to be based on other mechanisms rather than LA fibrosis or myocyte loss. Macheret et al. found that adiponectin elevation was associated with incident AF independent of LA measurements and NT-pro BNP concentration [13]. Another study, included patients who underwent catheter ablation for AF, found similar results [14]. These studies showed that adiponectin elevation was associated with AF recurrence independent of LA volume and LVEF [1, 14].

Although adiponectin is generally synthesized in adipocytes, it can also be synthesized in many other cell types such as bone, skeletal muscle, liver, and myocardium [15]. Local adiponectin synthesized in cardiomyocytes promotes glucose and fatty acid uptake and phosphorylation of 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase [16]. Ybarra et al. showed a paradoxical inverse relationship between LA volume and adiponectin in their study, including findings in obese patients [17]. These observations suggested that adiponectin might not cause atrial fibrosis directly but rather contributed to the interplay of other accompanying conditions responsible for the development of atrial fibrosis.

A disconnect between adiponectin and its receptor might be one of the underlying mechanisms responsible for our findings [18]. Prior studies demonstrated that adiponectin supplementation reduced the risk of myocardial fibrosis [19]. This supports adiponectin's anti-fibrotic role. Adiponectin also eliminates apoptotic cells and reduces inflammation. Thus, elevated adiponectin, which is considered to be anti-inflammatory and anti-fibrotic in patients with AF, may be caused by disconnection between adiponectin and its receptor [19]. Increased gene expression of adiponectin secondary to receptor disconnection in the context of chronic inflammation may be the reason for elevated adiponectin [14]. Interestingly, we found that the LA strain rate was reduced in patients with elevated adiponectin, but other factors confounded this. This finding supported our adiponectin-receptor disconnection hypothesis.

Despite its beneficial effects, high adiponectin was associated with mortality and AF development in patients with CV diseases and heart failure [5]. The researchers hypothesized that this might be secondary to the dysfunction between adiponectin and its receptor [5]. It is assumed that chronic inflammation results in increased adiponectin production, and as the process persisted, adiponectin is unable to bind to its receptor and/or produces an insufficient post-receptor binding response within cells. Even if patients

with elevated adiponectin had poorer LA mechanical function, this relationship was not independent of other factors supporting our hypothesis. Insufficient adiponectin in LA remodeling may cause LA fibrosis. Therefore, AF may develop in patients with high adiponectin. Further research at the molecular and cellular levels may clarify questions about this issue and perhaps pave the way for a new therapy for treatment of AF.

Limitations

The sample size of subjects was relatively small to generalize our findings. Because dedicated software for

LA strain had not yet been released, we used the current software for analysis of the LV to study LA strain.

Conclusion

In patients with HT and DM, elevated adiponectin was associated with impaired LA mechanical function. Increased age and hemoglobin level were independent predictors of elevated adiponectin.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 13/01/2021

REFERENCES

1. Yamaguchi N, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Takahashi K, Iso K et al. Clinical implications of serum adiponectin on progression of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(6):608–12. DOI: 10.1016/j.joa.2017.07.009
2. Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, Gottdiener JS. Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(9):3357–64. DOI: 10.1210/jc.2008-0640
3. Karas MG, Benkeser D, Arnold AM, Bartz TM, Djousse L, Mukamal KJ et al. Relations of Plasma Total and High-Molecular-Weight Adiponectin to New-Onset Heart Failure in Adults ≥65 Years of Age (from the Cardiovascular Health Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(2):328–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.027
4. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Mukamal KJ, Ix JH, Zieman SJ et al. Associations of total and high-molecular-weight adiponectin with all-cause and cardiovascular mortality in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2012;126(25):2951–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135202
5. Guo Y, Liu L, Wang J. Adiponectin and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Bioscience Reports*. 2019;39(6):BSR20182284. DOI: 10.1042/BSR20182284
6. Hao G, Li W, Guo R, Yang J-G, Wang Y, Tian Y et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: A meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):29–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.018
7. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(1):65–77. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003
8. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(8):898–908. DOI: 10.1016/j.echo.2011.04.014
9. Kawakami H, Ramkumar S, Nolan M, Wright L, Yang H, Negishi K et al. Left Atrial Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography as an Independent Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(10):1268–1276.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2019.06.002
10. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP et al. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455–61. DOI: 10.1161/01.CIR.96.7.2455
11. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y et al. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Japan. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(6):927–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.09.004
12. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1086–119. DOI: 10.1016/j.echo.2004.07.013
13. Macheret F, Bartz TM, Djousse L, Ix JH, Mukamal KJ, Zieman SJ et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart*. 2015;101(17):1368–74. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307015
14. Kim T-H, Lee JS, Uhm J-S, Joung B, Lee M-H, Pak H-N. High circulating adiponectin level is associated with poor clinical outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(8):1287–93. DOI: 10.1093/europace/eux173
15. Piñero R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Letters*. 2005;579(23):5163–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.07.098
16. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2007;17(8):275–83. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.09.005
17. Ybarra J, Resmini E, Planas F, Navarro-López F, Webb S, Pou JM et al. Relationship Between Adiponectin and Left Atrium Size in Uncomplicated Obese Patients: Adiponectin, a Link Between Fat and Heart. *Obesity Surgery*. 2009;19(9):1324–32. DOI: 10.1007/s11695-009-9924-5
18. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2007;42(6):1065–74. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.03.808
19. Ouchi N, Walsh K. A Novel Role for Adiponectin in the Regulation of Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(7):1219–21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.165068

Ткачева О. Н.¹, Котовская Ю. В.¹, Рунихина Н. К.¹, Фролова Е. В.², Мильто А. С.³,
Алексян Л. А.¹, Тюхменев Е. А.³, Щедрин А. Ю.¹, Розанов А. В.¹, Остапенко В. С.¹,
Шарашкина Н. В.¹, Ерусланова К. А.¹, Эсенбекова Э. Э.¹, Федин М. А.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава РФ, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ГЕРОНТОЛОГОВ И ГЕРИАТРОВ

Синдром старческой астении (ССА) – это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Наиболее часто ССА встречается у коморбидных пожилых пациентов. При сердечно-сосудистых заболеваниях ССА ассоциирован с худшим прогнозом: большей частотой развития обострений и высоким уровнем смертности как во время острых событий, так и при хроническом течении заболевания. Однако при создании диагностического и терапевтического плана ведения пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ССА часто не учитывается. В данной статье мы проанализируем имеющиеся научные данные о ССА, алгоритме его диагностики и рассмотрим шкалы, которые могут быть полезны для формирования индивидуального плана ведения пожилых пациентов с ССЗ.

Ключевые слова	Синдром старческой астении; комплексная гериатрическая оценка; острый инфаркт миокарда; аортальный стеноз; хроническая сердечная недостаточность
Для цитирования	Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runihina N.K., Frolova E.V., Milto A.S., Aleksanyan L.A., Tyukhmenev E.V. et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(5):71–78. [Russian: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Мильто А.С., Алексян Л.А. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):71–78]
Автор для переписки	Ерусланова Ксения Алексеевна. E-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru

Введение

Из-за неуклонно растущего числа людей старшей возрастной группы в развитых и развивающихся странах и благодаря достижениям современной медицины в лечении и профилактике тяжелых форм заболеваний сердца, наибольшее количество госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), приходится на лиц старше 65 лет. В большинстве случаев причиной смерти после 75 лет являются именно ССЗ [1]. Однако многие клинические исследования не оценивали влияние синдрома старческой астении (ССА) на исходы ССЗ даже тогда, когда возраст не был критерием исключения. Результат – недостаточность научных данных о лечении и уходе за пожилыми пациентами с ССА и ССЗ. Научные сообщества считают пожилых людей с ССЗ приоритетной популяцией для исследований с целью определе-

ния способов прогнозирования неблагоприятных исходов и выбора оптимальной тактики ведения в различных клинических случаях [2].

Что такое синдром старческой астении и почему важно его диагностировать?

Синдром старческой астении – это возраст-ассоциированный синдром, характеризующийся снижением биологического резерва. Его развитие связано со снижением функции различных физиологических систем организма, что делает пожилого человека уязвимым перед любым стрессовым воздействием. Степень выраженности ССА отражает биологический возраст [3]. В различных странах Европы распространенность ССА среди людей в возрасте 65 лет и старше без инвалидности, проживающих самостоятельно, составляет от 4 до 14% [4]. Старческая асте-

ния чаще встречается у пациентов с ССЗ, и эти два состояния взаимоотягощают друг друга: у пожилых пациентов с ССА выше риск сердечно-сосудистых событий, а у тех, кто имеет явные или субклинические ССЗ, выше риск ухудшения функционального статуса [5]. Клинические исходы ССЗ у пациентов с ССА ассоциированы с большим риском заболеваемости и смертности как в острых, так и в хронических ситуациях [6]. В Канадском исследовании the Canadian study of health and aging скорректированный 5-летний риск смерти составил 4,8 (95% доверительный интервал (ДИ): 3,7–6,2) среди относительно крепких пожилых пациентов, в то время как у лиц со старческой астенией – 7,3 (95% ДИ: 4,7–11,4) [7]. У пациентов с ССЗ в исследовании Cardiovascular Health Study (CHS) были продемонстрированы аналогичные связи между пре-астенией и ССА с падениями, функциональными нарушениями, госпитализацией и смертностью в течение 3–7 лет [8]. Наконец, неоднократно было показано, что чем старше пациент, тем ССА становится более значимым предиктором утраты независимости от посторонней помощи, чем коморбидность [9]. Поэтому следует различать понятия ССА, коморбидность и инвалидность [8].

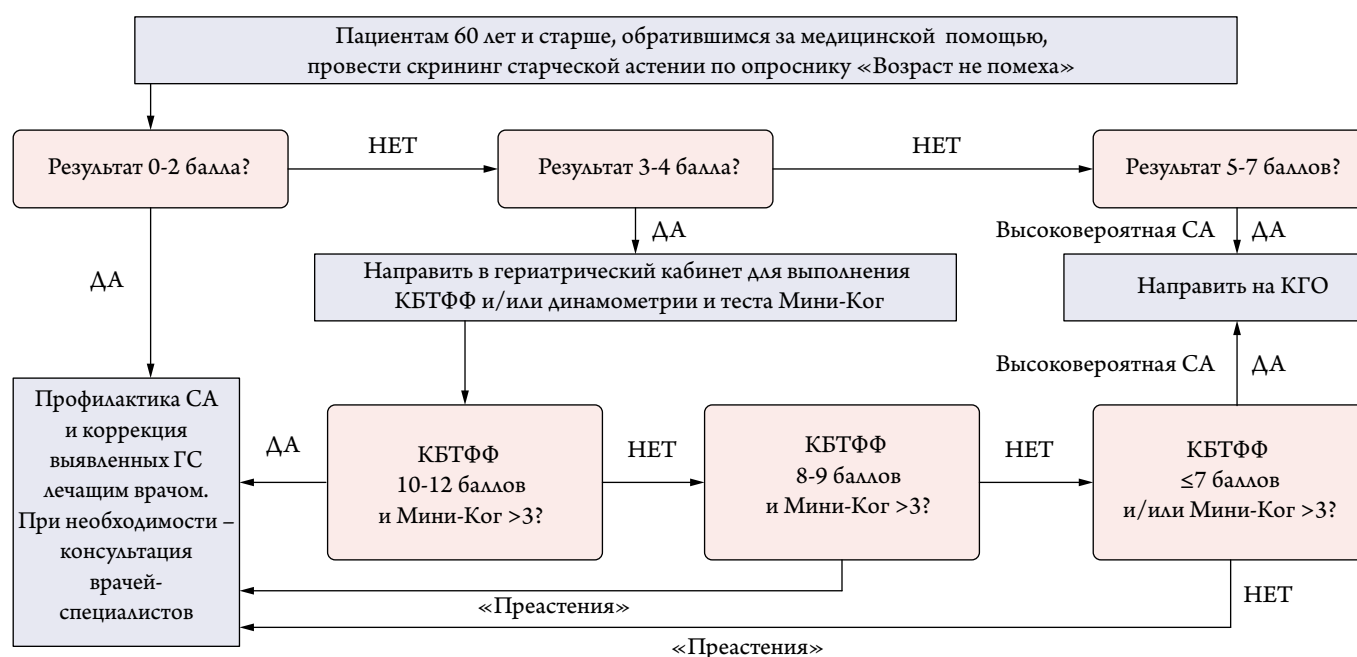
Коморбидность (мультиморбидность, полиморбидность) определяется как наличие сопутствующих заболеваний, что может повлиять на объем оказываемой помощи и течение болезни. Коморбидность не всегда подразумевает под собой ССА, хотя ССА чаще встречается у пациентов с высокой степенью коморбидности. ССА можно понимать как состояние, предшествующее зависимости от посторонней помощи (физическая СА) или

как набор дефицитов, которые повышают уязвимость пожилого человека к разного рода внешним и внутренним факторам (многомерная СА). Следовательно, ССА следует рассматривать, как один из основных факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, и поэтому его оценка может быть чрезвычайно полезна при принятии клинических решений и при разработке индивидуальных планов оказания медицинской помощи.

Как диагностируется синдром старческой астении?

Для диагностики ССА и выявления отдельных гериатрических синдромов в России разработан следующий алгоритм (рис. 1) [10, 11]. Для скрининга ССА разработан и валидирован опросник «Возраст не помеха» (табл. 1), включающий 7 вопросов, касающихся основных гериатрических синдромов. Заполнять опросник может как медицинская сестра или немедицинский персонал (например, волонтеры), так и сам пациент [10, 11]. В международной практике в качестве скрининга используются критерии Фрид (снижение массы тела, слабость, быстрая утомляемость, снижение скорости ходьбы и снижение толерантности к физической нагрузке) [9]. При результате 3–4 балла рекомендуется проведение краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) и теста Мини-Ког [10, 11]. КБТФФ включает 3 теста: проверку равновесия, оценку скорости ходьбы и тест с 5-кратным подъемом со стула. Максимальная сумма баллов за данный тест составляет 12 баллов. Результат ≤ 7 баллов является критерием диагностики ССА. Если пациент наби-

Рисунок 1. Алгоритм действий врача



КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования; СА – старческая астения, КГО – комплексная гериатрическая оценка.

Таблица 1. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении [10, 11]

№ п/п	Вопрос	Вариант ответа
1	Похудели ли вы на 5 и более кг за последние 6 месяцев?	Да/нет
2	Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/нет
3	Были ли у вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	Да/нет
4	Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	Да/нет
5	Есть ли у вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
6	Страдаете ли вы недержанием мочи?	Да/нет
7	Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице (ходьба до 100 метров или подъем на 1 лестничный пролет)?	Да/нет

Интерпретация результатов: при ответах на вопросы анкеты за каждый ответ «Да» начисляется 1 балл. В случае, если пациент набрал 5 и более баллов – старческая астения высоко вероятна и показана консультация гериатра с проведением комплексной гериатрической оценки и составлением индивидуального плана ведения пациента; 3-4 балла – умеренная вероятность старческой астении, целесообразно выполнение краткой батареи тестов физического функционирования и теста Мини-Ког в условиях гериатрического кабинета; 0-2 балла – наличие у пациента синдрома старческой астении маловероятно.

Таблица 2. Шкала «The Identification of Seniors at Risk» (ISAR). Шкала определения пожилых пациентов, находящихся в зоне риска [15]

ISAR	Да	Нет
1. До момента госпитализации по экстренным показаниям нуждались ли вы в дополнительной помощи дома на постоянной основе?	1	0
2. До момента госпитализации по экстренным показаниям нуждались ли вы в дополнительном уходе дома на постоянной основе?	1	0
3. Были ли вы госпитализированы по экстренным показаниям в последние 6 месяцев?	1	0
4. В целом, вы хорошо видите?	0	1
5. В целом, у вас есть серьезные проблемы с памятью?	1	0
6. Вы принимаете более 3 препаратов каждый день?	1	0

рает 5–7 баллов по скрининговому опроснику «Возраст не помеха», рекомендуется проведение комплексной гериатрической оценки (КГО) мультидисциплинарной гериатрической командой. КГО – надежный диагностический инструмент для выявления гериатрических синдромов, оценки влияния множественных заболеваний, имеющих у пожилого человека, на его функциональный статус, что позволяет оценить состояние пациента в целом. Систематическое использование КГО повышает вероятность того, что пожилой человек сможет продолжить свое независимое проживание дома с сохранением оптимального уровня жизни в течение длительного времени, в том числе после госпитализации. Основным ограничением является то, что это требует времени и специально обученного персонала. Результаты КГО входят в ряд шкал (MPI – многомерный прогностический индекс [12] и Edmonton Frail Scale [13, 14]), которые позволяют оценить прогноз пожилого человека точнее, чем использование прогностических шкал для отдельно взятых заболеваний.

КГО – многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического

и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности.

Основными задачами КГО являются:

- 1) определение основных проблем, ухудшающих функциональный статус и качество жизни пациента;
- 2) определение степени тяжести ССА;
- 3) разработка плана мероприятий, направленных на решение или устранение этих проблем.

КГО может проводиться амбулаторно в гериатрическом кабинете, в гериатрическом отделении, на дому у пациента. В проведении КГО участвует мультидисциплинарная команда, в состав которой входят врач-гериатр, медицинская сестра, прошедшая повышение квалификации по специальности гериатрия, специалист по социальной работе, инструктор-методист по лечебной физкультуре, другие специалисты (например, диетолог, логопед). Набор шкал и тестов, проводимых в рамках КГО, может меняться в зависимости от места его проведения (домашний визит, амбулаторный прием, лечение в стационаре) и состояния пациента. С целью получения необходимых данных анамнеза, более достоверной оценки проблем и функциональных возможностей пациента, а также обсуждения дальнейшего плана ведения пациента, проведение КГО предпочтительно в присутствии членов семьи или опекуна, человека, ухаживающего за пациентом. Важно уточнить ожидания и предпочтения самого пациента и членов его семьи. Длительность проведения КГО составляет 1,5–2 часа. КГО рекомендуется проводить пациентам в стабильном состоянии, не имеющим острых заболеваний.

В международной практике в отделениях неотложной помощи и специализированных хирургических стационарах для выявления ССА используется ряд шкал. Шкала ISAR включает 6 вопросов и используется для выявления ССА в экстренных ситуациях (табл. 2). Данная шкала

Таблица 3. Шкала «Green score» [22]

Показатель	Результат	Баллы
Уровень альбумина, г/дл	3,49 и менее	3
	3,5-3,69	2
	3,7-3,99	1
	4 и более	0
Уровень физической активности	Индекс Katz	0 – полностью независим. 3 – необходима помощь по всем 6 пунктам
Скорость ходьбы, м/с	0,57 и менее	3
	0,58-0,67	2
	0,68-0,89	1
	0,9 и более	0
Динамометрия, кг	Женщины: 7,2 и менее	3
	7,3 – 11,3	
	11,4 – 15,6	
	15,7 и более	
	Мужчины: 18,9 и менее	2
	19,0 – 25,6	
	25,7 – 30,5	
	30,6 и более	
		1
		0

может помочь в отборе пациентов, которым может быть полезно проведение гериатрической оценки [15]. Шкала Green score (табл. 3) разработана для выявления ССА у пациентов со стенозом аорты (АС), Essential Frailty Toolset (табл. 4) позволяет оценить прогноз у пациентов с тяжелым аортальным стенозом, перенесших транскатетерное эндопротезирование клапана аорты. Перечисленные шкалы не валидированы для выявления ССА, но могут быть полезны в конкретных клинических ситуациях.

Внедрение этих шкал для использования в повседневной клинической практике представляет трудности, поскольку их выполнение занимает много времени, что неприемлемо для отделений интенсивной терапии и реанимации [16].

Таблица 4. Шкала «Essential Frailty» [22]

Показатель	Результат	Баллы
Время, которое требуется, чтобы подняться со стула	Менее 15 секунд.	0 баллов
	Более 15 секунд.	0 баллов
	Не может выполнить упражнение	1 балл
Нарушение когнитивных функций	Мини-мэнтал (MMSE) тест более 24 баллов или Мини-Ког более 3 баллов.	0 баллов
	Мини-мэнтал тест менее 24 баллов или Мини-Ког менее 3 баллов	
		1 балл
Уровень гемоглобина, г/дл	Мужчина более 13; женщина более 12.	0 баллов
	Мужчина менее 13; женщина менее 12	1 балл
Уровень альбумина	Более 3,5 г/дл	0 баллов
	Менее 3,5 г/дл	1 балл

Таблица 5. Клиническая шкала старческой астении [10, 11]

Балл	Визуализация	Описание
1		Отличное состояние здоровья. Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации, нет ограничений физической активности. Независимы от посторонней помощи.
2		Хорошее состояние здоровья. Имеются хронические заболевания в неактивной фазе. Уровень физической активности несколько ниже, чем у пациентов из категории выше. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом). Независимы от посторонней помощи.
3		Удовлетворительное состояние здоровья. Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы. Независимы от посторонней помощи.
4		Преастения. Несмотря на независимость от посторонней помощи, физическая активность ограничена. Типичны медлительность, повышенная утомляемость. В основном независимы от посторонней помощи.
5		Легкая старческая астения. Значительно более медлительны, нуждаются в помощи при выполнении мероприятий из категории инструментальной функциональной активности (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы с самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому.
6		Умеренная старческая астения. Нуждаются в помощи почти во всех видах инструментальной функциональной активности и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием.
7		Тяжелая старческая астения. Полностью зависят от посторонней помощи – физически или когнитивно. В целом состояние относительно стабильное. Невысокий риск смерти в течение ближайших 6 месяцев.
8		Очень тяжелая старческая астения. Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни.
9		Терминальное состояние. Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев.

В острых ситуациях предпочтительны шкалы самооценки пациентом или шкалы, основанные на субъективной клинической оценке медицинского персонала (например, клиническая шкала старческой астении (табл. 5) [10, 11].

В идеале ССА должен быть оценен в амбулаторных условиях и его результаты должны быть доступны для персонала больниц в случаях, когда пациент поступает по экстренным показаниям. ССА у пациентов без инвалидизации может быть потенциально обратим или компенсирован в некоторой степени путем контроля заболевания, анализа списка лекарственных препаратов, подбора специализированного питания или индивидуального плана физических упражнений. У пожилого пациента с ССЗ а priori высок риск заболеваемости, смерти и развития осложнений. Выявление ССА у данной категории пациентов требует от медицинского персонала пристального мониторингирования и создания индивидуального плана ведения для улучшения прогноза.

В принятии диагностических и терапевтических решений должны участвовать специалисты различных дисциплин, должны учитываться приоритеты и предпочтения пациента. Выявление ССА всегда идентифицирует пациента, которому потребуется тщательное наблюдение и ранняя коррекция модифицируемых факторов для улучшения прогноза.

Диагностика ССА при различных сердечно-сосудистых заболеваниях

Хроническая сердечная недостаточность

Большинство (80%) пациентов с сердечной недостаточностью (СН) старше 65 лет, многие из них старше 80 лет [17, 18]. У пожилого пациента, помимо возраста, присутствуют и другие факторы, ухудшающие прогноз, такие как коморбидность, гериатрические синдромы [19], депрессия [20] и когнитивные нарушения [21], зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни.

ССА часто встречается у пациентов с ХСН [22]: в исследовании CHS распространенность ССА была в 7,5 раза выше, чем в общей популяции [23]. ССА связан с более высоким риском ухудшения функционального класса и удвоением риска повторных госпитализаций и внутрибольничной смертности [24].

В международной практике наиболее часто для выявления ССА у пациента с СН используется шкала FRAIL. В России ее аналогом является шкала «Возраст не помеха». Шкала FRAIL прогнозирует институционализацию и смертность в среднесрочной перспективе, даже у госпитализированных пациентов. Учитывая ее простоту и прогностическую ценность, рекомендуется использовать эту шкалу для выявления ССА у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Выявление ССА может помочь в принятии важных клини-

ческих решений благодаря лучшему пониманию «уязвимости» и уровня риска развития осложнений. Фенотип СА у более молодых пациентов с СН может быть частично следствием самого заболевания и может быть обратим с помощью современных методов лечения, таких как имплантация электро-кардиостимулятора, ресинхронизирующая терапия или трансплантация сердца [25]. Неясно, до какой степени такое улучшение возможно у «хрупких» пожилых пациентов, но эти данные подчеркивают важность оптимизации терапии ХСН, с одной стороны, и проведения комплексной оценки ССА у пожилых людей с ХСН, потому что некоторые гериатрические синдромы могут быть частично обратимы.

Острая сердечная недостаточность

Распространенность ССА среди пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) колеблется от 50 до 70% [26–28], а его наличие связано с краткосрочными и долгосрочными неблагоприятными исходами. Не существует рекомендаций по диагностике ССА у пожилых пациентов с ОСН, у которых ранее не проводилась гериатрическая оценка [29]. Выявление ССА может быть полезным для стратификации риска, принятия решений о госпитализации и разработки индивидуального плана ухода [30]. Проблема выявления ССА при ОСН возникает из-за трудности применения определенных шкал, особенно тех, которые включают тесты на физическую работоспособность, а также из-за нехватки времени и адекватных условий для его правильного проведения [30]. Принимая во внимание эти аспекты, представляется более удобным использовать шкалы, основанные на вопросах, на которые отвечает сам пациент, или основанные на представлении медицинского персонала о пациенте на этом этапе, с последующей объективной оценкой гериатрического статуса после стабилизации состояния пациента.

Имеются данные о независимой прогностической ценности различных компонентов фенотипа ССА у пациентов с СН, в частности, низкая физическая активность и медленная скорость ходьбы <0,6 м/с являются независимыми предикторами смерти и повторной госпитализации. Перед выпиской после стабилизации симптомов или уже после выписки из стационара ССА может быть скринирован с использованием опросника «Возраст не помеха», а при необходимости безопасно выполнены тесты физического функционирования. Использование клинической шкалы старческой астении, шкал, основанных на КГО (многомерный прогностический индекс), может быть полезно у пациентов с умеренной или тяжелой зависимостью от посторонней помощи в повседневной активности для определения плана по уходу, особенно на терминальной стадии СН [31, 32].

Острый коронарный синдром

Синдром старческой астении ассоциирован с увеличением числа осложнений, внутрибольничной смертности и частоты повторных госпитализаций среди пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС). Более того, пациенты с ССА не включались в большинство клинических исследований [31, 33]. Неизвестно, как наличие ССА должно повлиять на лечение пациента с ОКС. В настоящее время нет данных о том, можно ли как-то повлиять на ССА, как отягчающий фактор, и нужно ли корректировать терапию в связи с этим. Одним из относительно спорных вопросов является применение инвазивных методов лечения ОКС без подъема сегмента ST у пожилых пациентов с ССА. Хотя отмечено преимущество чрескожной реваскуляризации у хрупких пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [34], эти данные не проверялись в крупных рандомизированных исследованиях. Описана связь между ССА и возникновением геморрагических осложнений во время госпитализации с ОКС [35].

У пожилого пациента с ОКС иммобилизация, установка катетеров и зондов могут приводить к увеличению числа ложноположительных результатов при диагностике ССА. Поэтому при поступлении следует использовать простые шкалы, не требующие большого количества времени, которые не будут включать оценку физического статуса. Шкала «Возраст не помеха» и клиническая шкала старческой астении, вероятно, наиболее практичны для использования в этом случае.

У стабильных пациентов после 24–48 часов от момента развития ОКС можно выполнить более полную диагностику ССА, включающую параметры, которые требуют демонстрации физической активности пациента. Это должно помочь определить более точный прогноз, который может помочь в принятии решений о дальнейшей тактике лечения (реваскуляризация, реабилитация и т. д.). Имеется международный опыт использования ряда шкал. Так, результаты оценки по шкале SHARE-FI могут быть использованы для оценки риска ранних осложнений, краткосрочной и среднесрочной смертности [36].

Результаты оценки по шкале FRAIL, которая широко используется у пациентов с ОКС и у пациентов с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию, показывают адекватную способность прогнозировать краткосрочную и среднесрочную смертность [37]. Шкала Green score показывает лучшую прогностическую ценность, чем критерии Фрид у пациентов с ОКС [38]. Выполнение теста для оценки скорости ходьбы затруднено, поскольку он требует стабильного состояния и автономности пациента [39].

В целом более сложные шкалы оценки ССА имеют большую прогностическую способность, чем более про-

стые. После острого периода ОКС рекомендовано использование шкал, которые включают физические тесты. Однако неизвестно, в какое время лучше диагностировать ССА: при поступлении, до или после выписки, или оценка в разное время дает дополнительную информацию.

Аортальный стеноз (АС)

Хотя шкалы FRAIL и «Возраст не помеха» не были валидированы у пациентов с АС, многие практикующие гериатры считают, что они полезны для первоначальной оценки пациентов пожилого и старческого возраста. ССА, выявленный с помощью шкалы FRAIL, ассоциирован с высокой смертностью у пациентов с АС и высоким риском повторных госпитализаций после транскатетерного эндопротезирования клапана аорты [40]. Клиническая шкала старческой астении также может прогнозировать риск смертности после данного вида хирургического вмешательства [41]. Шкала Essential Frailty (табл. 4) включает в себя тестирование когнитивных функций, определение уровня гемоглобина и альбумина. Хотя эту шкалу сложно применять у пожилых пациентов, перенесших замену аортального клапана, она показала более высокую прогностическую способность, чем другие шкалы хрупкости [42]. Шкала Green (табл. 3) – более сложная шкала, поскольку она включает 2 физических теста, индекс Каца и альбумин крови. ССА, оцененный по шкале Green, тесно связан с годичной смертностью у пациентов с АС, перенесших транскатетерное эндопротезирование клапана аорты [43].

У пациентов с тяжелым АС наиболее широко изучено прогностическое значение скорости ходьбы и КБТФФ. Эти тесты относительно просты в использовании, могут быть выполнены менее чем за 5 минут, их результаты воспроизводимы. Результаты КБТФФ коррелируют с систолической дисфункцией, коронарными и цереброваскулярными заболеваниями [44]. Низкая скорость ходьбы ассоциирована с высоким риском смертности после транскатетерного эндопротезирования клапана аорты [45]. Коморбидность тесно связана с ССА и является показателем плохого прогноза у пожилых пациентов с тяжелым АС [46] и низкой вероятностью положительного результата от вмешательства на аортальном клапане [47, 48].

Заключение

Увеличение продолжительности жизни закономерно приводит к увеличению числа пациентов пожилого и старческого возраста с ССЗ, госпитализирующихся в кардиологические отделения. Для ведения таких пациентов недостаточно только следования клиническим рекомендациям по отдельным нозологиям. Оказание качественной медицинской помощи этим пациентам требует комплексного подхода, учитывающего индивидуальные

особенности, с использованием алгоритмов выявления наиболее уязвимых пациентов и формированием персонализированного плана обследования, лечения и дальнейшего наблюдения с привлечением смежных специалистов, медицинских сестер, социальных работников. Международное кардиологическое сообщество в рекомендациях и консенсусах 2021 стало выделять пожилых пациентов с синдромом старческой астении в особую группу, рекомендации по которым прописываются отдельно [49, 50]. Таким образом, использование скрининговых шкал для оценки старческой астении, взаимодействие с врачом-гериатром и понимание роли КГО для формиро-

вания индивидуального плана ведения – это то, что должно шире использоваться в кардиологической практике.

Финансирование

Статья написана в рамках государственного задания «Комплексный подход к диагностике и ведению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста» № 69.6.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2014;35(26):1726–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu197
2. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2419–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.004
3. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W et al. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(1):62–7. DOI: 10.1093/gerona/gls119
4. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(6):675–81. DOI: 10.1093/gerona/glp012
5. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M158–166. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m158
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9
7. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hébert R et al. Prevalence, Attributes, and Outcomes of Fitness and Frailty in Community-Dwelling Older Adults: Report from the Canadian Study of Health and Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004;59(12):1310–7. DOI: 10.1093/gerona/59.12.1310
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146–57. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146
9. Sourial N, Bergman H, Karunanathan S, Wolfson C, Payette H, Gutierrez-Robledo LM et al. Implementing Frailty Into Clinical Practice: A Cautionary Tale. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(12):1505–11. DOI: 10.1093/gerona/glt053
10. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 1:11–46. [Russian: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1:11–46]. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
11. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 2:115–30. [Russian: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 2:115–30]. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
12. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Casavilla L et al. Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for One-Year Mortality from Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized Older Patients. *Rejuvenation Research*. 2008;11(1):151–61. DOI: 10.1089/rej.2007.0569
13. Rolfson DB, Majumdar SR, Taher A, Tsuyuki RT. Development and validation of a new instrument for frailty. *Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique Et Experimentale*. 2000; 23:28–30. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/313073037_Development_and_validation_of_a_new_instrument_for_frailty]
14. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and Ageing*. 2006;35(5):526–9. DOI: 10.1093/ageing/af041
15. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of Older People at Increased Risk of Adverse Health Outcomes After an Emergency Visit: The ISAR Screening Tool. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(10):1229–37. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb05204.x
16. Walker D, Gale C, Lip G, Martin-Sanchez F, McIntyre H, Mueller C et al. Editor's Choice - Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: A position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(2):176–93. DOI: 10.1177/2048872618758931
17. Heckman GA, McKelvie RS, Rockwood K. Individualizing the care of older heart failure patients. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33(2):208–16. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000489
18. 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
19. Mitnitski A, Howlett SE, Rockwood K. Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016;72(7):877–84. DOI: 10.1093/gerona/glw089
20. Foebel AD, Hirdes JP, Heckman GA, Tyas SL, Tjam EY. A profile of older community-dwelling home care clients with heart failure in Ontario. *Chronic Diseases in Canada*. 2011;31(2):49–57. PMID: 21466754
21. Dodson JA, Truong T-TN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive Impairment in Older Adults with Heart Failure: Prevalence, Documentation, and Impact on Outcomes. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(2):120–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.029

22. Díez-Villanueva P, Ariza-Solé A, López J, García-Pardo H, Martín-Sánchez FJ, Martínez-Sellés M. Selección de lo mejor del año 2017 en insuficiencia cardíaca del paciente anciano. *Revista Española de Cardiología*. 2018;71(2):120–1. DOI: 10.1016/j.recesp.2017.10.002
23. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM et al. Risk Factors for Hospital Admission Among Older Persons with Newly Diagnosed Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(6):635–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.027
24. Uchmanowicz I, Łoboz-Rudnicka M, Szeląg P, Jankowska-Polańska B, Łoboz-Grudzień K. Frailty in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(3):266–73. DOI: 10.1007/s11897-014-0198-4
25. Jha SR, Hannu MK, Newton PJ, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A et al. Reversibility of Frailty After Bridge-to-Transplant Ventricular Assist Device Implantation or Heart Transplantation. *Transplantation Direct*. 2017;3(7):e167. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000690
26. Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F, Bartalucci F, Del Bianco L, Mangani I et al. Lower Extremity Performance Measures Predict Long-Term Prognosis in Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(5):390–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.01.004
27. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRail-HF, a Study to Evaluate the Clinical Complexity of Heart Failure in Nondependent Older Patients: Rationale, Methods and Baseline Characteristics. *Clinical Cardiology*. 2014;37(12):725–32. DOI: 10.1002/clc.22345
28. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):869–75. DOI: 10.1002/ehf.518
29. Sutton JL, Gould RL, Daley S, Coulson MC, Ward EV, Butler AM et al. Psychometric properties of multicomponent tools designed to assess frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*. 2016;16(1):55. DOI: 10.1186/s12877-016-0225-2
30. Martín-Sánchez FJ, Christ M, Miró Ò, Peacock WF, McMurray JJ, Bueno H et al. Practical approach on frail older patients attended for acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2016; 222:62–71. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.151
31. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M et al. Frailty Is Independently Associated with Short-Term Outcomes for Elderly Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2011;124(22):2397–404. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025452
32. Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, Hatem E, Parviz Y, Richardson J et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart*. 2015;2(1): e000294. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000294
33. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, Leandro G, Rengo G, D'Ambrosio P et al. Multidimensional Prognostic Index Based on a Comprehensive Geriatric Assessment Predicts Short-Term Mortality in Older Patients with Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):14–20. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.865022
34. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10023):1057–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6
35. Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Marco del Castillo Á, Rincón Díaz LM, Lozano Granero C et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2016; 222:590–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.268
36. Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Martín Asenjo R, Recio-Mayoral A, Salvador Ramos L et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(5):434–40. DOI: 10.1177/2048872616644909
37. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD et al. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TAr-getted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strategy to medical-ly manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(3):231–42. DOI: 10.1177/2048872615581502
38. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2014;168(5):784–791.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.022
39. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, Valero E, Ruescas-Nicolau MA, Ez-zatvar Y et al. Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(6):934–9. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.018
40. Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nakayama N, Kiyokuni M et al. Association Between Gait Speed as a Measure of Frailty and Risk of Cardiovascular Events After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(19):1964–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.020
41. Huded CP, Huded JM, Friedman JL, Benck LR, Lindquist LA, Holly TA et al. Frailty Status and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1966–71. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.044
42. Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, Trebacz J et al. Impact of frailty on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*. 2017; 185:52–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.12.005
43. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRailTY-AVR Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):689–700. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.024
44. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, Kirtane AJ, Kodali SK, Brown DL et al. Relation of Frailty to Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the PARTNER Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(2):264–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.061
45. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, Ishikawa A, Mizuno K, Tsuji T et al. Physical frailty in older people with severe aortic stenosis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2016;28(6):1081–7. DOI: 10.1007/s40520-015-0507-0
46. Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, Matsouaka R, Afilalo J, Peterson ED et al. Gait Speed Predicts 30-Day Mortality after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2016;133(14):1351–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020279
47. Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genís A, Formiga F, Díez-Villanueva P, Romaguera R et al. Management of Nonagenarian Patients with Severe Aortic Stenosis: The Role of Comorbidity. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(2):219–26. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.02.033
48. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gómez Doblas JJ, García de la Villa B et al. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2015; 189:61–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.017
49. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772–810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
50. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021; euab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/europace/euab065

Беленков Ю. Н.¹, Арутюнов Г. П.², Барбараш О. Л.³, Бондарева И. Б.⁴,
Виллеальде С. В.⁵, Галявич А. С.⁶, Гиляревский С. Р.⁷, Дупляков Д. В.^{8,9},
Козиолова Н. А.¹⁰, Лопатин Ю. М.¹¹, Мареев Ю. В.^{12,13}, Марцевич С. Ю.¹²,
Панченко Е. П.¹⁴, Фомин И. В.¹⁵, Явелов И. С.¹², Яхонтов Д. А.¹⁶

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

⁵ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

⁷ ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ГБУЗ «СОККА», Самара, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава РФ, Самара, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

¹² ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹³ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

¹⁴ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹⁵ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

¹⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

ЗНАЧЕНИЕ И ЦЕННОСТЬ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ «РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ» В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ОТ 18.12.2020

18 декабря 2020 года был проведен совет экспертов с участием членов Российского кардиологического общества, Евразийского общества терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Национального общества доказательной фармакотерапии, Общества специалистов по сердечной недостаточности. Мероприятие было посвящено обсуждению корректного использования данных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии.

Ключевые слова РКИ; исследования реальной клинической практики; псевдорандомизация; пероральные анти-коагулянты; propensity match score

Для цитирования Belenkov Yu.N., Arutyunov G.P., Barbarash O.L., Bondareva I.B., Villevalde S.V., Galyavich A.S. et al. Value of comparative studies of “real clinical practice” in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12/18/2020. Kardiologiya. 2021;61(5):79–81. [Russian: Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л., Бондарева И.Б., Виллеальде С.В., Галявич А.С. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79–81]

Автор для переписки Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

В современных условиях широкого доступа к информации первостепенное значение приобретает не количество, а качество данных. Поэтому все чаще в медицинской научной литературе акцент смещается на необходимость получения неискаженных качественных результатов исследований [1]. «Золотым стандартом» являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), которые могут считаться наиболее надежным и точным инструментом для изучения воздействия изучаемого метода лечения (например, лекарственного средства) на исходы при проспективном наблюдении за пациентами. При успешно выполненной рандомизации

и достаточном количестве участников выявленные различия в исходах будут обусловлены действием изучаемого способа лечения, а не разницей в характеристиках пациентов, включенных в разные группы, или другими вмешивающимися факторами. Тем не менее последние годы набирает популярность другой источник информации – обсервационные или наблюдательные исследования. Популярность данного подхода можно объяснить меньшей стоимостью выполнения таких исследований, по сравнению с РКИ, возможностью быстро получить результат, а также возможностью включить в анализ большое число пациентов без ограничений по их исходным

характеристикам (в том числе всех пациентов с изучаемым заболеванием в конкретном регионе).

Наблюдательные исследования имеют важное значение в медицине [2]. Так, исследования данного типа позволяют определить распространенность и особенности течения заболевания, оценить соответствие лечения в реальной практике клиническим рекомендациям, изучить распространенность в ранее изученной группе пациентов какого-либо биомаркера или фактора риска, определить факторы, ассоциированные с исходом, выявить редкие побочные эффекты, проанализировать исходы при длительном наблюдении за пациентами при сложившихся подходах к их лечению, а также выдвинуть новые гипотезы для последующего изучения в РКИ.

Однако широкая доступность данных для анализа (например, информация из существующих баз данных страховых заявок) может приводить к методологически неправильному расширению использования инструмента наблюдательных исследований, особенно ретроспективных, а соответственно, и к некорректным выводам. Это в особой степени относится к ретроспективному анализу баз данных, не предназначенных для сбора медицинской информации, необходимой для детального анализа (в частности, базы данных страховых компаний для выплат возмещения за выданные больному лекарственные средства).

В последнее время все чаще появляются публикации, в которых делаются выводы о сравнительной эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в частности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и/или методов интервенционного лечения, по данным наблюдательных исследований. Однако корректность подобного сравнения вызывает сомнения по ряду причин.

Во-первых, довольно много вопросов вызывают возможности специальных методов статистического анализа, целью которых является попытка формирования групп сравнения, сходных по основным первоначальным измеренным характеристикам, способным оказать влияние на результат. Необходимость этого связана с тем, что в нерандомизированных исследованиях группы, получавшие и не получавшие изучаемый метод лечения, обычно отличаются. Наиболее популярным в настоящее время является метод «Propensity Score», который моделирует соотношение между переменными (ковариатами) и попаданием в изучаемую группу. Propensity Score – это условная вероятность попадания субъекта в группу терапии при определенном наборе ковариат [3–5]. В рамках применения данного метода происходит сопоставление субъектов с похожими значениями Propensity Score из сравниваемых групп, что послужило причиной появления термина «псевдорандомизация». Однако, несмотря на кажущуюся эффективность в выравнивании групп сравнения и борьбе с возник-

новением систематической ошибки, обусловленной отбором (selection bias), у метода Propensity Score имеется ряд существенных ограничений:

- зависимость от выбора переменных (ковариат) – чем точнее выбраны «правильные» ковариаты, тем лучше результат Propensity Score. Однако стандартный подход отсутствует;
- возможность сопоставления только измеряемых ковариат. Следует учесть, что могут остаться различия по показателям, которые не фиксировались исследователями при заполнении базы данных («hidden bias»);
- исключение данных субъекта из анализа, если для него не находится пара. Таким образом, существует риск появления систематической ошибки (bias);
- при плохом «перекрытии» распределения ковариат возникает высокий риск систематической ошибки (bias);
- данных может оказаться недостаточно (по числу субъектов и/или числу представленных ковариат) для ответа на поставленный вопрос или имеющиеся данные характеризуются низким качеством (например, большая доля пропущенных значений, отсутствие необходимой информации, некорректно оцененные исходы и т. п.);

Таким образом, современные методы статистики не могут полностью нивелировать разницу в характеристиках пациентов в наблюдательных исследованиях и также в таких работах невозможно учесть различия по характеристикам, которые не регистрировались [6]. Соответственно данные подходы не позволяют в полной мере приблизить наблюдательные исследования к рандомизированным, а значит область применения их результатов ограничена.

Во-вторых, нельзя судить о наличии причинно-следственных связей только на основании выявления ассоциации между явлениями. Например, в Австралии отмечалось наличие прямой корреляции между количеством съеденного мороженого и нападением акул в летние дни [7]. Тем не менее при анализе медицинских данных, когда абсурдность предположений не столь очевидна, часто возникает «соблазн» представления данных, которые только коррелируют между собой, как данные, имеющие причинно-следственные связи.

В-третьих, обычно исследователям, использующим базы данных в рамках обсервационных исследований, не известно, что все же было истинной причиной назначения препаратов и/или проведения какой-либо процедуры, так как лечащий врач делал это в рамках своей практики и знаний, но не заранее прописанного протокола.

Еще одной проблемой наблюдательных исследований, о которой не часто говорят, становится большое количество статистических анализов и конечных точек. При этом в действительности число параметров, которые анализировались в конкретной работе, могло быть значимо больше,

чем опубликовано. Частично эту проблему решает предварительная регистрация протокола и статистического плана, однако делается это далеко не всегда и в основном характерно для исследований проспективного дизайна.

Однако основным ограничением в исследованиях «реальной клинической практики» является наличие вмешивающихся факторов, приводящих к систематической ошибке. В итоге остается открытым один из главных вопросов к анализу данных «реальной практики»: в какой степени полученные результаты могут быть обусловлены неизмеренными или остаточными вмешивающимися факторами?

Обсудив имеющиеся подходы к интерпретации данных научных исследований различного типа, эксперты пришли к следующему заключению:

1. Выводы исследований «реальной клинической практики» могут учитываться при принятии клинического решения, если:

- полученные данные исследований «реальной клинической практики» НЕ противоречат данным, полученным в РКИ. Стоит помнить, что даже при соблюдении этого условия ценность таких результатов не высока;
- приведены результаты исследования «реальной клинической практики», дополняющие данные по особым подгруппам пациентов, мало представленным в РКИ, когда эти данные не противоречат тенденциям, отмеченным в РКИ, а в случае наличия контрольной группы, препарат сравнения такой же, как был в РКИ. Например, если речь идет о профилактике инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий, то такими группами являются:

- i. Пациенты, находящиеся на диализе
- ii. Пациенты с ХБП 4-й и 5-й ст.
- iii. Пациенты старческого возраста, хрупкие пациенты
- iv. Пациенты с печеночной недостаточностью, тяжесть которой соответствует стадии В по классификации Чайлд–Пью
- v. Пациенты с онкологическими заболеваниями

- vi. Пациенты после кровотечений или инсульта
- vii. Пациенты с анемией
- viii. Пациенты с тромбоцитопенией

2. Выводы исследований «реальной клинической практики» могут быть полезны, если:

- в реальной клинической практике возникает много неожиданных нежелательных явлений и это является поводом для отзыва препарата с рынка, например отзыв Ксимелагатрана при выявлении гепатотоксичности после начала использования;
- количество нежелательных явлений накапливается, что становится поводом для дополнительного изучения в РКИ изменений режима дозирования;
- выявляются свойства препарата, которые могут помочь сформулировать гипотезу для последующих исследований.

3. Выводы исследований «реальной клинической практики» не следует учитывать:

- при принятии клинического решения в случае сравнения эффективности и безопасности различных методов лечения (лекарственных средств), не сравнивавшихся ранее в РКИ, а также если подобные группы пациентов были представлены в РКИ;
- когда исследования РКИ противоречат результатам РКИ (в этих случаях сначала следует доказать неслучайность этих находок, что требует дальнейшего изучения).

В частности, сравнительные исследования «реальной клинической практики» не могут дать ответ на вопрос «какой ПОАК эффективнее и безопаснее», и их не следует учитывать при принятии клинических решений.

Благодарности

Публикация заключения подготовлена при поддержке старшего медицинского советника АО «БАЙЕР» Елового-Вронского А. А.

Статья поступила 13.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shah RU. We Don't Need More Data, We Need the Right Data. Circulation. 2020;142(3):197–8. DOI: 10.1161/CIRCULATION.120.045968
2. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting?: Table 1. European Heart Journal Supplements. 2015;17(suppl D):D2–8. DOI: 10.1093/eurheartj/suv035
3. Filleron T, Kwiatowski F. Le score de propension, une alternative crédible à la randomisation ? Bulletin du Cancer. 2016;103(1):113–22. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.10.012
4. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. Biometrika. 1983;70(1):41. DOI: 10.2307/2335942
5. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. Journal of the American Statistical Association. 1984;79(387):516. DOI: 10.2307/2288398
6. Bosco JLF, Silliman RA, Thwin SS, Geiger AM, Buist DSM, Prout MN et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies. Journal of Clinical Epidemiology. 2010;63(1):64–74. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.03.001
7. Sigel E. Ice cream and shark attacks. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://bigthink.com/correlation-causation?rebellitem=2#rebellitem2?rebellitem=2>

Коломоец И. А.¹, Тодоров С. С.¹, Сидоров Р. В.¹, Бачурин С. С.¹, Березовский Д. П.²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

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

ПРОБЛЕМЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ РАННИХ И ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В статье рассматриваются современные представления об ишемической болезни сердца и интервенционных способах ее лечения, патоморфология ранних и поздних послеоперационных осложнений; обозначены судебно-медицинские аспекты оценки рестеноза стентированного сосуда.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца, стентирование, рестеноз, неоинтима, судебно-медицинская экспертиза

Для цитирования Kolomoets I.A., Todorov S.S., Sidorov R.V., Bachurin S.S., Berezovskii D.P. Forensic expert evaluation problems of early and late complications of interventional methods of treating coronary heart disease (systematic literature review). *Kardiologiya*. 2021;61(5):82–88. [Russian: Коломоец И.А., Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Бачурин С.С., Березовский Д.П. Проблемы судебно-медицинской экспертной оценки ранних и поздних осложнений интервенционных методов лечения ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2021;61(5):82–88]

Автор для переписки Бачурин Станислав Сергеевич. E-mail: bachurin_ss@rostgmu.ru

Краткие сведения об этиологии, патогенезе, эпидемиологии ишемической болезни сердца как одной из основных причин внезапной смерти населения

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) по-прежнему остаются важнейшей проблемой в отечественной медицине.

Заболевания ССС – группа болезней сердца и кровеносных сосудов, включающая: ишемическую болезнь сердца (ИБС), болезнь сосудов головного мозга, болезнь периферических артерий, ревмокардит, врожденный порок сердца, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболию легких [1]. Наиболее часто из перечисленных нозологий врачи сталкиваются именно с ИБС.

ИБС, согласно определению ВОЗ, представляет собой острую или хроническую дисфункцию, возникающую в результате абсолютного или относительного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью [2, 3].

В связи с тем, что заболевания ССС могут сопровождаться фатальными осложнениями, приводящими к внезапной сердечной смерти (ВСС), обозначенная патология (проблема) является актуальной и для судебно-медицинских экспертов. Принято считать, что основными причинами сердечно-сосудистых катастроф являются атеротромбоз и артериальная гипертензия. Общеизвестно, что ведущую роль в патогенезе ИБС играет атеросклероз коронарных артерий (КА) [4, 5], а само течение заболевания принято считать необратимым. В свою очередь атеротромбоз чаще проявляется в виде острого коронарного синдрома (ОКС).

По определению ВОЗ, к ВСС относятся случаи летального исхода в течение 1 ч от появления признаков

заболевания, ставшего его причиной, у лиц с известной или неизвестной патологией сердца [6, 7].

ИБС в структуре ВСС является основной причиной. На ее долю приходится почти 80% всех случаев ВСС. В молодом возрасте ВСС часто обусловлена наличием различных видов кардиомиопатий [8, 9]. Следует отметить, что по данным литературы, вероятность ВСС у лиц со структурной патологией сердца в течение года в 7,5 раза выше, чем у пациентов без этой патологии сердца [10, 11].

В 2007 г. в России было зарегистрировано 7 155 210 случаев ИБС. За январь-март 2015 г. смертность от заболеваний ССС в Российской Федерации выросла на 5,2% по сравнению с тем же периодом 2014 г. В настоящее время в Российской Федерации ИБС страдают 15–17% взрослого населения, после 30 лет заболевание выявляется у 70% мужчин и 84% женщин [1]. Смертность от ИБС в нашей стране превышает аналогичный показатель в США в 3 раза и, по данным всемирного регистра CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), российские больные с диагнозом ИБС моложе, характеризуются более высокой распространенностью факторов риска и коморбидностью. Смертность населения от ИБС стоит на первом месте. При этом доля мужчин с ИБС в структуре смерти составляет 56,6%, женщин – 40,4%. Те же авторы сообщают, что начало роста численности лиц, страдающих ИБС, приходится на период после Второй мировой войны, что, впрочем, вполне логично и объясняется снижением смертности в результате различных травм, ростом благосостояния населения. Хотя следует отметить, что для некоторых стран рост заболеваемости ИБС про-

слеживается до настоящего времени и не в полной мере зависит от степени экономической развитости страны [1]. По данным Р. Heidenreich и соавт. [12], распространенность ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3%.

Краткие сведения о хирургическом лечении ИБС

В основе хирургического лечения ИБС лежит идея восстановления адекватной перфузии сердечной мышцы с помощью эндоваскулярных методов. В историческом (хронологическом) аспекте принципы хирургического лечения ИБС были высказаны еще в 1916 г. румынским профессором Т. Ионеску, применившим для лечения стенокардии симпатэктомию. В 1953 г. В.В. Демихов предложил операцию прямой реваскуляризации миокарда посредством маммарокоронарного шунтирования (цит. по [13]). В 1962 г. D. Sabiston выполнил аортокоронарное шунтирование (АКШ) (цит. по [14]), а в 1964 г. В.И. Колосов провел операцию реваскуляризации миокарда путем маммарокоронарного шунтирования (цит. по [14]). В 1968 г. R. Favaloro была предложена техника АКШ, общепринятая в настоящее время [15].

Альтернативой АКШ является транскатетеральная коронарная ангиопластика: менее травматичное (малоинвазивное) оперативное вмешательство. Основоположником данного метода считается А. R. Gruentzig [16].

Серьезный прогресс в развитии эндоваскулярных методов наступил с появлением коронарных стентов. Годом начала стентирования считается 1986 г., когда хирургом U. Sigwart совместно с коллегами было успешно выполнено предложенное оперативное вмешательство [17]. При установке стента формируется прочный искусственный каркас стенки сосуда, не позволяющий ему спадаться, плотно прилегающий к стенке поврежденной интимы. Риск развития острых коронарных осложнений при стентировании КА составляет 0,5–0,8% [18].

Таким образом, развитие эндоваскулярной хирургии позволило снизить смертность от заболеваний ССС.

Однако следует отметить, что помимо преимуществ, оперативный метод лечения ИБС с использованием стента имеет и недостатки, заключающиеся в развитии пери-

процедурной коронарной окклюзии, высокой частоты рестеноза, что в совокупности закономерно приводит к развитию инфаркта миокарда [19–21].

Характеристика стентов для эндоваскулярного протезирования КА

В настоящее время известно более 300 разновидностей коронарных протезов, из которых активно используются более 40. Стенты отличаются по своей архитектуре, виду металлических сплавов, площади покрытия металлом поверхности сосуда, профилю, гибкости, рентгеноконтрастности, способу расправления и характеру лекарственного покрытия. Сравнительная характеристика коронарных стентов различных конструкций представлена в табл.1 [18].

По данным А.Г. Осиева и соавт. [22], в настоящее время широко используются «покрытые» стенты с антипролиферативным покрытием, которые выполнены из нержавеющей стали с тонким слоем полимера, содержащего сиролимус. Сиролимус (рапамицин) – макролид, выделенный из *Stephomyces hirsuticarpus*, который нарушает процесс формирования клеточного звена иммунитета.

Ранние и поздние осложнения при стентировании КА и их причины

Условно все осложнения при выполнении эндоваскулярного вмешательства с использованием стента в хронологическом порядке можно разделить на осложнения, возникающие в ходе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде. Осложнения в послеоперационном периоде в свою очередь можно подразделить на ранние и поздние.

По данным Д.Э. Майлян и соавт. [23], интраоперационные осложнения были выявлены у 200 (7,7%) пациентов из 2610 прооперированных в плановом порядке. Авторы отмечают, что среди осложнений ведущее место занимал синдром «no-reflow» – 41% случаев, на втором месте – диссекция КА – 35,5%, на третьем – нарушения ритма сердца – 23,5%.

Таблица 1. Сравнительная характеристика коронарных стентов разных конструкций [18]

Показатель	Матричный стент Palmaz-Schatz	Проволочный стент Gianturco Roubin II	Проволочный стент Crossflex
Визуализация	Плохая	Плохая	Хорошая
Гибкость	Плохая	Хорошая	Хорошая
Доступ в боковые ветви	Ограничен	Хороший	Хороший
Укорочение при имплантации	Значимое	Значимое	Небольшое
Эластическое сжатие	Небольшое	Выраженное	Небольшое
Адаптация к поверхности сосуда	Средняя	Хорошая	Хорошая
Пролапс бляшки между перегородками	Незначительный	Выраженный	Незначительный
Подострый тромбоз	Встречается редко	Встречается часто	Встречается редко
Радиальная прочность	Высокая	Небольшая	Высокая

Синдром «no-reflow» обусловлен отсутствием адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфарктсвязанной артерии и имеет мультифакторную этиологию, включающую повреждение сосудов микроциркуляторного русла или нарушение их регуляции. Зачастую синдром связан с микроэмболией сосудов микроциркуляторного русла, которая связана с развитием ОКС или техническими сложностями при выполнении оперативного вмешательства [24, 25]. Вопрос разграничения одного варианта микроэмболии сосудов микроциркуляторного русла от другого остается открытым.

Диссекция КА представляет собой истечение крови из полости сосуда через разрыв внутреннего слоя сосуда с последующим распространением крови между слоями стенки сосуда. По данным ряда исследователей, такое осложнение встречается меньше чем в 0,1% случаев от общего числа выполненных операций подобного типа. Основной причиной диссекции КА считается механическое повреждение атеросклеротической бляшки (АСБ) или интимы сосуда. В классификации, предложенной Национальным институтом болезней сердца, легких и крови (США), выделяют 6 типов (типы А–F) диссекции КА (тип А – представляет собой небольшую нечеткость в просвете КА при протекании по ней контрастного вещества, тип В – характеризуется формированием ангиографической картины двойного просвета внутри артерии, тип С – характеризуется задержкой контрастного вещества в стенке КА при нормальном качестве антероградного кровотока, тип D – диагностируется при наличии спирального дефекта заполнения сосуда контрастным веществом, для типа E свойственно формирование облакообразных дефектов заполнения и тип F представляет собой окклюзию с признаками расщепления сосуда и тромбом) [26, 27].

В.Н. Артемьев и В.Ш. Ишметов [26] отмечают, что пока отсутствует тактика дальнейшего оперативного вмешательства при наличии диссекции КА. Как следствие, затруднительна и судебно-медицинская оценка смерти пациента, обусловленная диссекцией КА.

Одним из редких осложнений оперативного вмешательства является образование гематомы межжелудочковой перегородки. Количество публикаций по данному осложнению незначительное. R. Khameneh-Bagheri и соавт. [28] приводят случай выполнения 45-летнему мужчине стентирования ветви (левой передней нисходящей) КА. Скопление крови в межжелудочковой перегородке могло спровоцировать нарушение ритма сердца либо разрыв самой перегородки. Тем не менее консервативное лечение пациента привело к положительному результату. По этой причине авторы предлагают консервативную тактику лечения в случаях, если ритм сердца не нарушен.

Описаны случаи перфорации коронарного сосуда с дислокацией стента и развитием гемотампонады с благоприятным исходом [28].

К наиболее ранним послеоперационным осложнениям следует отнести констриктивное эластическое ремоделирование, возникающее в течение 2 ч после оперативного вмешательства. Считается, что лучшим способом профилактики констриктивного эластического ремоделирования является применение интракоронарных стентов [18].

Зачастую осложнения (как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах) после стентирования КА реализуются в форме рестеноза. Факторы риска рестеноза подразделяют на клинико-анамнестические, сосудистые и обусловленные техникой выполненного оперативного вмешательства [23].

Одной из причин рестеноза служит тромбоз сосуда с установленным стентом. В зависимости от времени возникновения тромбозы установленного коронарного стента подразделяют на ранние (до 30 дней); поздние (более 30 дней); очень поздние (более 12 мес).

Ранние тромбозы стента подразделяются на острые (до 24 ч) и подострые (от 1 до 30 дней) [29, 30].

Так, по данным Д. Э. Майлян и соавт. [23], на 7-й день после имплантации стента гистологически определяется пристеночный тромб, до 14-го дня регистрируются адгезия и инфильтрация стенки лейкоцитами. Надо полагать, что данной описанной гистологической картины недостаточно для однозначного конкретного суждения о давности формирования тромба в просвете стентированного сосуда.

Механизм раннего рестеноза вследствие тромбообразования сложен. Его развитие связывают с дисфункцией эндотелия, обусловленной экспрессией молекул адгезии, и снижением концентрации эндотелиальной NO-синтазы [31].

Неспецифическая воспалительная реакция также ассоциируется с частым рестенозом стента из-за развития тромбоза. M. Baktashian и соавт. [32] сообщают о наличии прямой корреляции между концентрацией С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови и частотой рестеноза из-за развития тромбоза стента. Такие выводы были основаны на клиническом наблюдении случай–контроль за 104 пациентами с рестенозом, контрольную группу составили 202 пациента без рестеноза. Один из механизмов рестеноза, обусловленного тромбообразованием, – стимуляция СРБ макрофагов, выделяющих тканевые факторы, которые индуцируют миграцию клеток и адгезию к эндотелиоцитам [23].

В этот же временной промежуток причиной развития тромбоза является разрыв АСБ [33, 34].

В то же время рестеноз может быть обусловлен ангиогенезом интимы. М. Zhang и соавт. [35] в исследовании, включавшем 65 смертельных случаев, сообщили, что примерно в половине из них (33 умерших) в сроки более 3 мес от момента оперативного вмешательства в области локализации стента при гистологическом исследовании были выявлены вновь образованные сосуды. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование препаратов (определяли CD68, PECAM-1, или CD31) установило сужение просвета стентированного сосуда более чем на 75%. Тем не менее авторы публикации делают оговорку о необходимости дополнительного исследования.

К поздним послеоперационным осложнениям, возникающим спустя 6 мес после оперативного вмешательства, следует отнести рестеноз, который обусловлен фибромышечной дисплазией. При этом имеются экспериментальные работы, свидетельствующие о более раннем развитии пролиферации миоцитов (уже на 28-е сутки у лабораторных животных – мышей). Как и в отношении адгезии эндотелиоцитов, высказывается мнение, что ведущая роль в пролиферации гладкомышечных волокон принадлежит СРБ, регулирующему экспрессию рецепторов к ангиотензину-1 на гладкомышечных клетках [23].

Можно полагать, что как бы технически правильно ни была выполнена эндоваскулярная операция, тем не менее, сохраняется вероятность повреждения патологически измененного сосуда, что и служит одним из предрасполагающих факторов дальнейшего развития в отсроченные периоды после оперативного вмешательства гиперплазии мышечного слоя сосуда. Логично, что для подавления пролиферации гладкомышечных клеток можно использовать препараты, замедляющие пролиферацию, – цитостатики. Поэтому разработчиками стентов было предложено покрывать стенку стента такими препаратами. По этой причине были предложены стенты с покрытием лекарственными препаратами (полимерами). Появились сообщения, что использование стентов с покрытием уменьшает частоту развития рестеноза [36].

Тем не менее существует вполне обоснованное мнение: несмотря на то что показания к имплантации стента расширены, а сама процедура оперативного вмешательства стала доступной [37, 38], нет таких стентов, которые бы полностью решали проблему рестеноза в зоне его размещения [39, 40].

Однако, как показали клинические исследования, пролиферативная реакция гладкомышечных и интимальных элементов стенки сосуда в ответ на травму или инородное тело является фактором, обуславливающим рестеноз в отдаленном периоде [41]. Ближе к 12 мес после хирургической операции возможен рестеноз, обусловленный

развитием АСБ в зоне выполненного оперативного вмешательства. Использование статинов способствует замедлению развития атеросклероза [18].

К 16 мес возможно развитие кальцификации вокруг расположенного стента. Тем не менее количество публикаций, посвященных вопросу кальцификации стентов, незначительное [42].

В литературе есть сообщение о множественных абсцессах миокарда спустя 20 мес после стентирования КА у женщины 53 лет. Клинически патология проявлялась в виде брадикардии. Результаты аутопсии, последующее бактериологическое исследование не выявили наличия патогенных микроорганизмов [43].

Таким образом, во временном промежутке патоморфоз рестеноза, по данным публикаций, выглядит следующим образом: через 1–6 мес формирование рестеноза за счет гипертрофии гладкомышечных волокон, через 12 мес с момента выполненного стентирования – развитие АСБ на месте выполненного оперативного вмешательства, через 16 мес – наличие кальцификации в этой же анатомической области.

Обобщая сведения из научной литературы, можно утверждать, что основными из возможных осложнений в послеоперационном периоде являются развитие инфаркта в бассейне стентированного сосуда в отсутствие его механических повреждений; пролиферативные реакции в месте имплантации протеза при неполном расправлении имплантата; перфорация сосуда; критическая ишемия миоцитов; острый некроз после инфаркта; гибель кардиомиоцитов (или апоптоз) в перинфарктной зоне; окклюзия сосуда, подострый тромбоз (14 дней после стентирования), повторная реваскуляризация.

Иные сведения о стентах.

Методы исследования КА со стентами

Постепенно накапливается эмпирический опыт у судебно-медицинских экспертов при исследовании трупов внезапно умерших граждан со стентированными сосудами сердца. Тем не менее в литературе пока отсутствуют систематизированные сведения о тактике, последовательности, алгоритме исследования сосудов сердца в таких случаях. Надо констатировать, что пока обнаружение стента в сосуде все же стоит отнести к случайной находке. Имеется публикация о гистологическом исследовании фрагментов сердца со стентированным сосудом от умерших граждан при секционном исследовании. Е. Mont и соавт. [44] было изучено 87 фрагментов КА со стентами 45 умерших пациентов. При этом 40 случаев с длительным сроком имплантации стента и 5 пациентов со стентами, имплантированными в срок до 30 дней до смерти. При этом в срок до 30 дней смерть пациента, обусловленная тромбозом стента и была выявлена лишь в одном

случае. Из выборки в 40 пациентов в 16 случаях была зафиксирована ВСС, обусловленная патологией КА. Тем не менее тромбоз в просвете ранее установленного стента отсутствовал. Однако в 26% случаев был установлен рестеноз стента. Исследователи пришли к выводу, что обнаружение стента КА при проведении аутопсии является редкостью.

Ряд авторов, исследовавших морфологию рестеноза, отмечают технические сложности при гистологическом исследовании стентированного сосуда, изъятых при аутопсии [45].

Помимо традиционного гистологического исследования стентированных КА, некоторые авторы предлагают инъекционный коррозионный метод исследования сосудов сердца с применением синтетической смолы. Получаемый трехмерный препарат может предоставить новые данные о фактическом морфологическом состоянии КА в случае ВСС после чрескожного коронарного вмешательства [46].

В дополнение к рассматриваемому методу предлагается способ магнитно-резонансного компьютерного исследования полученного коррозионного препарата сосудов сердца. Цель этого исследования заключалась в объединении посмертной компьютерно-томографической ангиографии с коррозионной заливкой для визуализации коронарных стенозов, коронарных стентов, рестеноза и окклюзии стента. Авторы считают, что данный метод является высокоинформативным для решения поставленных задач [47].

Исследование рестеноза стента в эксперименте

Для изучения проблемы рестеноза артериального сосуда учеными были предприняты попытки исследования данного явления в эксперименте. Согласно публикации S.M. J. Welten и соавт. [48], ингибирование микроРНК-495 (локализация гена – 14q32) уменьшает гиперплазию клеток эндотелия и концентрацию холестерина в плазме крови. В эксперименте на лабораторных животных, предрасположенных к гиперхолестеринемии (мыши с генотипом Apo E –/–), гиперплазию интимы провоцировали путем механического сдавления бедренных артерий. Для ингибирования микроРНК-495 использовали ген Silencing Oligonucleotides (GSOs). В эксперименте выявлены снижение количества макрофагов на 52% в зоне механического сдавления артериального сосуда, уменьшение гиперплазии интимы на 32%, уменьшение скорости образования АСБ на 52%.

В эксперименте на здоровых овцах C. Schulz и соавт. [49] установили, что развитие неоинтимы зависит от положения стента в просвете сосуда, его симметричного или асимметричного расположения. При асимметричном расположении стента была выявлена гиперплазия эн-

дотелия коронарного сосуда. Исследование было выполнено на 15 животных, которых выводили из эксперимента на 28-е сутки.

В то же время в долгосрочной перспективе в эксперименте на животных при сравнении непокрытых металлических стентов и стентов с покрытием есть мнение о низкой эффективности покрытых стентов в отношении рестеноза. Такого мнения придерживаются Т. Kubo и соавт. [50] в своей работе при обследовании 80 пациентов со стентами с лекарственным покрытием и 76 пациентов с непокрытыми стентами с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования с давностью установки стента более 10 мес. Результаты исследования показали высокую частоту рестенозов у пациентов со стентами с лекарственным покрытием по сравнению со стентами без покрытия.

Заключение

Таким образом, анализ современной литературы показал, что ишемическая болезнь сердца – распространенное заболевание, в лечении которого широко используются высокотехнологичные хирургические интервенционные методы. Одним из таких методов является стентирование коронарных артерий сердца. Несмотря на различные технологии производства стентов, остаются нерешенными проблемы ранних и поздних послеоперационных осложнений. Ранние осложнения стентирования коронарных артерий связаны с развитием синдрома «no-reflow», тромбоза, диссекцией сосудов, гематомой или абсцессом межжелудочковой перегородки сердца. Поздние осложнения, как правило, завершаются развитием в стентах окклюзирующего поражения артерий с развитием рестеноза, атеросклероза, кальциноза.

Следует отметить, что в настоящее время нет обоснованных критериев патогенеза рестенозов, которые могли бы быть полезны широкому кругу специалистов:

- клиницистам для предотвращения возможных осложнений;
- патоморфологам для раскрытия причин осложнений;
- производителям стентов для разработки новых моделей, позволяющих предотвратить рестенозы и тем самым избежать судебных издержек.

Для разработки данных критериев в случае изучения летальных исходов по материалам аутопсий важно получить комплексное представление о локализации стентов, механизмах рестеноза или тромбоза, структурных изменениях стенок артерий (фиброзно-мышечная дисплазия, атеросклероз, кальциноз, расслоение, внутрестенозная гематома) и миокарда (распространенность и давность некроза/апоптоза, степень выраженности воспалительной реакции, наличие соединительной ткани, ремоделирование – гипертрофия, атрофия, кардиосклероз).

В таком случае судебно-медицинская и патологоанатомическая экспертная оценка ранних и поздних осложнений интервенционных способов лечения больных ишемической болезнью сердца, базирующаяся на принципах доказательной медицины, позволит сформировать ком-

плексное суждение о танатогенезе, даст объективную и всестороннюю характеристику патологических процессов, возникающих в сердце и сосудах.

Статья поступила 20.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford J. Coronary heart disease. Modern reality according to the CLARIFY World Register. *Cardiology*. 2013; 53(8): 28-33. [Russian: Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013; 53(8): 28-33].
- Bokeria L.A., Gudkova R.G. *Cardiovascular Surgery - 2010. Diseases and congenital malformations of the circulatory system*. -M.: A.N. Bakoulev SCCS RAMS; 2011. - 192 p. [Russian: Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. - 192с]. ISBN 978-5-7982-0290-4
- Bokeriya L.A., Pirtskhalaishvili Z.K., Sigaev I.Yu., Danish N.A., Serguladze T.N. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of brachiocephalic arteries in patients with coronary heart disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(10):4-11. [Russian: Бокерия Л.А., Пирцхалаишвили З.К., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Сергуладзе Т.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению брахиоцефальных артерий у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник РАМН*. 2012;67(10):4-11]
- Raggi P. [Coronary artery calcium: pathogenesis and cardiovascular risk]. *Giornale Italiano di Cardiologia (Rome)*. 2019; 20(7): 401-408. doi: 10.1714/3190.31683. [Article in Italian]
- Moreyra E. Jr., Lorenzatti D., Moreyra C., Arias V., Tibaldi M.A., Lepori A.J., et al. [Comparison of risk scores to predict subclinical atherosclerosis]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(5):373-383. PMID: 31671387 [Article in Spanish]
- Priori S. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2001; 22(16):1374-1450. doi: 10.1053/euhj.2001.2824.
- Fishman G.L., Chugh S.S., Di Marco J.P., Albert C.M., Anderson M.E., Bonow R.O., et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a national heart, lung, and blood institute and heart rhythm society workshop. *Circulation*. 2010; 122(22): 2335-2348. doi: 10.1161/circulationaha.110.976092.
- ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):1088-1132. doi: 10.1161/circulationaha.106.178104.
- Panidis I., Joel M. Sudden death in hospitalized patients: Cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(5):798-805. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80225-3.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2012. Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;125(1): e2-e220. doi: 10.1161/cir.0b013e31823ac046
- Gillum R. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation*. 1989;79(4):756-765. doi: 10.1161/01.cir.79.4.756.
- Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., Butler J., Dracup K., Ezekowitz M.D., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the united states a policy statement from the American heartassociation. *Circulation*. 2011; 123:933-944. doi: 10.1161/cir.0b013e31820a55f5
- Glyantsev S.P. Phenomenon of Demikhov. In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947-1955): Development mammaro coronary anastomosis (1952-1953). *Organ transplantation in the light of the Michurin theory (1953)*. *Transplantation*. 2015;2:39-48. [Russian: Глянцев С.П. Феномен Демикова. В Институте хирургии имени Вишневского (1947—1955): Разработка маммарокоронарного анастомоза (1952—1953). Пересадка органов в свете мичуринского учения (1953). *Трансплантология*. 2015;2:39-48].
- Burakovskiy V.I., Bokeria L.A. *Cardiovascular surgery. Guide*. -M.: Medicine; 1989. - 752 p. [Russian: Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Руководство. - М.: Медицина; 1989. - 752с]. ISBN 5-225-0677-9
- Fioranelli M., Rocca M.G., Rovesti M. et al. René Favaloro: the heart surgeon. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167:25-26 doi.org/10.1007/s10354-017-0586-y.
- Gruentzig A.R. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis [letter to the editor]. *Lancet*. 1978; 1: 263.
- Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffe F., Kappenberg L., Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty, *N. Engl. J. Med*. 1987;316: 701-706. doi: 10.1056/NEJM19870319316120116.
- Seyidov V.G., Evsukov V.V., Lyubchuk I.V., Matveev O.N., Bobyrev S.E., Akimenko V.B. Long-term results of angioplasty and stenting of coronary arteries in patients with coronary heart disease. *Pacific Medical Journal*. 2006;1(23):5-10. [Russian: Сейидов В.Г., Евсук В.В., Любчук И.В., Матвеев О.Н., Бобырев С.Е., Акименко В.Б. Отдаленные результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006;1(23):5-10].
- Glazier J.J., Varricchio T.R., Ryan T.J., Ruocco N.A., Jacobs A.K., Faxon D.P. Factors predicting recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol*. 1989;63:902-5. doi: 10.1016/0002-9149(89)90136-7
- Waller B.F., Pinkerton C.A., Orr C.M., Slack J.D., Van Tassel J.W., Peters T. Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a necropsy study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17:58B-70B. doi: 10.1016/0735-1097(91)90940-b
- Berezovskii D.P., Gribennikov S.N., Dodohova M.A. Thrombosis In Forensic Medicine. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2011;1:79-82. [Russian: Березовский Д.П., Грибеников С.Н., Додохова М.А. Тромбозы в судебной медицине. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;1:79-82].
- Osiev A.G., Mironenko S.P., Elkina D.S., Koleda N.V., Krestyaninov O.V., Kretov E.I. et al. Comparative clinical-angiographic evaluation of long-term results of coronary stenting in patients with coronary artery disease using drug-sents a different cover. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2012;16(2):45-51. [Russian: Осиев А.Г., Мироненко С.П., Елкина Д.С., Коледа Н.В., Крестянинов О.В., Кретов Е.И. и др. Сравнительная клинко-ангиографическая оценка отдаленных результатов коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца при использовании стентов с различным лекарственным покрытием. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;16(2):45-51].
- Majlyan D.E., Afanashev Yu.I., Gagarina D.O., Majlyan E.A. The current state of the problem of in-stent restenosis. *Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2015;10(207):5-12. [Russian: Майлян Д.Э., Афанасьев Ю.И., Гагарина Д.О., Майлян Э.А. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015;10(207):5-12].

24. Iskhakov M.M., Tagirova D.R., Gazizov N.V., Nugaybekova L.A., Sayfutdinov R.G. «No-reflow» phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazan medical journal*. 2015;96(3):391–6. [Russian: Исхаков М.М., Тагирова Д.Р., Газизов Н.В., Нугайбекова Л.А., Сайфутдинов Р.Г. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(3):391–6]. DOI: 10.17750/KMJ2015-391
25. Shiryayeva Yu.N., Kuzmin D.A., Seleznev S.V., Antonenko A.O. No-reflow syndrome, or what may be dangerous percutaneous coronary intervention. Collection of clinical cases. Materials of the scientific-practical conference. 2017;244–7. [Russian: Ширяева Ю.Н., Кузьмин Д.А., Селезнев С.В., Антоненко А.О. Синдром no-reflow, или чем может быть опасно чрескожное коронарное вмешательство. Сборник клинических случаев. Материалы научно-практической конференции. 2017;244–7].
26. Artemyev V.V., Ishmetov V.Sh. Iatrogenic dissection of the left coronary artery. Clinical case. *Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(2):67–72. [Russian: Артемьев В.Н., Ишметов В.Ш. Ятрогенная диссекция левой коронарной артерии. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2017;7(2):67–72]. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-67-72
27. Laskey W.K., Williams D.O., Vlachos H.A., Cohen H., Holmes D.R., King III S.B., et al. Changes in the practice of percutaneous coronary intervention: a comparison of enrollment waves in the national heart, lung, and blood institute (NHLBI) dynamic registry. *Am J Cardiol*. 2001;87(8):964–9. doi: 10.1016/S0002-9149(01)01430-8.
28. Khameneh-Bagheri R., Jafarzadeh-Esfehani R., Ahmadi M. Septal hematoma due to stent implementation in the septal course of the left anterior descending artery. *ARYA Atheroscler*. 2017;13(5):253–256.
29. Vlasov V.Yu. Perforation of a branch of a blunt margin with the development of hemotamponade and subsequent dislocation of the stent from a balloon catheter in the envelope of the branch. 2016;92–6. [Russian: Власов В.Ю. Перфорация ветви тупого края с развитием гемотампонады и последующей дислокацией стента с баллонного катетера в огибающей ветви. Сборник клинических случаев коронарных осложнений. Материалы научно-практической конференции. 2016;92–6]
30. Claessen B.E., Henriques J.P., Jaffer F.A., Mehran R., Piek J.J., Dangas G.D. Stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7:1081–92. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.016
31. Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Siberian Medical Review*. 2010;4(64):7–11. [Russian: Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;4(64):7–11]
32. Baktashian M., Soflaei S., Kosari N., Salehi M., Khosravi A., Ahmadinejad M., et al. Association of high level of Hs-CRP with in-stent restenosis: A case-control study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018; 20(7): 583–587 doi:10.1016/j.carrev.2018.08.015.
33. Goloschapov-Aksenov R.S., Ternoviy M.V., Lebedev A.V., Levchenko A.E., Merkulov E.V., Mirzonov V.A. The use of a filter conductor for the prevention of the no-reflow phenomenon in endovascular revascularization of the coronary arteries in a patient with acute myocardial infarction. *Diagnostic and interventional radiology*. 2012;6(3):73–80. [Russian: Голощапов-Аксенов Р.С., Терновых М.В., Лебедев А.В., Левченко А.Е., Меркулов Е.В., Мирзонов В.А. Применение фильтра-проводника для профилактики феномена «no-reflow» при эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий у больного острым инфарктом миокарда. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012;6(3):73–80]
34. Carrick D., Oldroyd K.G., McEntegart M., Haig C., Petrie M.C., Eteiba H., et al. A Randomized Trial of Deferred Stenting versus Immediate Stenting to Prevent No-or Slow Reflow in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (DEFERSTEMI) *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2088–2098. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.530
35. Zhang M., Cresswell N., Tavora F., Mont E., Zhao Z., Burke A. In-stent restenosis is associated with neointimal angiogenesis and macrophage infiltrates. *Pathol Res Pract*. 2014; 210(12):1026–30. doi: 10.1016/j.prp.2014.04.004.
36. Stettler C., Wandel S., Allemann S., Kastrati A., Morice M.C., Schömig A., et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370:937–48. doi:10.1016/S0140-6736(07)61444-5
37. Al Suwaidi J., Berger P.B., Holmes D.R. Jr. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284:1828–36. doi: 10.1001/jama.284.14.1828
38. Ruygrok P.N., Ormiston J.A., O’Shaughnessy B. Coronary angioplasty in New Zealand 1995–1998: a report from the National Coronary Angioplasty Registry. *N Z Med J*. 2000; 113:381–4.
39. Kuznetsov K.A., Kharkova M.V., Karpenko A.A., Laktionov P.P. Vascular stents: Approaches used to increase their clinical efficacy. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(2):69–79. [Russian: Кузнецов К.А., Харьковская М.В., Карпенко А.А., Лактионов П.П. Стенты сосудов: подходы, используемые для повышения их клинической эффективности. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2):69–79].
40. Speck U., Scheller B., Hamm B. Drug-coated balloons for restenosis prophylaxis. *RoFo*. 2014; 186(4):348–358. doi: 10.1055/s-0033-1350523.
41. Pigolkin Yu.I., Nikityuk D.B., Asanov A.Yu., Berezovskii D.P., Bachurin S.S., Sas’ko S.S. Model of Moderate Hyperhomocysteinemia Associated with Mechanical Injury: Dynamics of Morphometric Parameters of Microcirculatory Vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(4):525–8. [Russian: Пиголкин Ю.И., Никитюк Д.Б., Асанов А.Ю., Березовский Д.П., Бачурин С.С., Саско С.С. Модель умеренной гипергомоцистемии в условиях механической травмы: динамика морфометрических показателей сосудов микроциркуляторного русла. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(4):525–8]
42. Kawano H., Inoue K., Matsumoto Y., Sato O., Arakawa S., Nakatomi D., et al. Calcification around the Struts of a Sirolimus-eluting Stent Approximately 16 Months after Implantation in an Autopsy Case. *Intern Med*. 2016; 55(4):353–8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.4799.2016.
43. Elbadawi A., Saad M., Elgendy I.Y., Zafar A., Chow M.Y. Multiple myocardial abscesses secondary to late stent infection. *Cardiovasc Pathol*. 2017; 28:1–2. doi:10.1016/j.carpath.2017.01.007.
44. Mont E., Cresswell N., Burke A. Pathologic findings of coronary stents: a comparison of sudden coronary death versus non-cardiac death. *J Forensic Sci*. 2013; 58(6):1542–8. doi: 10.1111/1556-4029.12285.
45. Mollicelli N., Morici N., Ambrogi F., Latib A., Boracchi P., Godino C., et al. Prolonged double antiplatelet therapy in a cohort of “de novo” diabetic patients treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2010; 105:1395–401. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.062
46. Törö K., Kiss M., Szarvas V., Nemeskéri A., Kristóf L., Magyar L. et al. Postmortem introduction of corrosion cast method after coronary stent implantation. *Forensic Sci Int*. 2007;171(2–3):208–11. doi: 10.1016/j.forsciint.2007.02.017
47. Törö K., Matlakovics B., Dudás I., Karlinger K., Kiss M., Molnár A., et al. The utility of the combination of the corrosion cast method and postmortem MSCT scans. *Leg Med (Tokyo)*. 2014. (5):283–9. doi: 10.1016/j.legalmed.2014.06.004.
48. Welten S.M.J., de Jong R.C.M., Wezel A., de Vries M.R., Boonstra M.C., Parma L., et al. Inhibition of 14q32 microRNA miR-495 reduces lesion formation, intimal hyperplasia and plasma cholesterol levels in experimental restenosis. *Atherosclerosis*. 2017;261:26–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.011.
49. Schulz C., Herrmann R.A., Beilharz C., Pasquantonio J., Alt E. Coronary stent symmetry and vascular injury determine experimental restenosis. *Heart*. 2000;83(4):462–7. doi: 10.1136/heart.83.4.462
50. Kubo T., Maehara A., Mintz G.S., Garcia-Garcia H.M., Serruys P.W., Suzuki T., et al. Analysis of the long-term effects of drug eluting stents on coronary arterial wall morphology as assessed by virtual histology intravascular ultrasound. *Am Heart J*. 2010; 159(2):271–7. doi:10.1016/j.ahj.2009.11.008.

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), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; 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), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 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 мг 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, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К, НМГ – низкомолекулярный гепарин, СОР – снижение относительного риска, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия 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 ПОАК (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 IQVIA MIDAS[®]. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10[®].
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



Регистрация
PP-ELI-RUS-1212 04.03.2021



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