

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

6'2021

Том 61

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ
ТЕРАПИИ В УЛУЧШЕНИИ ПРОГНОЗА
ПРИ ХСН: ФОКУС НА АРНИ И НГЛТ

ПОСТКОВИДНЫЙ МИОЭНДОКАРДИТ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, РОЛЬ
ПЕРСИСТЕНЦИИ КОРОНАВИРУСА
И АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ИНФЕКЦИИ
COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛГ

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭХОГЕННОСТЬЮ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК,
У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 40-64 ЛЕТ
С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

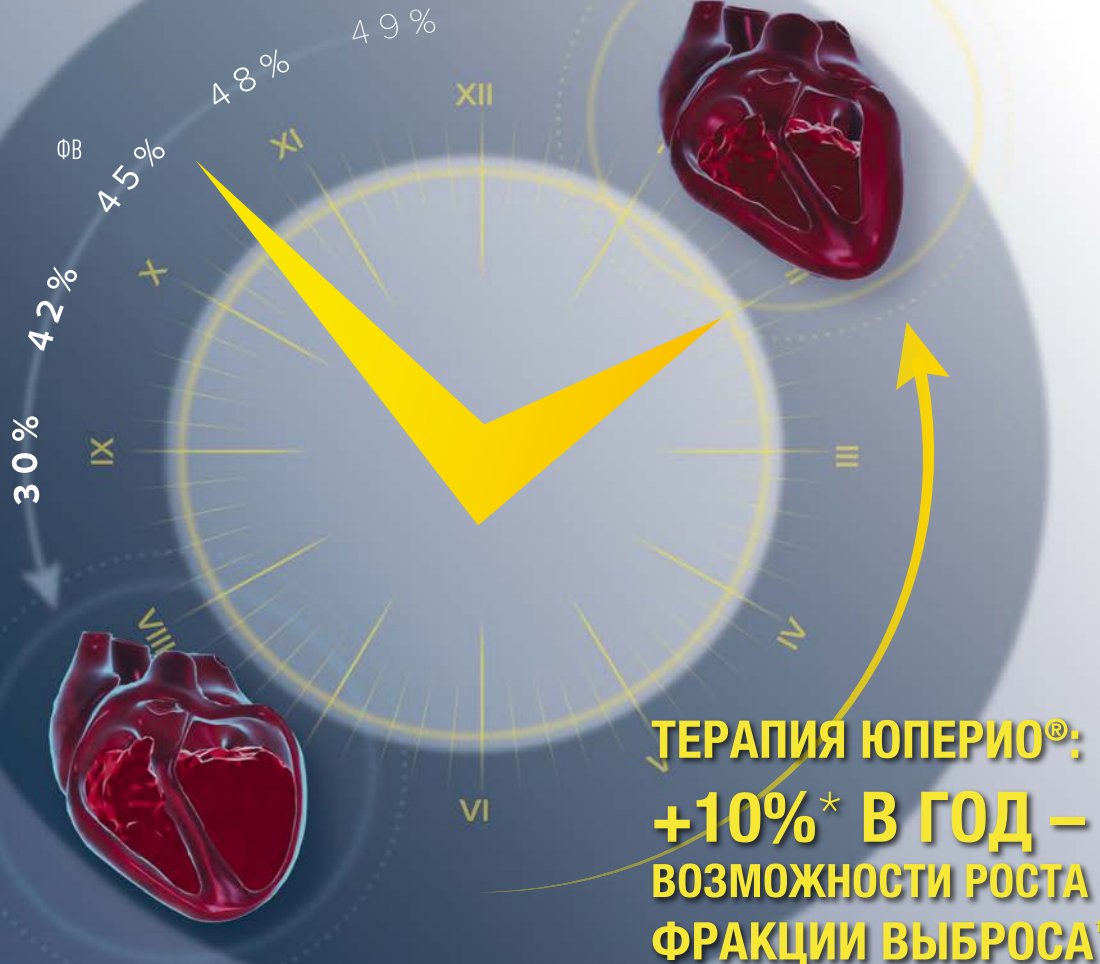
РЕГИСТР ОСТРОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА. РЕГИОН-ИМ

РЕЕСТР ПАЦИЕНТОВ С ОКС И ФП,
ПРИНИМАЮЩИХ РИВАРОКСАБАН

ГИПОКСИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ РЕГУЛЯТОР
АКТИВНОСТИ ЭПИКАРДИАЛЬНЫХ КЛЕТОК
МЕЗОТЕЛИЯ ПОСЛЕ ИМ

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ВЫГОРАНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО
СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО
ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛАГ



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

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЮНИПЕРМ® Вальсартан+сакубитрил, 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.

[illegible]

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

1. Pandey A. et al. Canadian Journal of Cardiology. doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.315; Цифровое исследование у пациентов с СНФв; продолжительность 1 год; n = 60. 2. Januzzi J. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821. PROVE-IT: многоцентровое проспективное однокрупное открытое исследование у пациентов с СНФв; продолжительность наблюдения 52 недели; n = 794. 3. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ <http://cst.rgmin.ru/pdf/6239/resol.pdf> 134. 4. McMurray J.J.V. et al. NEJM. 2014;371:992-1004. PARADIGM-HF: международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНФв; медиана наблюдения 27 месяцев; n = 8467

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Реклама ООО «Нолантис Фарма». 2020. 125315. Москва, Ленинградский пр., д. 70. Тел.: 8 (495) 967 12 70, факс: 8 (495) 969 21 60.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

6'2021

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 18.06.2021. 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

Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторах и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера <i>Мареев Ю. В., Мареев В. Ю.</i>	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов <i>Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Александрова С.А., Фомин В.В.</i>	11
--	----

Клинические наблюдения инфекции COVID-19 у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией <i>Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М.</i>	28
---	----

Факторы, связанные с экзогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40-64 лет с каротидным атеросклерозом <i>Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И.</i>	35
--	----

Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда <i>Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К., Певзнер Д.В., Рейтблат О.М., Константинов С.А., Клеткина А.С., Ширикова Г.А., Недбайкин А.М., Борисова Т.В., Макаров С.А., Чеснокова Л.Ю., Быков А.Н., Шилко Ю.В., Николаев Д.С., Истомина Т.А., Еремич С.А., Ромахи И.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М., Веселова Н.А., Урванцева И.А., Залотоцкая Ю.И., Костина Г.В., Потапова А.Н., Дубровина Я.А., Щедрова Ю.А., Содномова Л.Б., Донирова О.С., Хлудеева Е.А., Хегя Д.В., Иванов К.И., Степанова Н.В., Филиппов Е.В., Мосейчук К.А., Девятова Л.С., Колчева Ю.Г., Рачкова С.А., Назарова О.А., Меньшикова И.Г., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Азарин О.Г., Свиридова А.В., Зязина В.О., Илямакова Н.А., Куклина Ю.А., Пронин А.А., Вайнштейн И.В., Устюгов С.А., Анохина А.Р., Гиндлер А.И., Щепинова Л.В., Григорьева Т.В.,</i>	
---	--

Мельник И. И., Сотникова М. И., Калашикова М. В., Храмцова Н. А., Медведева Н. А., Вахракова М. В., Белоусов О. В., Доронкина О. А., Репринцева Н. В., Комаров А. В., Лебедев С. В., Бельская Е. В.	41
---	----

Реестр пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан. Результаты наблюдения Батурина О. А., Андреев Д. А., Сычев Д. А., Меситская Д. Ф., Андранович С. В., Бабакова Н. А., Суворов А. Ю.	52
---	----

Гипоксия как возможный регулятор активности эпикардальных клеток мезотелия после инфаркта миокарда Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Василец Ю. Д., Белоглазова И. Б., Кульбицкий Б. Н., Парфенова Е. В.	59
--	----

Особенности профессионального выгорания, психологического статуса и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения Погосова Н. В., Исакова С. С., Соколова О. Ю., Аушева А. К., Жетишиева Р. А., Арутюнов А. А.	69
--	----

ОБЗОРЫ

Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов Канорский С. Г.	79
--	----

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом Сусеков А. В.	88
---	----

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике легочной артериальной гипертензии Шария А. М., Мартынюк Т. В., Терновой С. К., Шария М. А.	97
--	----

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при употреблении стимуляторов физической работоспособности Балыкова Л. А., Макаров Л. М., Ивянский С. А., Варлашина К. А.	105
---	-----

Мареев Ю. В.^{1,2}, Мареев В. Ю.^{3,4}

¹ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

² «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

³ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

⁴ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера

	Основные принципы лечения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (СНнФВ) включают в качестве основного направления «тройную нейрогормональную блокаду». Но в последние шесть лет в арсенале лечения появились два новых класса препаратов для лечения СНнФВ, положительно влияющих на прогноз – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2).
Цель	Определение суммарного эффекта одновременного применения АРНИ и ИНГТ-2 в сравнении с тройной нейрогормональной блокадой как у стабильных, так и декомпенсированных пациентов с ХСН применительно к российским данным.
Материал и методы	За основу анализа мы взяли риск смерти на 100 человеко-лет у пациентов с СНнФВ, наблюдаемых в институте кардиологии им. А. Л. Мясникова (в настоящее время: Научно-исследовательский Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) с 2006 по 2007 гг., для стабильных пациентов и данные исследования ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН для декомпенсированных пациентов (12,2% и 36,8%).
Результаты	При последовательном переводе пациентов со стабильным течением СНнФВ с блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на АРНИ (–16%) и последующем добавлении ИНГТ-2 (–13%) показатель риска смерти на 100 человеко-лет снижается с 12,2% до 8,9% (общее снижение риска – 27%; для спасения одного пациента комбинацию АРНИ и ИНГТ-2 типа нужно назначить 30 пациентам). Расчетный риск смерти в случае замены блокаторов РААС на АРНИ (–16%) и добавления ИНГТ-2 (–13%) у пациентов с декомпенсацией ХСН, при выписке больных из стационара, составил 26,9 смертей на 100 человеко-лет, а число пациентов с СНнФВ, которых надо пролечить для спасения одной жизни, составило всего 10. Исходя из имеющихся данных, показывающих больший эффект от применения АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов сразу после обострения ХСН, проведен дополнительный расчет снижения риска смерти. По данным этого анализа показатель смертности на 100 человеко-лет снижался с 36,8 до 19,9% (относительное снижение риска 46%) и для спасения одной жизни было необходимо пролечить всего 6 пациентов после достижения компенсации при СНнФВ.
Выводы	Данный анализ показывает важность раннего начала терапии АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов как с декомпенсированной, так и стабильной СНнФВ.
Ключевые слова	ХСН, АРНИ, ИНГТ
Для цитирования	Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. Kardiologiia. 2021;61(6):4–10. [Russian: Мареев Ю.В, Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4–10]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Основные принципы лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (СНнФВ), разработанные к началу второй декады XXI века включали

в качестве основного направления «тройную нейрогормональную блокаду» [1, 2]. Как было многократно показано, в том числе и в исследованиях, проведенных в Российской Федерации (РФ), применение блока-

торов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) плюс бета-адреноблокаторов (БАБ) и плюс антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) снижает смертность и продлевает жизнь пациентам с СНнФВ [3]. В дальнейшем было определено, что риск смерти на 100 человеко-лет таких пациентов после достижения компенсации при нахождении «в фазе плато» течения заболевания составляет около 12% [4]. Очень близкие значения риска смерти на 100 человеко-лет (около 10–11%) имели место и в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [5] с участием российских центров. Таким образом, при оптимальном лечении стабильных пациентов с СНнФВ с использованием трех нейрогормональных модуляторов летальность на 100 человеко-лет колеблется от 10 до 12% (рис. 1). По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН [6] риск смерти на 100 человеко-лет составил среди всех пациентов с ХСН 13,7%.

При этом активность врачей в назначении трехкомпонентной нейрогормональной блокады пациентам с ХСН все еще далека от необходимой [6, 7], и это действительно ухудшает прогноз. По данным мета-анализа Zaman и соавт., неназначение АМКР снижает шансы спасти больного на 3%, неназначение БАБ – на 4,8% и блокаторов РААС – на 4,4%, а отсутствие всех трех компонентов оптимального лечения СНнФВ – более чем вдвое повышает шансы пациента умереть [8].

При обострении ХСН, требующей госпитализации в стационар, прогноз пациентов серьезно ухудшается, хотя не во всех случаях госпитализация эквивалентна реальному обострению самой ХСН [9, 10]. Как видно из рисунка 1, у пациентов с подтвержденной декомпенсацией СНнФВ [7] риск смерти на 100 человеко-лет

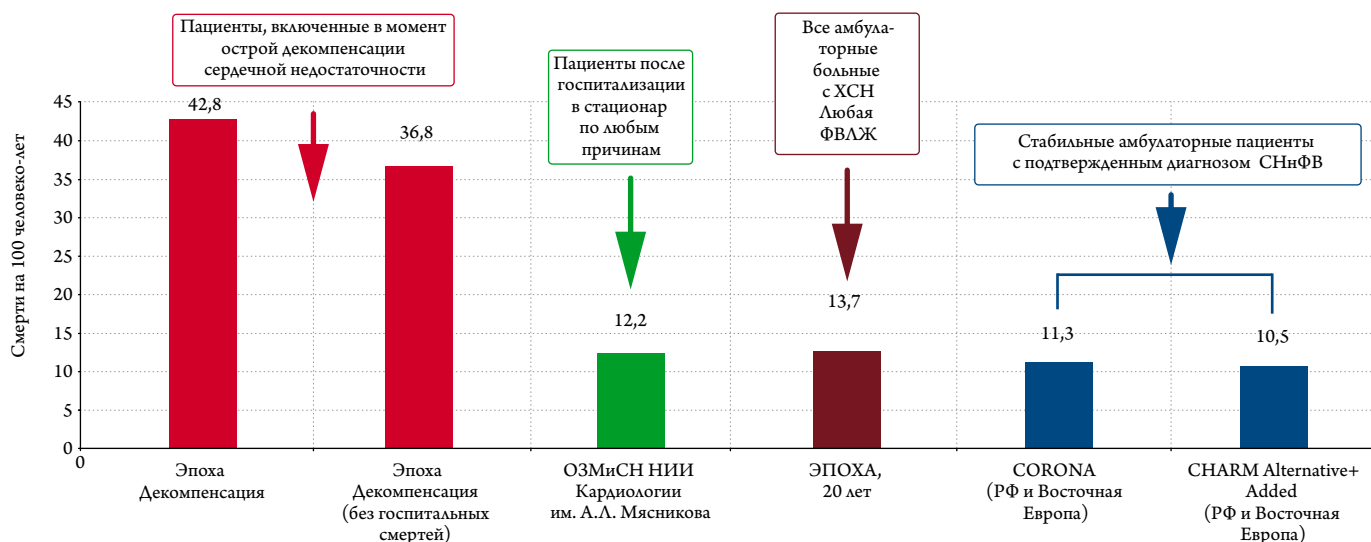
достигает 36,8%, что намного выше, чем при стабильном течении болезни.

В последние шесть лет в арсенале лечения появились два новых класса препаратов для лечения СНнФВ, положительно влияющие на прогноз – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2).

Препарат класса АРНИ валсартан + сакубитрил, в отличие от «чистых» блокаторов РААС, способен дополнительно снижать активность фермента неприлизина, который разрушает натрийуретические пептиды и тем самым нивелирует их защитные вазодилатирующие и диуретические эффекты (рис. 2). При этом восстанавливается нормальный баланс различных по направленности действия нейрогормонов, серьезно нарушенный при ХСН. В РКИ PARADIGM-HF, валсартан + сакубитрил статистически значимо снижал риск смерти пациентов со стабильной СНнФВ на 16% [11]. Среднее время дожития пациентов с СНнФВ возрастало на 2,1 года при переводе с ИАПФ на АРНИ [12] при одновременном статистически значимом улучшении качества жизни пациентов [13].

Механизм действия ИНГТ-2 основан на блокаде натрий-глюкозного транспортера 2 типа, ответственного за реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных канальцах почек [14]. В итоге за счет создания медикаментозной глюкозурии, сопровождающейся потерей калорий и снижением массы тела [15], умеренно снижается уровень глюкозы в плазме крови без развития гипогликемических реакций, что на начальном этапе позволило применять эти препараты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Однако, важную роль играют и натрийуретический и диуретический эффекты ИНГТ-2, не связанные с уровнем глюкозы и сохра-

Рисунок 1. Риск смерти на 100 человеко-лет в различных подгруппах больных с СНнФВ



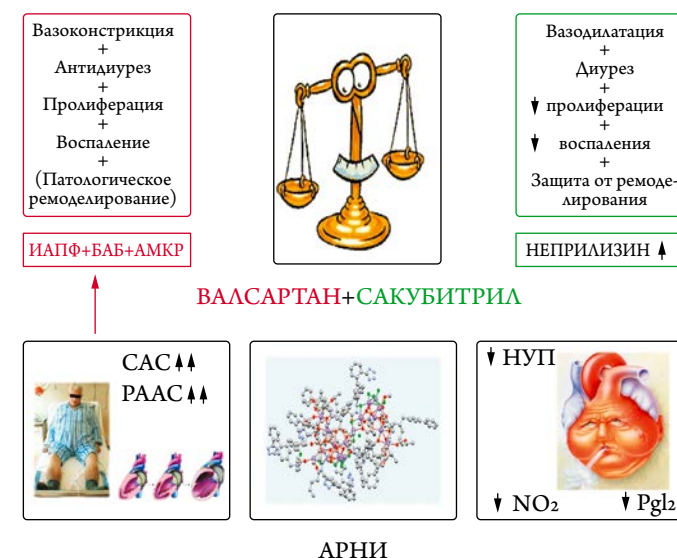
няющиеся и у пациентов без сахарного диабета 2 типа, в том числе при СНнФВ и при сочетании с петлевыми диуретиками [18].

В РКИ DAPA-HF ИНГТ-2 дапаглифлозин статистически значимо снижал риск первичной конечной точки (сумма сердечно-сосудистых смертей и обострения ХСН) на 26% [19]. При этом статистически значимо снижался и уровень смертности на 17% при параллельном улучшении качества жизни. В РКИ EMPEROR-Reduced другой ИНГТ-2 эмпаглифлозин также на 25% уменьшал риск комбинированной конечной точки, но не было статистически значимого снижения риска смерти. Оба протокола объединял тот факт, что ИНГТ-2 назначались больным, уже получавшим оптимальную терапию нейрогормональными модуляторами, включая АРНИ (11,6% в DAPA-HF и 19% в EMPEROR-Reduced), то есть эффект был дополнительным. Мета-анализ этих двух исследований продемонстрировал статистически значимое снижение риска смерти больных с СНнФВ при применении ИНГТ-2 на 13% в сравнении с контролем [20].

Таким образом, у нас появились два новых класса лекарств, способных улучшать прогноз пациентов с СНнФВ с совершенно разными механизмами действия и обладающих АДДИТИВНЫМ действием на выживаемость. Естественным выглядит желание использовать возможность посчитать суммарный эффект одновременного применения АРНИ и ИНГТ-2 в сравнении с тройной нейрогормональной блокадой.

В качестве примера мы взяли результаты исследования группы S. Solomon из Brigham and Women's Hospital в Бостоне. В этом анализе M. Vaduganathan et al. [21] сравнили применение трех препаратов (АМКР, АРНИ и ИНГТ-2) с терапией двойной комбинацией блокаторов РААС и БАБ. Новое лечение дополнительно сни-

Рисунок 2. Восстановление баланса нейрогормональных систем при ХСН при применении АРНИ

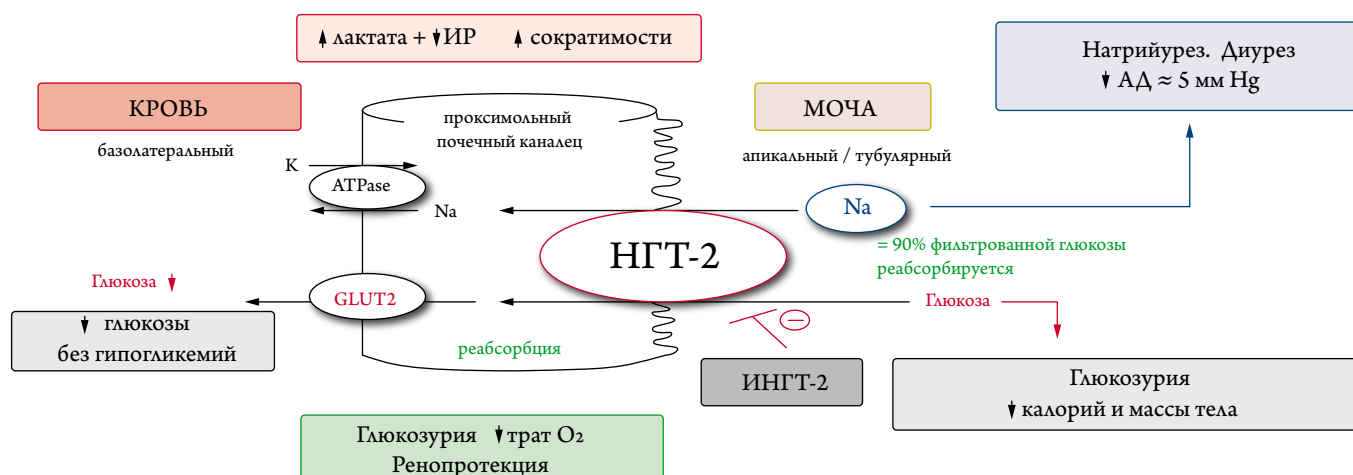


иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающих фермента, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, САС – симпатико-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, NO₂ – оксид азота, НУП – натрийуретические пептиды, PGI₂ – простациклин.

жает риск смерти при СНнФВ на 47% и дает пациенту 6,3 дополнительных года жизни для 55-летних пациентов, и этот эффект сохраняется до 80-летнего возраста, когда новая терапия все еще способна продлевать жизнь на 1,4 дополнительных года.

Вместе с тем в этом анализе сравнивалось применение трех групп лекарств с комбинацией двух препаратов (блокаторы РААС и БАБ), в то время как пациенты с СНнФВ должны получать, и многие пациенты в наше время уже получают, тройную терапию (блокаторы РААС, БАБ, АМКР). Поэтому мы приняли решение провести свой собственный анализ применительно к российским данным (рис. 4).

Рисунок 3. Механизм действия ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2 типа



ИНГТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа, O₂ – кислорода, АД – артериальное давление, НГТ-2 – натрий-глюкозный транспортер 2 типа, МТ – масса тела, ИР – инсулинорезистентность.

Материал и методы

За основу нашего анализа у стабильных пациентов с ХСН мы взяли риск смерти пациентов с СНнФВ, наблюдаемых в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (в настоящее время: Научно-исследовательский Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) с 2006 по 2007 г. [4] (рис. 1), эффекты АРНИ и ИНГТ-2 – из результатов РКИ PARADIGM-HF [11] (снижение риска смерти на 16%) и мета-анализа [20] DAPA-HF и EMPEROR-Reduced (снижение риска смерти на 13%) соответственно. Также был проведен консервативный подсчет по данным работы Burnett H. et al., показавшей, что перевод с ИАПФ на АРНИ приводит к снижению риска смерти на 7% [22].

За основу анализа у пациентов в «уязвимой фазе» взяты данные смертности пациентов с СНнФВ в исследовании ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН. В данной группе было проведено два расчета: консервативный – с использованием снижения риска смерти по данным РКИ PARADIGM-HF [11] и мета-анализа [20] по применению ИНГТ-2 у пациентов с ХСН и «оптимистичный» – с использованием данных исследований PIONEER-HF [23] и SOLOIST-WHF [24], проведенных у больных сразу после достижения компенсации, где ИНГТ и АРНИ соответственно назначались до выписки из стационара.

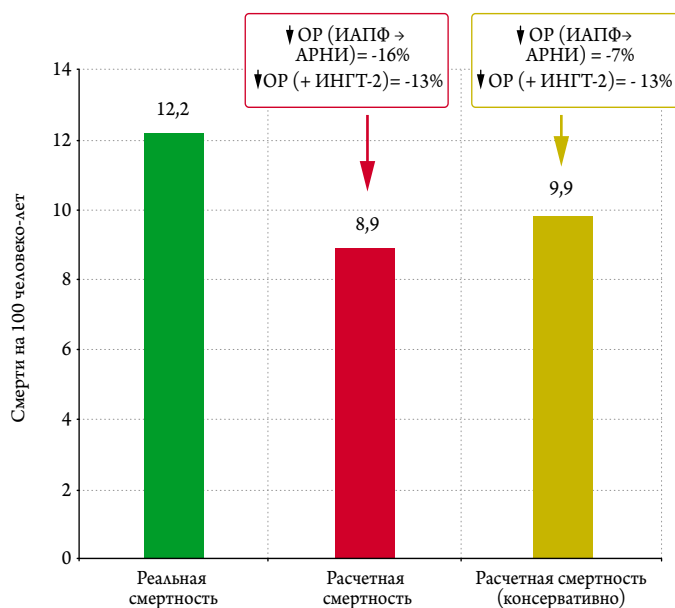
Для оценки риска смерти использовался показатель «смерть на 100 человеко-лет», позволяющий сравнивать исследования разной длительности. В случае если в публикациях не было данных по этому показателю, авторам отправлялось письмо с просьбой предоставить данную информацию.

Результаты

Как видно, при последовательном переводе пациентов со стабильным течением СНнФВ с блокаторов РААС на АРНИ (– 16%) и потом добавлении ИНГТ-2 (– 13%), показатель годичной смертности снижается с 12,2% до 8,9% (общее снижение риска – 27%), и для спасения одного пациента комбинацию АРНИ и ИНГТ-2 нужно назначить 30 пациентам. При консервативном подсчете показатель годичной смертности снижался с 12,2% до 9,9% (общее снижение риска – 19%), и для спасения одной жизни нужно назначить АРНИ и ИНГТ-2 44 пациентам со стабильной СНнФВ.

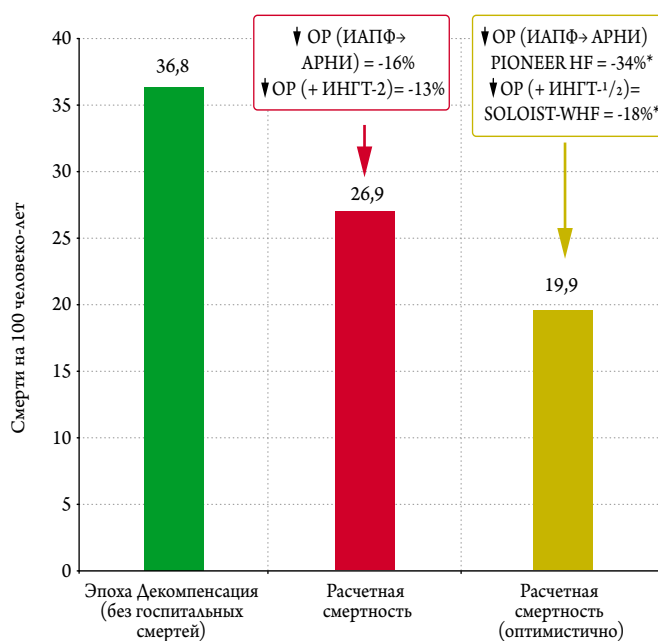
Следующей задачей была оценка применения новых классов лекарств в «уязвимую фазу» течения ХСН сразу после госпитализации в связи с обострением течения ХСН. Согласно результатам исследования ЭПОХА – Декомпенсация-ХСН, летальность у этих пациентов составляла более 36%, даже без учета смертей в период госпитализации (рис. 1). Самым простым анализом был

Рисунок 4. Реальный риск смерти на фоне применения блокаторов РААС, БАБ и АМКР в РФ и расчетный риск смерти при замене блокаторов РААС на АРНИ и добавлении к терапии ИНГТ-2 при стабильной СНнФВ



Расчеты выполнены на основе: Кардиология 2008; 47(2): 6-16; N Engl J Med 2014; 371: 993-1004 и Lancet 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20) 31824-9; Circ Heart Fail. 2017; 10:e003529. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 116.003529.
↓ ОР – снижение отношения рисков.

Рисунок 5. Реальный риск смерти на фоне применения блокаторов РААС, БАБ и АМКР в РФ и расчетный риск смерти при замене блокаторов РААС на АРНИ и добавлении к терапии ИНГТ-2 и ИНГТ-1/2 после госпитализаций в связи с обострением течения СНнФВ (в «уязвимую фазу»)



ОР – снижение отношения рисков,
ИНГТ ½ – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 1 и 2 типа.
* – снижение смертности было статистически незначимо

расчет динамики летальности с использованием тех же данных по лечению АРНИ и ИНГТ-2, которые были получены у стабильных пациентов с СНнФВ (рис. 5).

Расчетный риск смерти в случае замены блокаторов РААС на АРНИ (– 16%) и добавления ИНГТ-2 (– 13%) после госпитализации, при выписке больных из стационара составит 26,9 смертей на 100 человеко-лет, а число пациентов с СНнФВ, которых надо пролечить для спасения одной жизни, составит всего 10. Разумеется, это лишь расчетный показатель, основанный на снижении риска смерти в исследованиях, где включались более стабильные пациенты с лучшим прогнозом.

Попробуем приблизиться к пониманию ситуации с пациентами, находящимися в «уязвимой фазе». Применительно к АРНИ у нас есть данные РКИ PIONEER-HF об использовании сакубитрила/валсартана в сравнении с ИАПФ эналаприлом сразу после стабилизации состояния госпитализированного пациента с декомпенсацией ХСН. Раннее начало лечения АРНИ снижает риск поисковой комбинированной точки, включавшей смерть, госпитализации из-за повторного обострения ХСН, необходимость направления на трансплантацию или механическую поддержку кровообращения в течение 8 недель наблюдения на 46% [23]. Для предотвращения одного события достаточно назначить валсартан + сакубитрил вместо ИАПФ 13 пациентам с СНнФВ, находящимся в «уязвимой фазе». В исследовании PIONEER – HF у больных, поступавших в клинику с отеком легких, зафиксировано снижение риска смерти по любой причине на 34% при использовании АРНИ вместо ИАПФ в «уязвимой фазе» болезни, хотя изменения не достигали статистической значимости.

В то же время высокая эффективность применения ИНГТ у пациентов с обострением ХСН (ФВ ЛЖ <50% – 79% больных) в стационаре сразу после достижения компенсации была показана в исследовании SOLOIST-WHF [24]. В этом исследовании применялся неселективный ИНГТ 1 и 2 типов сотаглифлозин (препарат не зарегистрирован в РФ). Работа показала снижение риска первичной конечной точки «смерть от сердечно-сосудистых причин, все госпитализации и все экстренные визиты в клинику в связи с ХСН» на 33%. Количество пациентов, которых надо пролечить для предотвращения одного события, составило четыре человека. Снижение показателя смерти от всех причин в расчете на 100 человеко-лет составило 18% в группе лечения сотаглифлозином, хотя изменения не достигали статистической значимости.

Исходя из имеющихся данных по применению АРНИ и ИНГТ у пациентов сразу после обострения ХСН в «уязвимую фазу» течения болезни, мы провели возможный подсчет преимуществ современного лечения ХСН. В этом случае ранее назначение АРНИ (начало ле-

чения вместо ИАПФ) снижает риск смерти на 34%, а добавление к терапии ИНГТ – еще на 18% (рис. 5). В итоге показатель смертности снижался с 36,8 до 19,9% (относительное снижение риска 46%), и для спасения одной жизни было необходимо пролечить всего 6 пациентов после достижения компенсации при СНнФВ.

Обсуждение

Как следует из результатов исследования, включение в комплексную терапию двух новых классов препаратов, рекомендованных сегодня для лечения пациентов с ХСН, позволяет реально улучшать результаты лечения и продлевать жизнь больных даже при стабильном течении болезни. Предыдущий анализ [21], включавший дополнительное использование трех классов лекарств, не полностью соответствовал изменениям в рекомендациях по лечению ХСН, поэтому мы предприняли собственный вариант «моделирования» событий. Результаты показали возможность предотвращения одной смерти на 100 человеко-лет при лечении 30–44 пациентов, в зависимости от типа моделирования.

Вторым важнейшим моментом можно считать скорость наступления эффекта от такого лечения. Как следует из анализа данных исследования DAPA-HF, уже к 28-му дню лечения применение дапаглифлозина было ассоциировано со статистически значимым снижением риска сердечно-сосудистой смерти и обострения ХСН на 49% [25], что диктует необходимость максимально раннего назначения современных препаратов для лечения СНнФВ. Поэтому преодоление терапевтической инерции позволит действительно улучшать результаты лечения в сжатые сроки.

При обострении ХСН, требующей госпитализации в стационар, прогноз пациентов серьезно ухудшается, хотя не во всех случаях госпитализация эквивалентна реальному обострению самой ХСН [9, 10]. По данным исследования ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН [7] у пациентов с подтвержденной декомпенсацией СНнФВ риск смерти на 100 человеко-лет составил 36,8%, что практически втрое выше, чем при стабильном течении заболевания. Влияние госпитализаций на ухудшение прогноза больных с СНнФВ и более чем двукратное повышение риска смерти подробно исследованы [26]. Более того, повторные госпитализации являются одним из главных предикторов плохого прогноза [27]. Это привело к внедрению нового термина «уязвимая фаза» течения СНнФВ, когда сразу после достижения компенсации, до перехода в «фазу плато», риск смерти остается очень высоким [28]. Эта идея получила развитие, хотя в течение определенного времени не удавалось найти путей уменьшения риска смерти именно в раннем периоде после госпитализации [29].

Как следует из дополнительного анализа исследования DAPA-HF, больные с СНсФВ, имевшие госпитализацию за последний год до включения в исследование, имели риск сердечно-сосудистой смерти или обострения СН 33,8%, в то время как пациенты, побывавшие в клинике более одного года назад, – 25,3%, а без госпитализаций в анамнезе – лишь 21,1% [25]. Но и эффективность лечения дапаглифлозином возрастала у более тяжелых пациентов. Снижение абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти и обострения СН у стабильных больных СНсФВ без госпитализаций в анамнезе составила 2,1% (для предотвращения одного события необходимо пролечить 48 больных), а у пациентов в «уязвимой фазе» при наличии госпитализаций за последние 12 месяцев снижение абсолютного риска возросло до 9,9% (для предотвращения одного события необходимо пролечить 10 пациентов). Иными словами, эффективность терапии возрастала более чем в четыре раза.

Поэтому в моделировании исходов у больных после госпитализации в стационар (в «уязвимой фазе» заболевания) мы, кроме консервативного подсчета, использовали результаты исследований с АРНИ и ИНГТ, проводившихся у пациентов с ХСН непосредственно после достижения компенсации [23, 24]. При любом варианте подсчетов эффективность применения двух новых классов лекарств, рекомендованных сегодня для лечения ХСН, была гораздо выше, чем у стабильных пациентов. При соблюдении рекомендаций по терапии подгруппы больных с ХСН после достижения компенсации, лечение всего 6–10 больных позволяет предотвращать одну смерть в расчете на 100 человеко-лет. То есть, чем тяжелее течение ХСН, тем быстрее необходимо использовать все современные рекомендации по лечению этого синдрома.

Конечно, любое моделирование событий имеет недостатки, особенно это касается пациентов в «уязвимой фазе» ХСН, сразу после госпитализации, связанной с декомпенсацией. С другой стороны, наивно было бы предполагать проведение бесконечных РКИ, посвященных каждому аспекту и периоду течения болезни. Хотя в настоящее время и проводятся исследования по применению дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов после декомпенсации ХСН.

Поэтому реальный взгляд на проблему имеет право на существование и должен заставлять практикующих врачей как можно быстрее адаптировать достижения клинических исследований в реальную повседневную практику. Надеемся, что представленные данные помогут своевременному (уже в стационаре после преодоления обострения СН) выбору двух относительно новых классов лекарств для лечения СНсФВ – АРНИ и ИНГТ, которые действительно способны продлевать жизнь нашим пациентам.

Заключение

Данный анализ показывает важность раннего начала терапии АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов как с декомпенсированной, так и стабильной СНсФВ.

Благодарности

Хотим выразить благодарность Scot Solomon и Muthiah Vaduganathan за их идеи, советы и рекомендации по написанию нашей работы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. Kardiologiya. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008;48(2):6–16]
4. Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goryunova T.V., Petrukhnina A.A., Danielyan M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors which determine prognosis in chronic heart failure: role of QRS duration and morphology. Russian Heart Failure Journal. 2012;13(5):255–66. [Russian: Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(5):255-66]
5. Kristensen SL, Kober L, Jhund PS, Solomon SD, Kjekshus J, McKelvie RS et al. International Geographic Variation in Event Rates in Trials of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2015;131(1):43–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012284
6. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность

- в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
7. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu., Polyakov D.S., Fomin I.V. P932. The long-term prognosis of patients with different types of heart failure admitted with decompensation in Russia. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(S1):211–2. DOI: 10.1002/ehf.1488
 8. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, Shun-Shin MJ, Plymen CM, Francis DP et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1401–9. DOI: 10.1002/ehf.838
 9. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. Кардиология. 2018;58(12S):18-26]. DOI: 10.18087/cardio.2605
 10. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):20–30. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57(4S):20-30]. DOI: 10.18087/cardio.2433
 11. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–niriprilsin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
 12. Claggett B, Packer M, McMurray JJV, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril–Valsartan. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2289–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1509753
 13. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients with Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(6):498–505. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0398
 14. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(7):551–9. DOI: 10.1038/nrd3180
 15. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(6):581–90. DOI: 10.1111/dom.12459
 16. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients with Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217–24. DOI: 10.2337/dc10-0612
 17. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K et al. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(6):405–15. DOI: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003
 18. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142(11):1040–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077
 19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
 20. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020;396(10254):819–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
 21. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020;396(10244):121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
 22. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(1):e003529. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529
 23. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
 24. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
 25. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2021;6(5):499. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585
 26. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, Love TE, Zannad F, Dell’Italia LJ et al. Incident Heart Failure Hospitalization and Subsequent Mortality in Chronic Heart Failure: A Propensity-Matched Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(3):211–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.12.001
 27. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
 28. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435
 29. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghide M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(4):220–9. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.14

Благова О.В.¹, Коган Е.А.¹, Лутохина Ю.А.¹, Куклева А.Д.¹,
Айнетдинова Д.Х.¹, Новосадов В.М.¹, Рудь Р.С.¹, Зайцев А.Ю.¹,
Зайденов В.А.², Куприянова А.Г.³, Александрова С.А.⁴, Фомин В.В.¹

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

² Городская клиническая больница №52 ДЗМ, Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной

научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия

Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов

Цель	Изучение клинических особенностей миоэндокардита и его возможных механизмов (включая персистенцию SARS-Cov-2 в миокарде) в отдаленные сроки после COVID-19.
Материал и методы	В когортное проспективное исследование включены 15 больных 47,8±13,4 лет (из них 8 мужчин) с постковидным миокардитом. Диагноз COVID-19 подтвержден у всех пациентов. Медиана времени обращения после COVID-19 составила 4 [3; 7] мес. Диагноз миокардита подтвержден при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (n=10) и с помощью эндомиокардиальной биопсии правого желудочка (n=6). Выполнялись ПЦР (для выявления вирусов в миокарде), иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигенам SARS-Cov-2, определение уровня антикардиальных антител, эхокардиография, Холтеровское мониторирование. Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз исключен у всех больных старше 40 лет.
Результаты	У всех пациентов отмечена четкая связь появления или обострения кардиальных симптомов с перенесенным COVID-19. У 11 из них до COVID-19 не было признаков заболевания сердца; у 4 пациентов ранее наблюдалась умеренная аритмия или сердечная недостаточность (СН) при отсутствии диагноза миокардита. Симптомы миокардита возникли через 1–5 мес. после COVID-19. При МРТ выявлены типичное отсроченное накопление гадолиния, признаки гиперемии, в одном случае – отек. Уровень антикардиальных антител оказался повышен в 3–4 раза у 73% больных. Наблюдались два основных клинических варианта постковидного миокардита. 1. Аритмический (n=6) – вновь развившаяся экстрасистолия, мерцательная аритмия при отсутствии систолической дисфункции. 2. Декомпенсированный вариант с систолической дисфункцией и бивентрикулярной СН (n=9). Средняя фракция выброса левого желудочка составила 34,1±7,8%, его конечно-диастолический размер 5,8±0,7 см. В одном случае миокардит сопровождался признаками IgG4-негативного аортита. РНК SARS-Cov-2 обнаружена в 5 из 6 биопсий миокарда. Самый длительный период персистенции SARS-Cov-2 в миокарде составил 9 мес. после COVID-19. При использовании антител к Spike-антигену и нуклеокапсиду SARS-Cov-2 обнаружен в кардиомиоцитах, эндотелии и макрофагах. У 5 больных диагностирован лимфоцитарный миокардит; у 1 – гигантоклеточный. У 3 пациентов наблюдались признаки эндокардита (инфекционного, лимфоцитарного с пристеночным тромбозом).
Заключение	Подострый/хронический постковидный миоэндокардит (с изолированными аритмиями либо систолической дисфункцией) характеризуется длительной (до 9 мес.) персистенцией SARS-Cov-2 в миокарде в сочетании с высокой иммунной активностью. Эндокардит может протекать как инфекционный либо небактериальный тромбоэндокардит. Требуется изучения возможность использования кортикостероидов и антикоагулянтов в лечении постковидного миоэндокардита.
Ключевые слова	Постковидный миокардит; постковидный эндокардит; COVID-19; SARS-Cov-2; эндомиокардиальная биопсия
Для цитирования	Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetdinova D.H., Novosadov V.M. et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. Kardiologiia. 2021;61(6):11–27. [Russian: Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология. 2021;61(6):11–27]
Для цитирования	Благова Ольга Владимировна. E-mail: blagovao@mail.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), официально объявленная в марте 2020 г., продолжает-ся больше года и в значительной степени определяет ежедневную клиническую практику врачей самых разных специальностей, в том числе кардиологов. Те аналогии, которые проводились с гриппом и другими вирусными инфекциями в первые месяцы пандемии, на сегодня уже не выдерживают критики по целому ряду причин. Мы не будем касаться масштабов самой пандемии и уровня летальности при COVID-19 – они говорят сами за себя. С точки зрения кардиолога наиболее значимыми отличиями инфекции, вызванной SARS-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), являются ее несомненное отрицательное влияние на течение хронических болезней сердца [1] и способность индуцировать затяжной миокардит. По масштабу этих последствий COVID-19 трудно сопоставить с какой-либо иной респираторной инфекцией.

Достаточно сказать, что на момент написания данной статьи (март 2021 г.) среди пациентов нашего кардиологического отделения от 50 до 80% перенесли COVID-19 и связывают с ней ухудшение своего состояния (нарастание одышки, сердцебиения, дестабилизацию артериального давления, нарушений ритма, значительное снижение переносимости физических нагрузок и т.д.). При этом сроки после острой COVID-19 варьируют от нескольких недель до полугода и более. У части больных именно прогрессирование кардиологических симптомов стало основанием для исследования уровня иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-Cov-2 и ретроспективной диагностики этой инфекции. Отдельную категорию представляют собой пациенты с ранее диагностированным хроническим миокардитом, по поводу которого проводится иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Первые наблюдения за такими больными говорят об относительно благоприятном течении COVID-19 на этом фоне [2], однако необходимо длительное специальное исследование. То же касается и пациентов с различными кардиомиопатиями (гипертрофической и т.п.).

Предметом настоящего исследования стал в первую очередь миокардит, непосредственно индуцированный SARS-Cov-2. В первые месяцы пандемии оставался открытым и вызывал определенный скепсис экспертов вопрос о возможности прямого повреждения вирусом миокарда с развитием типичного воспаления – чаще обсуждались невоспалительные механизмы поражения сердца. В последовательной серии работ разных авторов коронавирусный миокардит был, в конце концов, несомненно верифицирован. Следует назвать первое выявление SARS-Cov-2 (при электронной микроскопии) с минимальной инфильтрацией в прижизненных биоптатах мио-

карда больного с COVID-19 и кардиогенным шоком [3], а также идентификацию РНК вируса в миокарде больных с морфологической и клинической картиной миокардита [4, 5]. В этом ряду стоит и наше описание панкардита в аутопсийных наблюдениях пациентов с COVID-19 [6]; позднее в миокарде всех больных также была выявлена РНК SARS-Cov-2.

Однако все эти и немногочисленные последующие описания касаются только случаев острого коронавирусного миокардита. Максимальный срок после острой COVID-19, в который выявляли морфологические признаки миокардита в сочетании с персистенцией SARS-Cov-2, составляет лишь 4 недели [7]. В отношении поражения сердца и, в частности, миокардита, прилагательное «постковидный» пока не используется. Вместе с тем общепризнанной особенностью COVID-19 стала ее способность индуцировать пролонгированные во времени, устойчивые симптомы как общего (астения, снижение когнитивных функций), так и специфического характера, что послужило основанием для появления термина «постковидный синдром» [8]. Используется также понятие «long COVID», которое обычно подразумевает пролонгированный воспалительный ответ у больных с коронавирусной инфекцией [9]. Воспалительное поражение миокарда может быть компонентом этого синдрома и следствием пролонгированного системного воспаления, что требует специального изучения с применением прижизненной морфологической диагностики (биопсии миокарда).

Цель исследования

Изучение клинических особенностей миокардита и его возможных механизмов (в том числе персистенцию SARS-Cov-2 в миокарде) в отдаленные сроки после острой COVID-19.

Материал и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование включены 15 больных (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст $47,8 \pm 13,4$, 24–65 лет) с диагнозом «постковидный миокардит». Обследование и лечение проводилось в кардиологическом отделении Факультетской терапевтической клиники им.В.Н. Виноградова Сеченовского университета.

Критериями включения были перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 в анамнезе, появление или заметное прогрессирование симптомов поражения сердца [нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности (ХСН)] после COVID-19, наличие хотя бы двух из трех Lake Louise критериев миокардита 2018 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и/или далласских

морфологических критериев миокардита согласно рекомендациям ESC 2013 г. [10, 11].

Критериями исключения явились наличие верифицированного при МРТ и/или эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) миокардита в анамнезе, проведение ИСТ, гемодинамически значимые (более 50%) стенозы коронарных артерий (для пациентов старше 40 лет), приобретенные пороки сердца, гипертоническое сердце (гипертрофия более 14 мм), диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, саркоидоз.

Особенности острой COVID-19. Диагноз COVID-19 был подтвержден положительными результатами ПЦР в 40% и последующим появлением и сохранением IgG к SARS-Cov-2 у всех пациентов. На момент поступления в клинику ПЦР-тест был отрицательным у всех больных. Низкий процент положительных назофарингеальных мазков объясняется их поздним выполнением либо их невыполнением (отсутствием подозрения на COVID-19 в период лихорадки). Перенесенная COVID-19 заподозрена и диагностирована ретроспективно у 1/3 больных (5 из 15). Ни в одном случае течение COVID-19 не было тяжелым.

Госпитализация по поводу острой COVID-19 потребовалась лишь 4 больным. Двусторонняя вирусная пневмония была диагностирована у 7 из 10 пациентов, которым выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: в 5 случаях объем поражения не превышал 25% (КТ-1), у двоих больных он составил 25–50% (КТ-2) [12]. У троих пациентов развилась дыхательная недостаточность 1-й степени; необходимости в неинвазивной или инвазивной вентиляции легких не возникло ни в одном случае. Уровень тропонина не оценивался. Лечение было различным, однако стероидная терапия (дексаметазон внутримышечно) проводилась лишь одному больному. У него же признаки систолической дисфункции выявлялись уже во время госпитализации [снижение фракции выброса (ФВ)]; у других больных кардиальных симптомов не было.

Сопутствующие заболевания. Средний индекс массы тела составил $26,0 \pm 4,6$ кг/м², ожирение 1-й степени имелось у 3 больных. По одному пациенту имели сахарный диабет 2 типа и перенесенный в детстве острый лимфолейкоз, по 6 больных – гиперлипидемию и артериальную гипертензию 2–3-й степени (в анамнезе), которая хорошо контролировалась и не привела к развитию значимой гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

У большинства (11 из 15) пациентов до развития COVID-19 никаких симптомов заболевания сердца не было. У одного из бессимптомных на момент COVID-19 больных в юности был диагностирован двусторонний аортальный клапан без значимого нарушения функции клапана. У 4 пациентов до развития COVID-19

имелись симптомы возможного заболевания сердца, характер которого оставался неясным. В одном случае это были полиморфные нарушения ритма [желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), мерцательная аритмия (МА)] без значимой систолической дисфункции, еще у троих больных выявлялась дисфункция ЛЖ (умеренное снижение ФВ на уровне 45–50%), которая ретроспективно могла рассцениваться как дебют миокардита. Однако диагноз ни в одном случае поставлен не был, ИСТ не проводилась.

После COVID-19 у всех больных отмечены появление выраженных кардиальных симптомов и значительное ухудшение их состояния. Непосредственно во время COVID-19 диагноз миокардита не был поставлен или заподозрен ни в одном случае. Медиана обращения в клинику после COVID-19 составила 4 месяца [3; 7], от 2 до 9 месяцев, срок появления симптомов после острой COVID-19 составлял от 3 недель до 5 месяцев.

Методы обследования. Диагноз миокардита был подтвержден с помощью МРТ сердца у 10 больных и с помощью ЭМБ правого желудочка (ПЖ) у 6 больных. Исследование биоптатов миокарда проводилось на кафедре патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова Сеченовского университета. Оно включало окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к CD3, CD20, CD45, CD68, тул-подобным рецепторам 4-го и 9-го типов, а также к антигенам SARS-Cov-2 (нуклеокапсидному и Spike-антигену). Последнее исследование выполнено в рамках гранта РФФИ №20-315-90021/20.

Дополнительно проводилось исследование миокарда методом ПЦР на ДНК парвовируса В19, вирусов герпеса 1, 2, 6, 8 типов, герпеса зостер, вируса Эпштейна–Барра, цитомегаловируса, аденовирусов (ООО «ДНК-технология»), а также РНК SARS-Cov-2 (материал направлялся на исследование в ФГБНУ ЦНИИ туберкулеза). Из полученных фрагментов ткани сердца выделяли тотальную РНК с применением RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Для идентификации SARS-CoV-2 использовали набор для одноэтапной ПЦР в реальном времени QuantiTect (Qiagen). Подбор праймеров осуществлялся на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и мРНК генной в базе данных NCBI с использованием программы Primer-BLAST.

Всем пациентам выполнены определение уровня антикардиальных антител (АКА) в крови методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа, эхокардиография (ЭхоКГ) и Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз исключен у всех больных старше 40 лет (у 7 при коронарографии, у 4 при мультиспиральной КТ сердца).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с постковидным миокардитом

Параметр	Аритмический вариант	Декомпенсированный вариант	Все больные
№	6	9	15
Мужчины/женщины	2/4	6/3	8/7
Средний возраст, лет	34 [27; 57]	55 [45; 60]	47,8±13,4
Отсутствие симптомов до COVID-19	6 (100%)	5 (55,6%)	11 (73,4%)
Срок обращения после COVID-19, мес.	3 [2; 4,75]	6 [4; 7]	4 [3; 7]
Давность симптомов, мес.	2 [2; 3]	6 [3,5; 18]	3 [2; 10]
Класс ХСН, NYHA	0	3 [3; 3,5]	3 [0; 3]
Лейкоциты, ×10 ⁹	5,4 [4,42; 6,65]	6,6 [5,2; 11,15]	6,37 [4,7; 7,49]
Нейтрофилы, ×10 ⁹	2,7 [2,2; 3,6]	3,2 [2,65; 8,7]	2,89 [2,46; 4,33]
Лимфоциты, ×10 ⁹	2,0 [1,3; 2,9]	1,7 [1,35; 2,5]	1,81 [1,38; 2,9]
Гемоглобин, г/л	146,5±18,2	136,8±25,0	140,7±22,4
СРБ, мг/л	1 [0,75; 1,25]	5 [2; 30]	2 [1; 13]
Специфический АНФ, п	3 (50%)	5 (55,6%)	8 (44,4%)
Повышение АКА в 3 и более раза, п	6 (100%)	8 (88,9%)	14 (93,3%)
КДР левого желудочка, см	4,7±0,4	5,8±0,7	5,3±0,8
КДО левого желудочка, мл	82,3±18,3	153,8±46,2	125,2±51,5
КСО левого желудочка, мл	33,2±8,2	104,8±37,6	60 [37; 128]
ФВ левого желудочка, %	59,2±5,3	34,1±7,8	44,1±14,4
Левое предсердие, см	3,4±0,6	4,5±1,0	4,1±1,0
Объем левого предсердия, мл	43,8±17,5	66 [52; 99]	58 [38; 78]
Объем правого предсердия, мл	37,5±13,7	52 [37,5; 73,5]	43 [33; 65]
Правый желудочек, см	2,1±0,4	3,5±0,4	2,9±0,8
СДЛА, мм рт. ст.	24,2±4,3	40,7±11,2	34,1±12,2
Митральная регургитация, степень	0,25 [0; 1,125]	1 [1; 1,75]	1 [0,5; 1,5]
Трикуспидальная регургитация, степень	0,5 [0; 1]	1 [1; 1,75]	1 [0,5; 1]
Метилпреднизолон, п	3 (50%)	8 (88,9%)	11 (73,3%)
Доза метилпреднизолона, мг/сут.	16 [16; 16]	28 [12; 32]	16 [16; 32]
Гидроксихлорохин 200 мг, п	6 (100%)	–	6 (40%)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность. СРБ – С-реактивный белок, АНФ – антинуклеарный фактор, АКА – антикардиальные антитела, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS statistics v.22. Дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процентов, непрерывные данные – в виде среднего арифметического ± среднееквадратичное отклонение в случае нормального распределения (оценивалось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова) или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение отличалось от нормального.

Этический комитет. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на исследования (включая биопсию миокарда), одобренную локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. На основании анализа клинической картины заболевания выделено два основных варианта постковидного миокардита, который у части больных

сочетался с эндокардитом: аритмический и декомпенсированный.

Аритмический вариант постковидного миокардита (6 больных)

Основным проявлением данного варианта стало развитие нарушений ритма сердца, которые субъективно плохо переносились, ранее никогда не ощущались и не регистрировались. Острая фаза COVID-19 протекала легко у всех больных – лишь в двух случаях выявлена минимальная пневмония (КТ-1), в одном случае изменений при КТ не было, остальным исследование не проводилось. Ни один пациент не был госпитализирован по поводу COVID-19, у двоих она диагностирована ретроспективно. Аритмии отсутствовали в острую фазу у всех больных, появились в сроки от 1 до 3 месяцев и стали поводом для обращения в клинику в среднем через 3 месяца. У одной из пациенток развитие аритмии совпало со второй волной лихорадки (через 3–4 недели от начала забо-

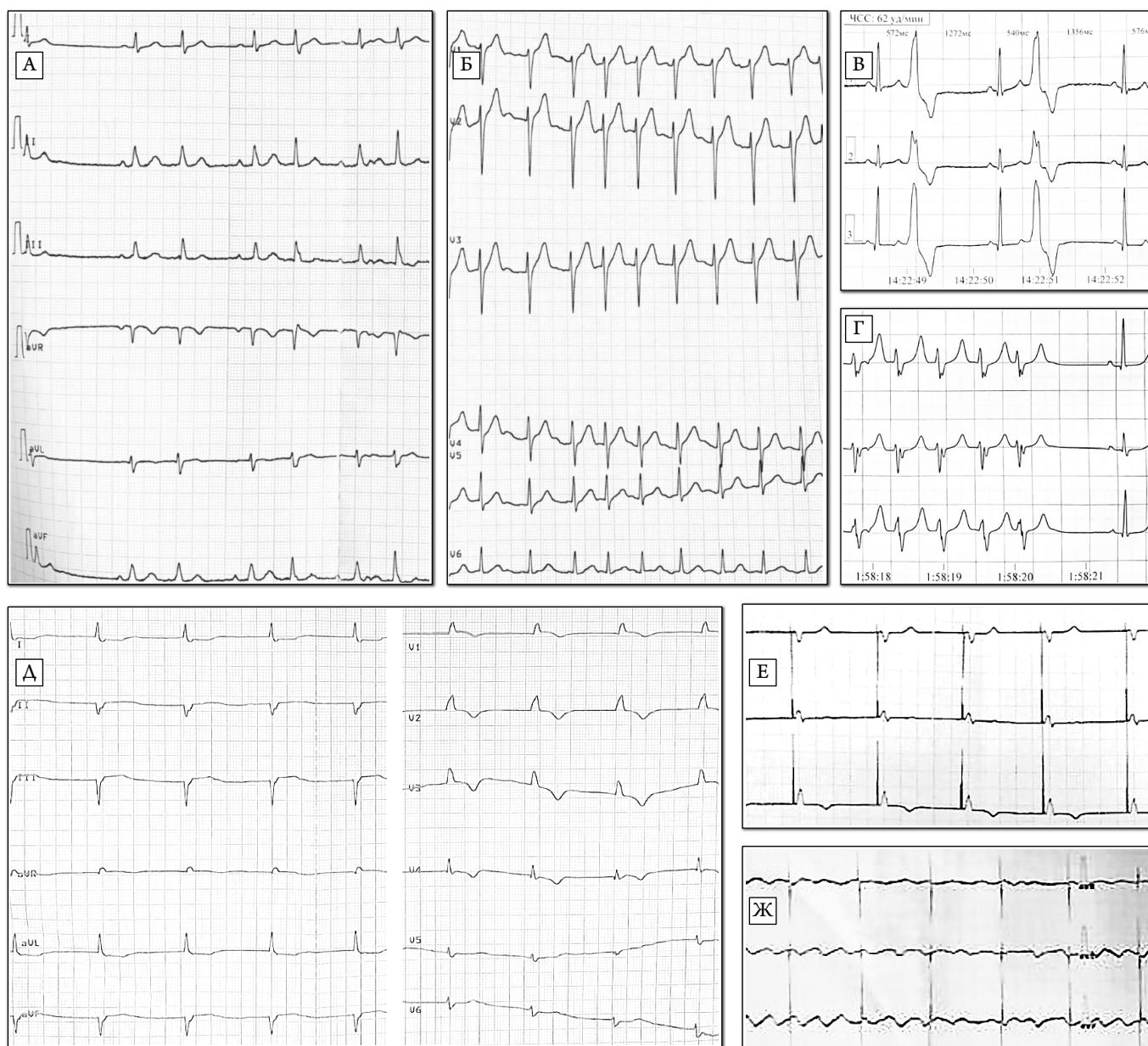
левания), у остальных кардиальные симптомы разворачивались позже и изолированно.

Нарушения ритма были представлены непрерывно рецидивирующей МА (у двоих мужчин), изолированной частой наджелудочковой (4–15 тыс./сутки) или желудочковой (22–36 тыс./сутки) экстрасистолой у женщин, рис. 1 А–Г. Других изменений на ЭКГ отмечено не было. При ЭхоКГ не выявлено гипертрофии, дилатации камер сердца и снижения сократимости, а также выпота в полости перикарда. Диагноз миокардита подтвержден при МРТ: выявлялись диффузное или очаго-

вое субэпикардальное/интрамиокардиальное отсроченное накопление гадолиния в миокарде желудочков и предсердий, признаки гиперемии, увеличенное время релаксации миокарда в режиме T2 и «нативного» миокарда в режиме T1, в единичных случаях – отека (рис. 2 3, И). Данных за иные аритмогенные заболевания (правожелудочковую кардиомиопатию, некомпактный миокард) при данном варианте миокардита получено не было.

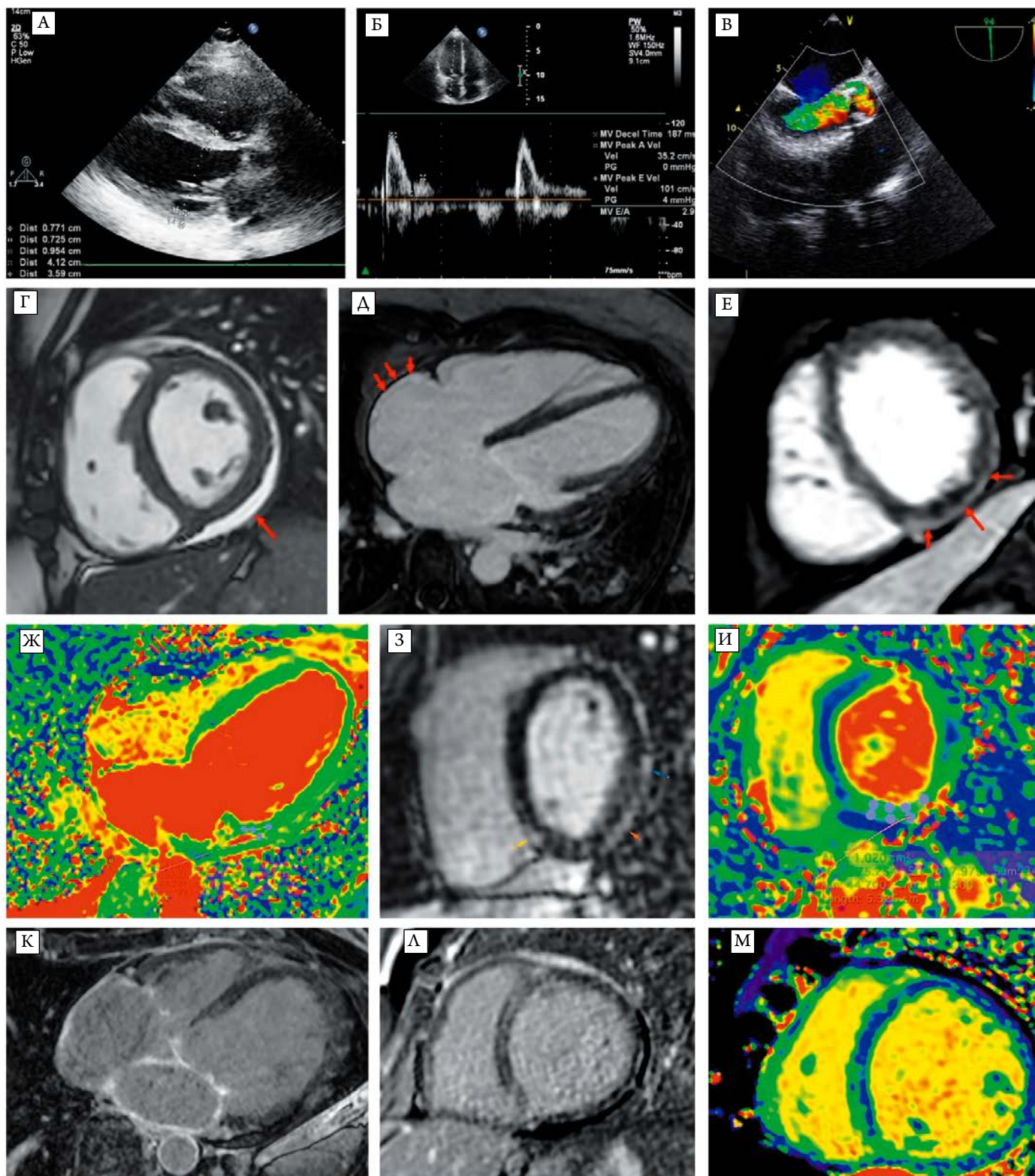
Кроме того, у всех больных выявлено повышение в 3–4 раза антител к различным антигенам сердца (чаще

Рисунок 1. Нарушения ритма и проводимости у больных с аритмической (А–Г) и декомпенсированной (Д–Ж) формами постковидного миокардита



А, Б – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с; частая наджелудочковая экстрасистолия и мерцательная аритмия у больного 33 лет;
В, Г – фрагменты Холтеровского мониторинга ЭКГ; желудочковая бигеминия, неустойчивая желудочковая тахикардия у больной 28 лет.
Д–Ж – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с: замещающий АВ узловой ритм (Д) и навязанный стимулятором желудочковый ритм (Е)
у больной 46 лет с гигантоклеточным миокардитом и синдромом «немного предсердия»;
трепетание-фибрилляция желудочков с неэффективной работой ЭКС и полной электромеханической диссоциацией (Ж).

Рисунок 2. ЭхоКГ (А–В) и МРТ-проявления (Д–М) постковидного миоэндокардита у больных с аритмической (З, И) и декомпенсированной (А–Ж, Л–М) формами



Больная 46 лет с гигантоклеточным миокардитом и синдромом «немного предсердия»:

А – дилатация ПЖ при нормальном размере ЛЖ; Б – диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (Е/А 2,9);
Г – выпот в полости перикарда (стрелка); Д - очаги отсроченного накопления по миокарду правого предсердия (стрелки);
Е – очаги отсроченного накопления по миокарду задней стенки ЛЖ и задне-перегородочному сегменту (стрелки).

Больной 39 лет с сочетанием инфекционного эндокардита и лимфоцитарного миокардита:

В – вегетация на двустворчатом аортальном клапане (стрелка) и регургитация II степени; Ж – карта T2, отек по боковой базальной трети.
Больная 28 лет с аритмическим миокардитом: З – отсроченное контрастирование в ЛЖ; И – карта T2, отек по задней стенке ЛЖ.

Больной 44 лет с сочетанием аритмогенной кардиомиопатии и миокардита: отсроченное контрастирование миокарда в предсердиях (К) и желудочках (Л); М – карта T1 – диффузные изменения по задне-перегородочному сегменту.

всего – к антигенам волокон проводящей системы). Антитела к ядрам кардиомиоцитов [специфический антинуклеарный фактор (АНФ)] в титрах от 1:40 до 1:160 обнаружен у 3 больных (в норме он отсутствует). Общевоспалительные изменения в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы не были отмечены ни разу.

Подходы к лечению аритмического варианта постковидного миокардита

Пациенту с ФП потребовалось назначение амиодарона, у остальных полный антиаритмический эффект был достигнут назначением лаппаконитина гидробромида, в одном случае в сочетании с соталолом. В половине случаев базисная терапия миокардита была представлена метилпреднизолоном 16 мг/сутки в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг раз в день, остальным назначена монотерапия гидроксихлорохином. Побочных реакций на стационарном этапе лечения не отмечено.

Декомпенсированный вариант постковидного миоэндокардита (9 больных)

Все пациенты с данным вариантом поступили в клинику в связи с застойной ХСН III–IV функционального класса, которая у 7 из 9 больных носила характер бивентрикулярной (с периферическими отеками, гепатомегалией, выпотом в полостях). Тяжелого течения острой фазы COVID-19 не отмечено ни в одном случае: два пациента узнали о перенесенной коронавирусной инфекции ретроспективно, остальным в период лихорадки или несколько позже была выполнена КТ легких, показавшая отсутствие пневмонии у двоих, двустороннюю вирусную пневмонию у остальных (стадия КТ-1 у троих и КТ-2 у двоих). Госпитализированы по этому поводу были четверо, однако ни в одном случае показанием к госпитализации не стало поражение сердца.

У 4 пациентов данной подгруппы еще до развития COVID-19 имелись симптомы заболевания сердца, однако ни в одном случае не ставился диагноз миокардита и не проводилась ИСТ. Так, у пациента 44 лет с наиболее длительным кардиологическим анамнезом (табл. 2 и рис. 2 К–М, 3Г) многие годы регистрировались нарушения ритма (частая ЖЭ, пароксизмальная ФП), в 2019 г. была выполнена радиочастотная изоляция устьев легочных вен с хорошим эффектом, однако этиология аритмии установлена не была, выраженной дисфункции ЛЖ не отмечено.

Еще у троих имелись больные признаки дисфункции ЛЖ (умеренное снижение ФВ на уровне 45–50%, ретроспективно можно предполагать дебют миокардита), однако именно инфицирование SARS-Cov-2 привело к заметному усугублению симптоматики и, в первую очередь, прогрессированию ХСН. У всех четырех пациентов с предшествующим анамнезом диагноз миокарди-

та не только подтвержден морфологически, но и доказана его непосредственная связь с COVID-19 (выявлена РНК SARS-Cov-2 в миокарде, см. далее), что послужило основанием для включения их в настоящее исследование. У оставшихся 5 больных кардиальные симптомы, а также изменения при ЭхоКГ до развития COVID-19 полностью отсутствовали.

Появление и/или нарастание явлений застойной ХСН отмечалось в сроки от 2 до 5 месяцев после COVID-19, в клинику пациенты обратились в среднем через полгода (табл. 1). По данным ЭхоКГ у большинства имелась дилатация всех (в том числе правых) камер сердца со снижением ФВ ЛЖ до 20–30%, однако степень дилатации ЛЖ была умеренной, что подтверждало недавний характер процесса (рис. 2 А, Б). Высокой легочной гипертензии и признаков тромбоэмболии легочной артерии не выявлено ни разу, что исключало вторичную природу дисфункции миокарда. Лишь у двоих больных имелась персистирующая ФП, которая вносила некоторый вклад в усугубление ХСН, но не играла ведущей роли. У 2/3 пациентов регистрировались ЖЭ и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ). По одному больному имели впервые возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса и атриовентрикулярную блокаду с паузами до 5 с на фоне ФП (имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, ИКД).

Наиболее злокачественные нарушения ритма и проводимости отличали пациентку 46 лет с сочетанием развившегося за несколько месяцев синдрома «немного предсердия» с замещающим узловым ритмом, чередованием блокады левой и правой ножек пучка Гиса, и возникшими лишь в финале ЖЭ и устойчивой ЖТ, которая привела к внезапной смерти и безуспешной реанимации с полной электромеханической диссоциацией. Убедительных показаний к имплантации ИКД не было (ФВ составляла 37%), с большими техническими трудностями был имплантирован электрокардиостимулятор, удалось навязать ритм лишь через желудочковый электрод (рис. 1 Д–Ж). При МРТ (рис. 2 Г–Е) был выявлен участок интрамиокардиального отсроченного контрастирования в области межжелудочковой перегородки, но лишь ЭМБ и аутопсия объяснили всю тяжесть миокардита (табл. 2).

У 4 из 9 больных с декомпенсированным миокардитом на момент обследования оставался повышенным уровень С-реактивного белка (СРБ), у троих из них сохранялся умеренный лейкоцитоз. Титры АКА оказались повышены в 3–4 раза у всех пациентов, за исключением одного, специфический АНФ (антитела к ядрам антигенов кардиомиоцитов) выявлен более чем у половины больных. Наиболее яркие общевоспалительные изменения отмечены у пациента с диагностированным при КТ бессимптомным аортитом (в отсутствие критериев болезни Такаясу, антител к цитоплазме нейтрофилов и IgG4),

а также у больного 39 лет с сочетанным инфекционным эндокардитом (ИЭ) (табл. 2).

При МРТ сердца лишь у больного с ИЭ отмечены признаки отека миокарда, у остальных имелись 1–2 критерия миокардита (субэпикардальное и интрамиокардальное отсроченное накопление гадолиния в миокарде преимущественно ЛЖ, увеличение времени релаксации «нативного» миокарда в режиме T1, увеличение ECV (extracellular volume, фракция внеклеточного объема), нарушения перфузии, а также избыточное количество жидкости в перикарде. Особый интерес представляло выполнение МРТ у больного 44 лет с давним аритмическим анамнезом, а также клиническим подозрением на гемохроматоз с поражением сердца. МРТ показала сочетание локальной перегрузки железом (выявлена гетерозиготная мутация в гене HFE), возможных

признаков аритмогенной кардиомиопатии и миокардита. В этой ситуации лишь ЭМБ могла дать точное объяснение возникшей после COVID-19 тяжелой дисфункции ЛЖ (табл. 2).

Результаты морфологического и ИГХ-исследования миокарда

Эндомиокардиальная биопсия ПЖ была выполнена пациентам с наиболее выраженной и устойчивой к лечению ХСН, в том числе с предшествующим кардиологическим анамнезом, когда верификация диагноза была особенно сложна. Клиническая и морфологическая характеристика больных, которым проведена ЭМБ, представлена в табл. 2 и на рис. 3.

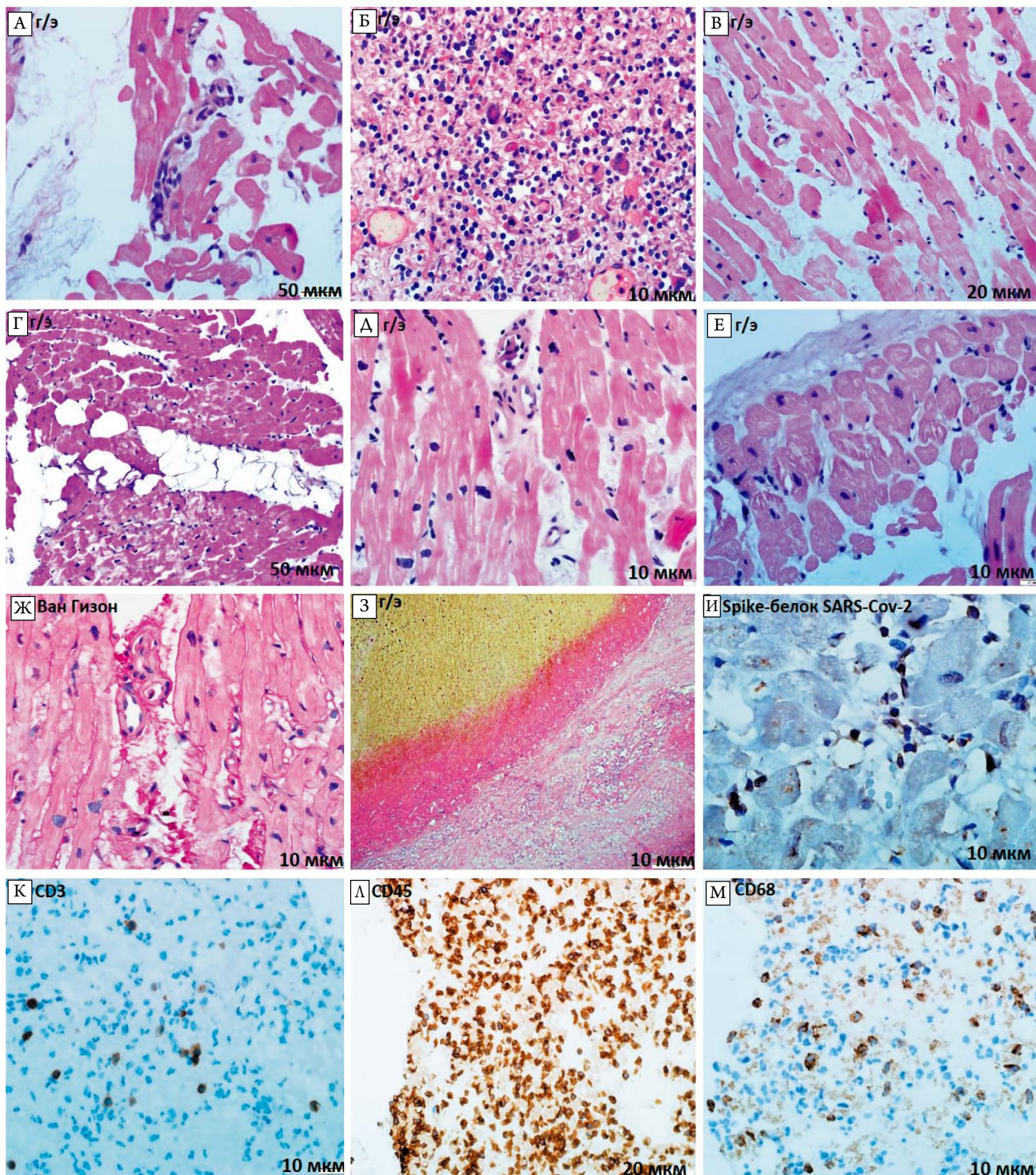
Во всех случаях диагноз активного миокардита был подтвержден. Об активности свидетельствовали призна-

Таблица 2. Характеристика больных с верифицированным морфологически постковидным миокардитом (декомпенсированный вариант)

Параметры/больные	1	2	3	4	5	6
Пол	м	ж	м	ж	м	м
Возраст, лет	56	46	64	45	44	39
Функциональный класс ХСН	III	III–IV	III	III–IV	III–IV	IV
Срок после появления симптомов COVID-19, мес.	6	5	4	2	9	7
Давность кардиологического анамнеза, мес.	6	10	180	16	230	3
Результаты ЭМБ	ЛМ	ГКМ	ЛМ	ЛМ	ЛМ	ЛМ
Эндокардит по данным ЭМБ	–	+	+	–	–	–
Тромбоз по данным ЭМБ	эндокард	эндокард, сосуды	эндокард	сосуды	–	–
РНК SARS-Cov-2 в миокарде	–	+	+	+	+	+
Другие вирусы в миокарде	–	парвовB19	–	парвовB19	–	–
CD3-лимфоциты на 1 мм ²	15	40	15	10	12	40
CD45-лимфоциты на 1 мм ²	20	60	20	15	35	60
Некроз/цитолиз	+	++	+	+	+	++
Эндотелиит	++	+	–	++	+	+
Фиброз	+	+++	+	+	+	–
Липоматоз	–	++	–	–	+++	–
Уровень АКА	+	+++	+++	+++	++	+++
Специфический АНФ	–	–	–	–	1:80	1:160
Снижение вольтажа QRS	+	+	+	++	+	–
МРТ (Lake Louise критерии)	–	+(2)	+(1)	–	+(2)	+(2)
КДР ЛЖ, см	5,5	4,1	6,4	6,4	5,6	6,4
КДО ЛЖ, мл	158	63	177	167	163	193
СДЛА, мм рт. ст.	37	50	57	29	40	50
Исходная ФВ ЛЖ, %	43	37	27	21	20	25
Метилпреднизолон, мг/сутки	24	500 в/в 32	32	32	32	–
ФВ ЛЖ в динамике*, %	46	–	48	47	41	39
Имплантация устройств	–	ЭКС	ИКД	–	–	–
Внезапная сердечная смерть	–	+	–	–	–	–

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия, ЛМ – лимфоцитарный миокардит, ГКМ – гигантоклеточный миокардит, РНК – рибонуклеиновая кислота, АКА – антикардиальные антитела, АНФ – антинуклеарный фактор, МРТ – магнитно-резонансная томография, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса, ЭКС – электрокардиостимулятор, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; * – через 1–2 месяца от начала базисной терапии; степень выраженности морфологических симптомов оценивалась качественно от минимальной (+) до максимальной (+++).

Рисунок 3. Морфологическое (А-З) и иммуногистохимическое (И-М) исследование миокарда у больных с декомпенсированной формой постковидного миоэндокардита



Окраска гематоксилин-эозином (г/э), по Ван Гизону, ИГХ-исследование с антителами к CD3, CD45 лимфоцитам, CD68 (макрофагам) и Spike-белку SARS-Cov-2. Межуточная лимфогистиоцитарная инфильтрация в миокарде (А-Е), эндотелиит (А, Д), тромбоз микрососуда (А), гигантские многоядерные клетки в составе инфильтрата (В), некроз и выраженная дистрофия кардиомиоцитов с утратой поперечно-полосатой исчерченности (В, Д), отек интерстиция (В), периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз (Ж) и липоматоз (Г), склероз и утолщение эндокарда с лимфоидными инфильтратами и пристеночным тромбом (Д), небольшое утолщение эндотелия правого желудочка в отсутствие инфильтратов на фоне эффективной антибактериальной терапии инфекционного эндокардита (Е), пристеночный тромб (З). Экспрессия Spike-протеина SARS-Cov-2 в эндотелии сосудов, клетках инфильтрата (И). Инфильтрация миокарда макрофагами (М) и Т-лимфоцитами – более 7 CD3-позитивных клеток (К) и более 14 CD45-позитивных клеток (Л).

ки гибели (некроз, лизис) и тяжелой дистрофии кардиомиоцитов, а также наличие отека интерстиция у всех больных (рис. 3 А–Д). Клеточные инфильтраты были представлены лимфогистиоцитарными элементами, в одном случае в их составе были также обнаружены гигантские многоядерные клетки (рис. 3 Б), что позволило расценить миокардит, как гигантоклеточный (ГКМ; больная 46 лет с «немым предсердием»). Характерным признаком миокардита был коронариит (эндотелиит), который выявлен в 83% случаев. Тромбозы микрососудов выявлены у 2 из 6 больных (рис. 3 Д).

Наиболее выраженные фиброзные изменения отмечены у больной с ГКМ. В остальных случаях перимускулярный и периваскулярный фиброз был выражен умеренно (рис. 3 Ж), что отражало небольшую давность миокардита, в том числе у больных с предшествующим кардиологическим анамнезом. У пациента с клиническим и МРТ-подозрением на аритмогенную кардиомиопатию выявлен интрамиокардиальный липоматоз (по площади – до 20% биоптата, рис. 3 Г) в сочетании с начальным фиброзом и активным миокардитом; для верификации первичной кардиомиопатии проводится ДНК-диагностика. Субэндокардиальный липоматоз выявлен также у больной с ГКМ и тяжелыми аритмиями.

При сопоставлении морфологических и клинических данных выявлена очень сильная положительная корреляция уровня СРБ с количеством CD3-позитивных ($r=0,926$, $p<0,01$) и CD45-позитивных ($r=0,883$, $p<0,05$) клеток в биоптате, а также количества CD68-позитивных клеток (макрофагов) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($r=0,883$, $p<0,05$).

Результаты вирусологического (методами ПЦР и ИГХ) исследования миокарда

При исследовании миокарда методом ПЦР в реальном времени генома аденовирусов и герпетических вирусов не обнаружено. У двоих пациенток, включая больную с ГКМ, выявлена ДНК парвовируса В19 (табл. 2). Каких-либо морфологических особенностей миокардита в этих случаях не отмечено.

РНК SARS-CoV-2 выявлена у 5 из 6 больных. Минимальным объемом исследуемого материала может объясняться отсутствие вируса у шестого пациента. Миокардит в его случае протекал несколько легче, чем у вирус-позитивных больных, не отмечено значимого повышения титра АКА, срок выполнения биопсии после острой фазы COVID-19 был средним (6 месяцев) и сам по себе не мог служить объяснением отрицательного результата. Максимальный срок после COVID-19, по истечении которого вирус был выявлен в миокарде больного с активным миокардитом, составил 9 месяцев (пациент 44 лет, табл. 2).

Проведено ИГХ-исследование с антителами к нуклеокапсиду и Spike-белку вируса SARS-CoV-2. Выявлена выраженная положительная экспрессия к нуклеокапсиду вируса в кардиомиоцитах и клетках инфильтрата (преимущественно в макрофагах). Положительная реакция к Spike-белку обнаружена в эндотелии сосудов, клетках инфильтрата, включая инфильтрат в эндо- и перикарде (рис. 3 И).

Эндокардит у больных с постковидным миокардитом

Небольшой выпот в полости перикарда (с сепарацией листков менее 1 см) отмечался у трех больных с постковидным миокардитом – если у пациентки с аритмической формой это расценено нами как сопутствующий перикардит, то у двух больных с декомпенсированной формой выпот мог быть проявлением застойной ХСН. В результате диуретической терапии он регрессировал.

Более определенно можно говорить о сопутствующем постковидному миокардиту эндокардите. Клинически, несмотря на небольшое число наблюдений, также необходимо выделить два варианта.

ИЭ, соответствующий критериям этого заболевания в модификации 2015 г., диагностирован у пациента 39 лет с тяжелым миокардитом (табл. 2) и двустворчатым аортальным клапаном. Проявления ИЭ включали затяжную фебрильную лихорадку (с ознобами и потами), которая возобновилась примерно через месяц после острой фазы COVID-19 и непостоянно регистрировалась на протяжении 5 месяцев (регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов сглаживал картину), потерю в весе более 20 кг, нарастание ЭхоКГ признаков аортального стеноза (площадь аортального отверстия оценивалась на уровне 0,9–1,1 см², максимальный градиент до 50 мм рт. ст., скорость на аорте до 4,4 м/с) и аортальной регургитации до II степени, подвижные (до 5 мм) и неподвижные эхопозитивные образования на створках клапана (рис. 2 В), умеренную спленомегалию, анемию до 84 г/л с повышением уровня ферритина (1 832 мкг/л) и умеренной спленомегалией, общевоспалительные изменения в крови (СРБ 177 мг/л, СОЭ 25 мм/час, лейкоциты до 21×10^9 /л со сдвигом формулы влево), повышение уровня прокальцитонина до 1,94 нг/мл (при норме до 0,07 нг/мл), иммунологические феномены (ревматоидный фактор до 41 МЕ/мл). Повторные посевы крови роста не дали.

В то же время отмечались прогрессирующая одышка и стойкое снижение ФВ до 25%, появление периферических отеков, двустороннего выпота в плевральных полостях и в перикарде, повышение титра АКА (включая специфический АНФ в титре 1:160), признаки отека миокарда по данным МРТ (рис. 2 Ж). Через 3 недели от начала антибактериальной терапии цефтриаксоном 2 г/сутки

и ванкомицином 2 г/сутки и в/в введения 50 г иммуноглобулина сохранялась тяжелая систолическая дисфункция. Назначение адекватной кардиотропной терапии не представлялось возможным в связи с выраженной гипотонией (80/60 мм рт. ст.) и развитием ишемического гепатита. При ЭМБ выявлена картина активного лимфоцитарного миокардита с отеком интерстиция, однако признаков эндокардита (как бактериального, так и лимфоцитарного) в ПЖ не было, отмечено лишь утолщение эндокарда (рис. 3 Е). При посеве биоптата роста не получено, методом ПЦР выявлена РНК SARS-CoV-2.

Небактериальный тромбоэндокардит (НБТЭ) у больных 46 и 64 лет с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита, в том числе ГKM (табл. 2). Клинических подозрений на ИЭ и пристеночный тромбоз не было (в том числе при МРТ), в одном случае проводилась антикоагулянтная терапия по поводу ФП. При ЭМБ выявлены признаки лимфоцитарного эндокардита с утолщением и склерозом эндокарда, отдельные биоптаты были полностью представлены тромботическими массами, состоящими из фибрина и эритроцитов и пронизанными нейтрофилами (рис. 3 З). Еще в одном случае (пациент 56 лет, табл. 2) при биопсии выявлен пристеночный тромбоз без эндокардита.

Общей особенностью больных с сочетанием мио-эндокардита (как ИЭ, так и НБТЭ) стали обнаружение РНК SARS-CoV-2 в миокарде и низкий титр антител к антигенам эндотелия в крови, что может расцениваться, как результат выхода этих антител в эндотелий в составе иммунных комплексов. Титры других АКА были значительно повышены.

Подходы к лечению декомпенсированного варианта постковидного миокардита

Большинству (7 из 9) пациентов назначена терапия кортикостероидами, при отсутствии SARS-CoV-2 в миокарде – в сочетании с цитостатиками (миофенолатом 2 г/сутки или азатиоприном 150 мг/сутки). Больной с ГKM была начата пульс-терапия метилпреднизолоном (по 500 мг). Одному пациенту, отказавшемуся от ЭМБ, ИСТ не назначалась, в том числе с учетом его низкой комплаентности. У всех больных, которым проводится ИСТ (за исключением пациентки с ГKM), в сроки 1–6 месяцев получен хороший непосредственный ответ на лечение в виде уменьшения выраженности ХСН, общевоспалительных изменений в крови и возрастания ФВ (табл. 2). Это касается и больного с предварительно пролеченным ИЭ, у которого стероидная терапия только начата.

На момент написания данной статьи все больные (за исключением погибшей) наблюдались не менее 1–2 месяцев от начала базисной терапии миокардита, отмечено значимое клиническое улучшение, возрастание

ФВ (табл. 2), однако оценка отдаленных результатов лечения требует более длительного наблюдения.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые представлена серия из 15 случаев постковидного миокардита, который клинически манифестировал после острой фазы COVID-19 и был диагностирован 2–9 месяцев спустя, в том числе с применением биопсии миокарда.

До сих пор в литературе встречались описания лишь острого коронавирусного миокардита, в единичных случаях подтвержденного при ЭМБ (по данным недавнего обзора, таких случаев всего 9, в основном без вирусологического исследования [13]). Дальнейшее развитие процесса у больных с миокардитом в рамках COVID-19 не отражено в публикациях совсем, либо отслежено на очень коротком промежутке времени. В отношении любых вирусных миокардитов известно, что исходами их могут быть клиническое выздоровление, смерть или хронизация. Для коронавирусного миокардита описаны пока лишь первые два исхода. Примерами клинического улучшения с регрессом сердечной недостаточности являются случаи острого инфарктоподобного миокардита [14], миокардита под маской синдрома такотсубо [15]. Среди фатальных случаев – SARS-CoV-2-позитивные эозинофильный (у молодого пациента без пневмонии [16]), лимфоцитарный миокардит (у больных с тяжелой пневмонией [6]), изолированный миокардит, позитивный по нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2 в миокарде [17]. Морфологи из Падуи выявили лимфоцитарный миокардит в 14% фатальных случаев COVID-19 (3 из 21), однако РНК вируса не изучалась [18].

Вопрос хронизации COVID-19 вообще и миокардита, в частности, является одним из самых интригующих и важных с точки зрения долгосрочного прогноза. В эксперименте *in vitro* показана способность SARS-CoV-2 инфицировать непосредственно кардиомиоциты и активировать врожденный противовирусный иммунитет [19]. Это подтверждают и наши данные о повышенной экспрессии тулл-подобных рецепторов 4 и 9 типов у больных с острым миокардитом [6]. Ряд исследований показывает, что SARS-CoV-2 обладает способностью длительно персистировать в макрофагах [20], вопрос о сроках и возможности его элиминации из организма остается открытым. Возможно, оправданы аналогии с герпетическими инфекциями, инфекцией вирусами гепатита (РНК-содержащим вирусом гепатита С), при которых вирусы пожизненно остаются в организме, поддерживают выработку как противовирусных, так и аутоантител, и при благоприятных для себя условиях вызывают клинически значимые висцеральные поражения. Сопоставление можно проводить и с инфекцией ВИЧ, с которым SARS-CoV-2

имеет общие фрагменты генома, приводя к иммуносупрессии.

Данных о длительной персистенции вируса в миокарде и затяжных постковидных миокардитах пока практически нет. Группой авторов из клиники Шарите описан 59-летний пациент с явлениями ХСН, у которого через 4 недели после развития легочных симптомов при ЭМБ выявлены признаки воспаления и обнаружен геном SARS-CoV-2 [7]. При этом не отмечено некроза кардиомиоцитов, что не позволяло расценить миокардит как активный. Три недели спустя при повторной ЭМБ отмечены редукция воспалительной инфильтрации и элиминация вирусного генома (с явным клиническим улучшением). Таким образом, описан коронавирусный миокардит у пациента с тяжелыми респираторными проявлениями COVID-19, который регрессировал уже к концу второго месяца болезни.

Еще одна публикация представляет случай вируснегативного лимфоцитарного миокардита, диагностированного при ЭМБ через месяц после начала COVID-19 и также быстро регрессировавшего [21]. Описания более позднего SARS-CoV-2-позитивного миокарда нам пока не известны. Опубликована серия МРТ, выполненных в среднем через 71 день после подтверждения COVID-19, однако выявленные изменения напрямую не сопоставляются с клиникой, лишь у 3 больных с наиболее яркими МРТ-изменениями диагноз миокардита подтвержден с помощью ЭМБ [22]. Клинические особенности этого миокардита (давность, наличие вирусного генома?) также не известны.

Наши данные впервые демонстрируют подострый и хронический постковидный миокардит. Его основными критериями, как и при других поствирусных миокардитах, следует считать четкую связь развития или выраженного прогрессирования кардиальных симптомов с перенесенной COVID-19, их появление спустя некоторый латентный период после возникновения лихорадки и респираторных проявлений болезни (от 3–4 недель до 2–4 месяцев), отсутствие четкой корреляции с тяжестью течения COVID-19 (в нашем исследовании это была преимущественно легкая пневмония, стадия КТ-1), возможность разворачивания признаков поражения сердца на фоне «второй волны» лихорадки (аутоиммунная фаза болезни?), стойкое повышение общевоспалительных (лейкоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген) и ряда иммунных показателей в крови (ревматоидный фактор, АНФ и пр.) у пациентов с тяжелым течением миокардита, выраженное повышение титров АКА (в т.ч. специфического АНФ) в крови, типичные для миокардита изменения при МРТ (относительная редкость отека), сохранение симптомов в течении многих месяцев.

Нами выделены две основных клинических формы постковидного миокардита: аритмическая и декомпен-

сированная. У представленных в данном исследовании больных мы не наблюдали трансформации одной формы в другую, что позволяет говорить об устойчивости проявлений миокардита в каждом конкретном случае. Аритмический миокардит, ввиду его меньшей тяжести, мы верифицировали только с помощью МРТ, и в связи с этим не имеем возможности говорить о частоте персистенции вируса в миокарде и морфологических вариантах миокардита. По аналогии с нашими прежними исследованиями можно предполагать, что именно высокая частота персистенции вируса в сочетании с гибелью кардиомиоцитов являются детерминантами более тяжелого течения болезни [23]. Различий по срокам манифестации миокардита, уровню АКА мы не отметили, однако с тяжелым течением ассоциировался больший уровень СРБ.

К своеобразной клинической особенности декомпенсированного постковидного миокардита следует отнести высокую частоту поражения ПЖ уже на ранних этапах болезни. Так, бивентрикулярная форма ХСН диагностирована нами у 7 из 9 больных. Ни в одном случае не было получено убедительных данных за хроническую или острую тромбоэмболию легочной артерии, однако при единственном аутопсийном исследовании в мелких ветвях легочной артерии все же обнаружены тромбы. Несмотря на умеренную степень легочной гипертензии, нельзя исключить подобный механизм перегрузки ПЖ и у других больных – как вследствие гиперкоагуляции в рамках COVID-19, так и в результате эмболии из правых отделов сердца. Можно также предполагать, что степень поражения различных отделов миокарда определяется неравномерной плотностью распределения рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2, который выступает в качестве посредника для проникновения вируса в кардиомиоцит [19]. При анализе трех аутопсийных случаев острого ковидного миокардита поражение ПЖ выявлено у всех и доминировало у одного [18]. Преимущественную дилатацию ПЖ при тяжелом остром миокардите в отсутствие легочной гипертензии описывают и клиницисты [24].

Другой особенностью тяжелого постковидного миокардита следует считать отсутствие выраженной дилатации ЛЖ (у трети наших больных ее вообще не было) в сочетании с выраженным нарушением не только систолической, но и диастолической его функции, в том числе по рестриктивному типу. Это может быть связано с быстротой развития миокардита, выраженным отеком интерстиция (выявлен в 100% биопсий). Существенным механизмом повреждения миокарда является ишемия вследствие тромбоза микрососудов, выявленная нами в трети случаев (по другим данным, до 80% [25]). Клиническая картина включает также разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца (включая крайне

АТТЕНТО®

амлодипин + оломесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттендо®

Показания к применению: Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии оломесартана медоксомилом или амлодипином).

Противопоказания: повышенная чувствительность к оломесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью: стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III-V функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС); артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы: Препарат Аттендо® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг. Максимальная суточная доза оломесартана медоксомила составляет 40 мг.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттендо® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттендо® ЛП - 003818-191219.

* Оломесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней

АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01,

<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

RU_Attento_04_2020_v1_print одобрен 07.2020

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604

3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

необычный синдром «немного предсердия» у пациентки с ГКМ, атриовентрикулярную блокаду). Пока не удалось выделить какие-либо особенности МРТ-паттерна, однако при большем количестве наблюдений можно ожидать их обнаружения.

Следует сказать также о 4 случаях тяжелого постковидного миокардита, который диагностирован у пациентов с предшествующим поражением сердца. У одного пациента это была первичная кардиомиопатия, верифицированная, как вероятная аритмогенная правожелудочковая в сочетании с гетерозиготной формой гемохроматоза (и локальным вовлечением сердца). Оснований думать о наличии миокардита до COVID-19 в этом случае у нас нет. У троих больных можно говорить о дебюте миокардита еще до развития COVID-19, однако диагноз своевременно поставлен не был, ИСТ не проводилась, именно коронавирусная инфекция привела к выраженной декомпенсации и дала основания для проведения ЭМБ, подтвердившей не только миокардит, но и персистенцию SARS-Cov-2. Несомненно, SARS-Cov-2 может инфицировать ранее пораженный миокард и способствовать прогрессированию предшествующего миокардита. Эти случаи отличались особенной тяжестью клинических проявлений (аритмий и ХСН).

У больных с декомпенсированным миокардитом, которым выполнена ЭМБ, в 5 случаях из 6 обнаружена РНК SARS-CoV-2 в миокарде. Наибольший срок после острой COVID-19 составил 9 месяцев, при этом миокардит сохранял все признаки активности и плохо отвечал на стандартную кардиотропную терапию. ИГХ-исследование с антителами к нуклеокапсидному и Spike-антигену коронавируса показало их наличие не только в макрофагах, но и в эндотелии и кардиомиоцитах. Эти данные свидетельствуют о том, что длительная персистенция коронавируса в миокарде (и непосредственно в кардиомиоцитах) является одним из главных механизмов поддержания активного миокардита с развитием некроза, отека и клинической декомпенсацией. Недавние публикации с применением ИГХ подтверждают возможность прямого поражения кардиомиоцитов [17, 26].

Однако даже среди больных с развернутой ХСН SARS-Cov-2 был обнаружен в миокарде не во всех случаях, что свидетельствует о возможности вируснегативного постковидного миокардита и иных механизмах его развития и поддержания. Это прежде всего выработка АКА, которые при острой COVID-19 выявлены нами у 73,5% стационарных больных с коронавирусной пневмонией. Установлена корреляция уровня АКА с признаками поражения сердца (МА, выпотом в полости перикарда), однако повышение титров АКА отмечено и у больных без явных кардиальных симптомов и могло привести к развитию миокардита в будущем [27]. В то же время уровень

АКА коррелировал с общей иммунновоспалительной активностью болезни, тяжестью пневмонии и прогнозом: аутоиммунная реакция на антигены сердца встраивалась в единый аутоиммунный (цитокиновый) шторм. Неоднократно описаны случаи индукции системных аутоиммунных заболеваний после COVID-19 [28], и среди наших больных с постковидным миокардитом мы наблюдали случай аортита (с высоким уровнем АНФ), который требует дальнейшего наблюдения.

В настоящем исследовании высокие титры АКА были выявлены у 93,3% больных, они должны рассматриваться, как один из основных патогенетических механизмов и одновременно – клинических маркеров постковидного миокардита, независимо от степени его тяжести. Установленная нами сильная корреляция количества CD3- и CD45-позитивных лимфоцитов в биоптатах миокарда с уровнем СРБ (и макрофагов – с уровнем СОЭ) отражает связь тяжелого постковидного миокардита с уровнем системного воспаления и также должна учитываться при постановке диагноза. Таким образом, полученные клиничко-морфологические данные позволяют выделить вирусопозитивную и вируснегативную формы постковидного миокардита, причем при этих двух формах существенную роль в поддержании воспаления играют аутоиммунные механизмы. То же касается, очевидно, и случаев постковидного эндокардита.

В литературе встречаются единичные описания эндокардита, развившегося во время или после COVID-19. Так, описан сходный с нашим молодой пациент с двусторонним аортальным клапаном, у которого на высоте коронавирусной пневмонии появились симптомы ИЭ аортального клапана в сочетании с признаками ишемии на ЭКГ и атриовентрикулярной блокадой, однако о снижении ФВ не сообщается, ЭМБ не проводилась [29]. Также в острую фазу COVID-19 развился ИЭ протезированных митрального [30], аортального клапана [31]; в обоих случаях из крови получен рост *Staphylococcus aureus*. В качестве предрасполагающих к ИЭ механизмов рассматривают способность SARS-Cov-2 вызывать функциональное истощение CD4 и CD8 Т-лимфоцитов [31], а также активировать прокоагулянтный каскад [32].

В целом, пока не выявлено нарастания частоты ИЭ в период пандемии COVID-19 [33]. Однако в этих условиях диагностика ИЭ затягивается ввиду необходимости дифференциальной диагностики с COVID-19 и обусловленных этим сложностей с госпитализацией [34]. Еще более сложно верифицировать НБТЭ в рамках COVID-19. По сути, это возможно только при ЭМБ или аутопсии, и такие случаи описаны. Так, у пациента с подозрением на миокардит (повышение уровня тропонина, депрессия сегмента ST) ЭМБ не выявила активного миокардита, но показала нейтрофильную инфильтрацию в эндокарде

[35]. На наш взгляд, несмотря на отсутствие вегетаций на клапанах, нарушения их функции и отрицательную гемокультуру, исключить бактериальную этиологию эндокардита все же не представляется возможным. Столь же неоднозначен случай ИЭ митрального клапана с эмболией в мозг [34]. Описан случай посмертной диагностики марантического (небактериального) эндокардита при COVID-19 [36].

Мы наблюдали два случая тромбоэндокардита, в которых его небактериальная природа подтверждалась исключительно лимфоцитарным составом инфильтратов в миокарде. В обоих случаях диагноз эндокардита был поставлен с помощью ЭМБ, он сочетался с тяжелым SARS-Cov-2-позитивным миокардитом, что позволяет говорить о прямой роли вируса в индукции такого эндокардита. Его особенностью было образование пристеночных тромбов в ПЖ, которые не были распознаны клинически; трикуспидальная недостаточность рассматривалась как относительная, поскольку явных признаков поражения клапана не было. Нам представляется, что такой тромбоэндокардит специфичен для инфекции SARS-Cov-2 и может предрасполагать к ИЭ. Пока не вполне ясно, может ли он развиваться изолированно от миокардита.

Наконец, безусловный интерес представляет описанный нами пациент с сочетанием ИЭ двустворчатого аортального клапана и тяжелого SARS-CoV-2-позитивного лимфоцитарного миокардита. Подобное сочетание ранее не описано, оно напрямую связано с патогенезом COVID-19 и представляет наибольшие сложности как в диагностике, так и в лечении. Учитывая отрицательные посеы (в том числе биоптатов миокарда) и отсутствие признаков эндокардита при ЭМБ, мы не можем до конца исключить вирусную природу поражения клапана, хотя спленомегалия и резкое повышение уровня прокальцитонина в сочетании с эффектом антибиотиков говорят в пользу ИЭ. Для «классического» ИЭ возможность сочетания с миокардитом (как иммунным, так и бактериальным) хорошо известна, однако на практике тяжелый миокардит с резким падением ФВ развивается редко, описания подобных случаев буквально единичны [37]. Назначения кортикостероидов рекомендуют всячески избегать, используя иные возможности (плазмаферез, иммуноглобулин внутривенно) [38]. Однако у больных с ИЭ на фоне коронавирусной пневмонии стероиды успешно назначались вместе с антибиотиками [30].

На сегодняшний день кортикостероиды (короткие курсы дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолона в умеренных дозах) остаются единственной группой препаратов, для которых доказано положительное влияние на прогноз (достоверное снижение летальности) у больных с тяжелой коронавирусной пневмонией [39, 40]. У больных с миокардитом, и тем бо-

лее эндокардитом, их эффективность пока специально не оценивалась, однако их с успехом применяли в составе комплексной терапии [41]. Наиболее интересным нам представляется случай успешного применения ИСТ (стероиды с цитостатиком) в течение двух месяцев у больного с ретроспективным диагнозом COVID-19 – исходно при ЭМБ от февраля 2020 г. миокард на SARS-Cov-2 не исследовался, миокардит расценен как вируснегативный [42]. Обнаружение РНК в биоптатах стало основанием для срочной отмены ИСТ, что едва ли оправдано. Не меньше оснований обсуждать целесообразность применения антикоагулянтов у больных с миокардитом, тромбозом микрососудов миокарда и тем более тромбоэндокардитом.

В итоге, следует констатировать, что пандемия COVID-19 создает новую реальность в и без того недостаточно изученной области воспалительных заболеваний миокарда. Настоящее исследование показывает, что это касается не только и не столько острых, сколько хронических миокардитов, которые в большинстве случаев расцениваются в широкой клинической практике, как «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП). В своих публикациях нам не раз приходилось отмечать, что этот диагноз является синдромным, собирательным, и зачастую только ЭМБ позволяет распознать истинную природу болезни. С 2020 г. структура больных с синдромом ДКМП, несомненно, претерпит изменения – в нее волеется значительный пул пациентов с хроническим постковидным миокардитом, в том числе вирусопозитивным. Уже в первой публикации на эту тему SARS-Cov-2-позитивный миокардит был выявлен у 5 из 104 больных с синдромом ДКМП [4]. Истинную частоту и подходы к лечению такого миокардита еще предстоит определить.

Выводы

1. Инфекция SARS-Cov-2 приводит к развитию не только острого, но и подострого/хронического миокардита, клинические проявления которого развиваются в сроки от 1 до 4–6 месяцев после острой COVID-19. Постковидный миокардит проявляется в двух основных клинических формах – изолированной аритмической и декомпенсированной (систолическая дисфункция с дилатацией камер или без нее).
2. Основными механизмами постковидного миокардита являются длительная персистенция SARS-Cov-2 в миокарде (кардиомиоцитах, эндотелии, макрофагах) у части больных (83,3% в настоящем исследовании, максимальный срок выявления SARS-Cov-2 после COVID-19–9 месяцев) в сочетании с высокой иммунной активностью (высокие титры антикардиальных антител у 93,3% больных).
3. К его особенностям следует отнести закономерное вовлечение ПЖ (преимущественно бивентрикуляр-

- ный характер сердечной недостаточности), возможность развития тяжелой систолической и диастолической дисфункции ЛЖ без его дилатации, стойкое повышение острофазовых показателей и иммуновоспалительных маркеров у части больных, высокую частоту коронарита с развитием ишемии, а также сочетания с перикардитом и эндокардитом. SARS-CoV-2 может присоединяться к предшествующим заболеваниям миокарда (как генетической, так и воспалительной природы) и существенно утяжелять их течение.
4. В условиях пандемии любая неясная дисфункция миокарда требует проведения серодиагностики новой коронавирусной инфекции.

5. Инфекция SARS-CoV-2 способна индуцировать как хронический небактериальный лимфоцитарный тромбоэндокардит, так и инфекционный эндокардит (первый может становиться фоном для развития второго). В обоих случаях значительную роль играют персистенция вируса в миокарде и аутоиммунные механизмы; типично сочетание с лимфоцитарным миокардитом.
6. В лечении постковидного миоэндокардита следует рассматривать возможность применения кортикостероидов и антикоагулянтов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancia G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *Journal of Hypertension*. 2021;39(7):1282–92. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819
2. Blagova O.V., Varionchik N.V., Beraia M.M., Zaidenov V.A., Kogan E.A., Sarkisova N.D. et al. COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (Recurrent Infectious Immune): Specifics of the Diseases Course, the Role of Basic Therapy (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):550–6. [Russian: Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., Зайденов В.А., Коган Е.А., Саркисова Н.Д. и др. COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):550–6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-16
3. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ehf.1828
4. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
5. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, Jansen T, Geyer M, Hahn F et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1661–3. DOI: 10.1093/cvr/cvaa160
6. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
7. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, Baumeier C, Morawietz L, Elsaesser A et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 102:70–2. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.012
8. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
9. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. “The long tail of Covid-19” – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Research*. 2021;9: 1349. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2
10. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(24):3158–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
11. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
12. 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%99CR_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%99CR_COVID-19_v7.pdf]
13. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3):314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
14. Sassone B, Muser D, Bruno A, Campo G, Righi R, Zerbini M et al. Concealed SARS-CoV-2 interstitial pneumonia unmasked by infarct-like acute myocarditis. *European Heart Journal - Case Reports*. 2020;4(F11):1–2. DOI: 10.1093/ehjcr/ytal158
15. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
16. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;39(3):263–8. DOI: 10.1080/15513815.2020.1761491
17. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Esposito-Fava A, Barraud D et al. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135(2):577–81. DOI: 10.1007/s00414-020-02500-z
18. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry M-C et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *European Heart Journal*. 2020;41(39):3827–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664

19. Sharma A, Garcia G, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugawami V et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell Reports Medicine*. 2020;1(4):100052. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100052
20. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(2):192–201. DOI: 10.1164/rccm.202008-3265OC
21. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, Nahmani Y, Cacoub P, Cohen-Solal A et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4371–6. DOI: 10.1002/ehf2.13047
22. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
23. Blagova O.V., Osipova Yu.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):30–40. [Russian: Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30–40]. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40
24. Oleszak F, Maryniak A, Botti E, Abraham C, O. Salifu M, Youssef M et al. Myocarditis Associated with COVID-19. *American Journal of Medical Case Reports*. 2020;8(12):498–502. DOI: 10.12691/ajm-cr-8-12-19
25. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry M-C, Alexander MP, Roden AC et al. COVID-19–Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation*. 2021;143(3):230–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754
26. Albert CL, Carmona-Rubio AE, Weiss AJ, Procop GG, Starling RC, Rodriguez ER. The Enemy Within: Sudden-Onset Reversible Cardiogenic Shock with Biopsy-Proven Cardiac Myocyte Infection by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Circulation*. 2020;142(19):1865–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050097
27. Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):85–97. [Russian: Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):85–97]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4054
28. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(2):155–62. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776
29. Toth E, Dancy L, Amin-Youssef G, Papachristidis A, Dworakowski R. Collateral implications of the COVID-19 pandemic: belated presentation of infective endocarditis in a young patient. *European Heart Journal*. 2020;41(45):4365. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa633
30. Alizadehasl A, Salehi P, Roudbari S, Peighambari MM. Infectious endocarditis of the prosthetic mitral valve after COVID-19 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(48):4604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa852
31. Choudhury I, Han H, Manthani K, Gandhi S, Dabhi R. COVID-19 as a Possible Cause of Functional Exhaustion of CD4 and CD8 T-cells and Persistent Cause of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Cureus*. 2020;12(7):e9000. DOI: 10.7759/cureus.9000
32. Mantero V, Rigamonti A, Basilico P, Sangalli D, Scaccabarozzi C, Salmaggi A. Stroke in a Feverish Patient with COVID-19 Infection and Unknown Endocarditis. *Journal of Clinical Neurology*. 2020;16(4):707–8. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.4.707
33. Havers-Borgersen E, Fosbøl EL, Butt JH, Petersen JK, Dalsgaard A, Kyhl F et al. Incidence of infective endocarditis during the coronavirus disease 2019 pandemic: A nationwide study. *IJC Heart & Vasculture*. 2020;31:100675. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100675
34. Dilan Balata, Johan Møllergård, David Ekqvist, Jacek Baranowski, Isidro Albert Garcia, Marina Volosyraki et al. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Presentation of COVID-19. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;7(8):001811. DOI: 10.12890/2020_001811
35. Aikawa T, Ogino J, Kudo T, Kashiwagi Y. Late-onset endocarditis after coronavirus disease 2019 infection. *European Heart Journal*. 2021;ehab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab065
36. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245–53. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
37. Royston AP, Gosling OE. Patient with native valve infective endocarditis and concomitant bacterial myopericarditis. *BMJ Case Reports*. 2018;2018:bcr-2018-224907. DOI: 10.1136/bcr-2018-224907
38. Tyrin V.P. Infective endocarditis. 2nd edition, expanded and revised. -M.: GEOTAR-Media;2013. - 368 p. [Russian: Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. 2-е издание, дополненное и переработанное. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 368с]. ISBN 978-5-9704-2080-5
39. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
40. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–29. DOI: 10.1001/jama.2020.17022
41. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*. 2020;42(2):206. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
42. Hudowenz O, Klemm P, Lange U, Rolf A, Schultheiss H-P, Hamm C et al. Case report of severe PCR-confirmed COVID-19 myocarditis in a European patient manifesting in mid January 2020. *European Heart Journal – Case Reports*. 2020;4(6):1–6. DOI: 10.1093/ehjcr/ytta286

Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

<i>Цель</i>	Представить клинические наблюдения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛАГ), перенесших хирургическое вмешательство в виде тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.
<i>Материал и методы</i>	За период с 2016 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России было проведено 127 открытых хирургических вмешательств по лечению ХТЛАГ в виде тромбэндартерэктомии. В данное исследование вошли 113 больных, включенных в диспансерного группу и регистр Центра, срок наблюдения за которыми составил более 6 месяцев после операции. Проведена оценка клинико-функциональных особенностей течения COVID-19 в изучаемой группе.
<i>Результаты</i>	В группе диспансерного наблюдения пациентов с ХТЛАГ, перенесших хирургическое лечение, зарегистрировано 5 (4,4%) случаев COVID-19. У одного пациента течение заболевания было бессимптомным, у остальных – с типичными клиническими проявлениями и развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. Случаев, потребовавших применения искусственной вентиляции легких, а также летальных исходов не зарегистрировано. Все пациенты с COVID-19 в качестве базисной терапии ХТЛАГ принимали антикоагулянты, у двоих, в результате наличия резидуальной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), дополнительно применялась ЛАГ-специфическая терапия. Во время лечения COVID-19 коррекции антикоагулянтной и ЛАГ-специфической терапии не требовалось.
<i>Заключение</i>	Группа пациентов с ХТЛАГ является уникальной патофизиологической моделью для изучения влияния COVID-19 в условиях скомпрометированного легочного сосудистого русла. Уровень заболеваемости COVID-19 в изучаемой группе диспансерного наблюдения составил 4,4%, летальных исходов не зарегистрировано. Оценка роли постоянной антикоагулянтной и ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ХТЛАГ, перенесших хирургическое вмешательство, при COVID-19, а также оценка роли COVID-19 в прогрессировании ХТЛАГ заслуживают дальнейшего изучения.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; новая коронавирусная инфекция; COVID-19
<i>Для цитирования</i>	Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Lomivorotov V.V., Chernyavsky A.M. Clinical observations of COVID-19 infection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(6):28–34. [Russian: Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М. Клинические наблюдения инфекции COVID-19 у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):28–34]
<i>Автор для переписки</i>	Логинова Ирина Юрьевна. E-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом 2-го типа с развитием острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), продолжает оставаться серьезной проблемой системы здравоохранения, затрагивающей миллионы людей во всем мире [1, 2].

Наибольшую опасность данное инфекционное заболевание представляет для лиц пожилого возраста, а также с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем [3, 4].

В настоящее время известно, что вирус SARS-Cov-2 вызывает тяжелую эндотелиальную дисфункцию посредством механизмов, которые напоминают механизмы формирования легочной гипертензии, такие как воспаление, гипоксия и микротромбоз [5]. Возможность остаточного эндотелиального повреждения, ведущего к развитию хронического ремоделирования легочных сосудов у выживших после COVID-19 пациентов, требует особой осторожности и дальнейшего наблюдения в связи с риском развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛАГ) [3].

В данном контексте пациенты с ХТАГ неинфекционного происхождения являются уникальной клинической моделью для изучения воздействия SARS-CoV-2 на легочное сосудистое русло. Патофизиологические процессы, происходящие при ХТАГ, затрагивают не только сердечно-сосудистую, но и респираторную систему организма, приводя к характерным проявлениям в виде одышки и непереносимости физической нагрузки [6]. Ремоделирование крупных и мелких легочных сосудов, нарушение легочной перфузии, застой в системе малого круга кровообращения на фоне нарушений в системе гемостаза при ХТАГ являются факторами, способствующими повышению риска инфекционных респираторных заболеваний [3]. Таким образом, данная модель, с одной стороны характеризуется взаимным отрицательным влиянием общих для ХТАГ и COVID-19 механизмов повреждения эндотелия, микротромбообразования и фиброзных изменений легочной ткани, а с другой стороны – возможным протективным действием постоянной антикоагулянтной и специфической для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ-специфической) терапии у пациентов с ХТАГ в отношении проявлений COVID-19.

В литературе на настоящее время сообщалось лишь о нескольких случаях COVID-19 у пациентов с ХТАГ [7, 8]. Это можно объяснить как низкой распространенностью ХТАГ в общей популяции, так и повышением осведомленности пациентов групп диспансерного наблюдения с особым акцентом на соблюдение мер социального дистанцирования. Тем не менее уязвимость дыхательной системы пациентов с ХТАГ для инфекционных заболеваний диктует необходимость дальнейшего изучения и систематизации случаев COVID-19 у данной категории больных.

Цель исследования

Цель данного исследования – представить клинические наблюдения инфекции COVID-19 у пациентов с ХТАГ, перенесших хирургическое вмешательство в виде тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из ветвей легочной артерии.

Материал и методы

В период с 2016 по 2020 год в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России было проведено 127 открытых хирургических вмешательств по лечению ХТАГ в виде ТЭЭ из ветвей легочной артерии. Средний возраст пациентов на момент операции составил $51 \pm 6,4$ лет, мужчин было 76 (60%), женщин – 51 (40%). В госпитальном периоде после ТЭЭ зарегистрировано 11 случаев летального исхода (8,7% случаев), в отдаленном периоде наблюдения от неинфекционных причин умерли 3 человека. В данное ретроспективное одноцен-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до хирургического вмешательства

Параметр	Значение для общей группы, n=113
Пол мужской, n (%)	68 (60)
Возраст, годы	$51 \pm 7,1$
Индекс массы тела, кг/м ²	$28 \pm 6,3$
Функциональный класс по классификации NYHA	
II, n (%)	15 (13)
III, n (%)	88 (78)
IV, n (%)	10 (9)
Генетически подтвержденная тромбофилия, n (%)	54 (48)
Тромбофлебит нижних конечностей, n (%)	83 (73)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (12)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	35 (31)
Сахарный диабет, n (%)	2 (1,8)
Фракция выброса левого желудочка, %	$66 \pm 6,9$
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	$39 \pm 4,1$
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	$46 \pm 9,5$
Соппротивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см ⁻⁵	770 ± 122
Артериальная оксигенация, %	$94 \pm 2,0$
Прием ЛАГ-специфической терапии до хирургического вмешательства, n (%)	42 (37)

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

тровое исследование вошли 113 больных, включенных в диспансерную группу и регистр Центра, срок наблюдения за которыми составил более 6 месяцев после операции. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты при включении в исследование подписывали добровольное информированное согласие, протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом.

Предоперационная верификация диагноза ХТАГ, оценка объема поражения легочного русла, состояния легочной перфузии были основаны на результатах катетеризации правых отделов сердца с ангиопульмонографией. Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме ТЭЭ в условиях глубокой гипотермии (18°C) и циркуляторного ареста.

Диагноз новой коронавирусной инфекции и степень тяжести заболевания установлены по результатам клинико-лабораторных исследований, рентгенографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Получение медицинской документации выполнено с помощью дистанционных методов связи.

В исследовании также анализировались пол, возраст, антропометрические данные, клинико-функциональные данные о состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, наличие осложнений в послеоперационном периоде ТЭЭ, наличие у пациентов сопутствующей патологии, соблюдение рекомендаций по приему лекарственных препаратов.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1. Проверка нормальности распределения изучаемых параметров проводилась с использованием W критерия Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), качественные перемен-

ные – в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения.

Результаты

Исходная характеристика пациентов с ХТАГ, перенесших ТЭЭ и включенных в исследование, представлена в таблице 1. ЛАГ-специфическая терапия применялась у 42 (37%) пациентов с ХТАГ в качестве «моста» к хирургическому лечению. В отдаленном периоде наблюдения после ТЭЭ ЛАГ-специфическая терапия применялась у 17 (15%) пациентов в результате развития у них резидуальной легочной гипертензии. Антикоагулянтная терапия была показана всем пациентам, перенесшим ТЭЭ. Варфарин принимали 39% пациентов (суточная до-

Таблица 2. Характеристика пациентов, перенесших хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Пациент	С	Ш	А	М	З
Пол	Жен.	Жен.	Муж.	Муж.	Муж.
Возраст, годы	52	63	40	69	37
Срок после операции	4 года	2 года	4 года	1 год	3 года
Антикоагулянтная терапия, суточная доза препарата	Варфарин 2,5 мг	Варфарин 2,5 мг	Ривароксабан 20 мг	Варфарин 2,75 мг	Варфарин 2,5 мг
ЛАГ-специфическая терапия, суточная доза препарата	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Риоцигуат 3 мг	Риоцигуат 3 мг
Начало заболевания	Июнь 2020	Август 2020	Июль 2020	Июнь 2020	Июль 2020
Длительность госпитализации, сутки	14	34	20	22	–
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	0	3	0	0	–
Клиническая симптоматика COVID-19	Лихорадка 3 суток, одышка, сухой кашель, общая слабость, повышение АД до 150/100 мм рт. ст.	Лихорадка более 20 суток, боль в горле, одышка, общая слабость, тахикардия, снижение АД	Лихорадка 7 суток, одышка, боль в грудной клетке, кашель, отсутствие обоняния и вкуса, тахикардия, снижение АД, эпизоды потери сознания	Лихорадка 4 суток, боль в горле, одышка, общая слабость, повышение АД до 160/100 мм рт. ст.	Бессимптомное течение
Результаты МСКТ органов грудной клетки	Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, поражение 60% легочной ткани	Вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония, поражение более 50% легочной ткани	Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, поражение более 50% легочной ткани	Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, изменения по типу «матового стекла», поражение 25% легочной ткани	Не выполнялось
Артериальная сатурация, %	84%	80%	96%	90%	97%
Лечение COVID-19, суточная доза препарата	Осельтамивир 150 мг, азитромицин 500 мг, варфарин 2,5 мг, бромгексин 16 мг, витамин С 1000 мг	Осельтамивир 150 мг, левофлоксацин 500 мг, амоксициллин + клавулоновая кислота 1500 мг, варфарин 2,5 мг, амброксол 90 мг, витамин С 1000 мг	Осельтамивир 150 мг, азитромицин 500 мг, ривароксабан 20 мг, бромгексин 16 мг, витамин С 1000 мг	Осельтамивир 150 мг, левофлоксацин 500 мг, варфарин 2,75 мг, бромгексин 16 мг, витамин С 1000 мг	Не проводилось

АД – артериальное давление, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия,

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.



эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

РАННЕЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ

**МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴**

ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ* В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

СТАБИЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АД В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ¹⁻⁴

STADA
Наша миссия – ваше здоровье

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, олмесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олмесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД

дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной

функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Нижфарм», Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278 80 88,
E-mail: med@stada.ru
www.stada.ru

Дата выхода материала июнь 2021 г. 6666822002M00072

за 2,5–2,75 мг под контролем уровня МНО), ривароксабан (суточная доза 20 мг) или дабигатрана этексилат (суточная доза 300 мг) – 52,2% пациентов. Десять человек (8,8%) в отдаленном периоде наблюдения не соблюдали данные рекомендации либо принимали препараты нерегулярно. Пациентов, потерянных для дальнейшего наблюдения после ТЭЭ, не было выявлено.

Среди всех пациентов с ХТАГ, включенных в группу диспансерного наблюдения после перенесенной ТЭЭ, в период с марта 2020 г. по сентябрь 2020 г. зарегистрировано 5 (4,4%) случаев COVID-19 (табл. 2).

У одного пациента диагноз COVID-19 был установлен при бессимптомном течении инфекционного процесса, а анализ на COVID-19 проводился в связи с выездом за пределы Российской Федерации. В остальных 4 случаях инфекционный процесс протекал с клиническими проявлениями и был осложнен развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. Данные пациенты не выезжали за пределы региона проживания, контакт с лицами, переносившими COVID-19, установлен у троих заболевших.

Клиническая картина COVID-19 у пациентов с ХТАГ, перенесших ТЭЭ, характеризовалась лихорадкой от 3 суток и более, общей слабостью, одышкой. Всем пациентам была проведена МСКТ органов грудной клетки, по результатам которой было верифицировано развитие двусторонней полисегментарной пневмонии с поражением легочной ткани от 25% до 60%.

Лечение COVID-19 при наличии клинических проявлений было начато в первые сутки заболевания. Все четверо пациентов на 3–7-е сутки после появления клинической симптоматики были госпитализированы в стационар в связи с нарастанием одышки (частота дыхательных движений более 25 в минуту), снижением артериальной сатурации до 80–90% и/или снижением артериального давления. В одном случае снижение артериального давления сопровождалось эпизодами нарушения сознания.

Все пациенты для лечения COVID-19 принимали противовирусные препараты, антикоагулянты, муколитики, жаропонижающие. В связи с высоким риском микст-инфекции применяли эмпирическую антибактериальную терапию. В одном случае тяжелого течения пневмонии (женщина, 63 года) потребовался перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, ингаляции кислорода, prone-позиция с положительным эффектом. Тенденция к снижению артериального давления у двух пациентов и повышение артериального давления у двух пациентов потребовали коррекции доз антигипертензивной терапии.

Мазки из ротоглотки на наличие SARS-CoV-2 были исследованы у всех пациентов. После двукратного полу-

чения отрицательного результата и купирования симптомов инфекционного заболевания на 14–34-е сутки госпитализации пациенты были выписаны из стационара. Летальных исходов не зарегистрировано.

Пациенты с ХТАГ, перенесшие ТЭЭ, с подтвержденным COVID-19 осуществляли телефонный контакт с врачом, курирующим группу диспансерного наблюдения. Проводилось дистанционное наблюдение совместно с очным осмотром врачами инфекционного отделения на этапе госпитализации и терапевтами из поликлиники по месту жительства и/или врачами скорой медицинской помощи на амбулаторном этапе. Пациентам с ХТАГ, перенесшим хирургическое лечение, в условиях пандемии было рекомендовано соблюдение режима самоизоляции, правил личной гигиены, масочного режима в общественных местах. Контроль состояния сердца по результатам эхокардиографии, выполненной на этапе госпитализации, не выявил значимых нарушений сократительной функции миокарда, а также значимого повышения уровня давления в легочной артерии по сравнению с результатами до перенесенной пневмонии COVID-19. Эпизодов тромбоэмболии во время лечения и после перенесенного COVID-19 не зарегистрировано.

Следует отметить, что все пациенты изучаемой группы с COVID-19 выполняли рекомендации по приему антикоагулянтов в качестве базисной терапии основного заболевания: четверо пациентов принимали варфарин, один – ривароксабан. В связи с наличием резидуальной легочной гипертензии после ТЭЭ двое пациентов принимали ЛАГ-специфическую терапию. Во время лечения COVID-19 коррекции антикоагулянтной и ЛАГ-специфической терапии не требовалось.

Обсуждение

Пациенты с хронической легочной гипертензией, в том числе тромбоэмболического генеза, являются группой риска развития инфекционных заболеваний дыхательной системы [1, 2]. В проведенном исследовании нами проанализированы случаи COVID-19 среди пациентов с ХТАГ, перенесших хирургическое вмешательство, и включенных в регистр Центра для диспансерного наблюдения.

В настоящее время отсутствуют данные крупных международных исследований о частоте встречаемости COVID-19 у пациентов с ХТАГ. По результатам нашего исследования, среди 113 человек группы диспансерного наблюдения, перенесших ТЭЭ, у 5 пациентов зарегистрирована лабораторно подтвержденная COVID-19. Полученные данные согласуются с результатами немногочисленных исследований, свидетельствующих о сопоставимости распространения COVID-19 у пациентов с ХТАГ с общей популяцией [7, 8].

Наиболее частым осложнением COVID-19 является пневмония с тяжелой альтерацией ткани легких в виде диффузного альвеолярного повреждения, у 3–4% пациентов регистрируется острый респираторный дистресс-синдром [1, 2]. Постинфекционное повреждение легочной ткани, развитие легочного фиброза и микроциркуляторные нарушения в системе легочной артерии у пациентов, перенесших COVID-19, приводят к формированию значимой медико-социальной проблемы – снижению физической работоспособности и трудоспособности населения в целом.

Клиническая картина COVID-19 в изучаемой группе не имела каких-либо отличительных особенностей. Кроме случая бессимптомного носительства SARS-CoV-2, у всех пациентов наблюдались лихорадка, одышка, общая слабость. Результаты МСКТ показали наличие признаков двусторонней полисегментарной пневмонии с объемом поражения легочной ткани 25–60%. Вопреки мнению экспертов относительно высокого риска тяжелого течения COVID-19 при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях [9], необходимости длительной респираторной поддержки и летальных случаев в изучаемой группе не зарегистрировано.

Эпизодов тромбоэмболии, прогрессирования легочной гипертензии на фоне COVID-19 у пациентов с ХТАГ, перенесших ТЭЭ, не было. Отличие в методах лечения COVID-19 у пациентов с ХТАГ, перенесших ТЭЭ, состояло в отсутствии необходимости дополнительного назначения антикоагулянтной терапии ввиду постоянного приема данной категории препаратов пациентами изучаемой группы.

В настоящее время некоторыми авторами высказывается гипотеза патофизиологического сходства поражения легочных сосудов при ХТАГ и COVID-19 [10]. Поражение легких, связанное с COVID-19, является результатом взаимосвязанных патофизиологических процессов, в которых дисфункция эндотелия играет важную роль, приводя к развитию тромбозов и вазомоторных нарушений. Повреждение эндотелия и микротромбоз легочных сосудов, в свою очередь, приводят к вентилиционно-перфузионному несоответствию, а также нарушению регуляции тонуса сосудов, усугубляя гипоксемию [11, 12].

Таким образом, патоморфология COVID-19 выходит за рамки воспалительной реакции на вирусную инфекцию. Повреждение эндотелия при COVID-19, при-

водящее к коагулопатии, сужению сосудов и воспалению имеет первостепенное значение для патогенеза тяжелого повреждения легких [3]. Существуют исследования, свидетельствующие о более выраженном повреждении легочного сосудистого русла при COVID-19 по сравнению с другими респираторными инфекционными заболеваниями, в том числе с гриппом H1N1 [11].

Роль постоянной антикоагулянтной, а также ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ХТАГ в условиях пандемии COVID-19 также требует дальнейшего изучения [3, 12]. Среди обследованных пациентов обращает на себя внимание преобладание приема варфарина в качестве антикоагулянтной терапии: четверо из пяти пациентов. Тогда как в общей диспансерной группе варфарин принимали только 39% пациентов. Резидуальная легочная гипертензия, потребовавшая применения ЛАГ-специфической терапии, в изучаемой группе зарегистрирована у 15% (17 человек) пациентов с ХТАГ, перенесших ТЭЭ. Среди случаев COVID-19 двое из пяти пациентов имели резидуальную легочную гипертензию и получали ЛАГ-специфическую терапию.

Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер. Можно также предположить, что часть пациентов перенесли COVID-19 в легкой или бессимптомной форме ввиду отсутствия показаний для лабораторного тестирования. Ограниченное число наблюдений диктует необходимость осторожной интерпретации полученных данных и последующего их изучения.

Заключение

Группа пациентов с ХТАГ является уникальной патофизиологической моделью для изучения влияния COVID-19 в условиях скомпрометированного легочного сосудистого русла. Уровень заболеваемости COVID-19 в изучаемой группе диспансерного наблюдения составил 4,4%, летальных исходов не зарегистрировано. Оценка роли постоянной антикоагулянтной и ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ХТАГ, перенесших хирургическое вмешательство, при COVID-19, а также оценка роли COVID-19 в прогрессировании ХТАГ заслуживают дальнейшего изучения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 11.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. Coronavirus Disease (COVID-19). Situation Report – 189. Av. at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200727-covid-19-sitrep-189.pdf?sfvrsn=b93a6913_2.
2. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 8.1 (01.10.2020). Av. at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach->

- es/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_(v.8.1).pdf?1601561462. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8.1 (01.10.2020). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_\(v.8.1\).pdf?1601561462](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_(v.8.1).pdf?1601561462)]
3. Nuche J, Segura de la Cal T, Jiménez López Guarch C, López-Medrano F, Delgado CP-O, Ynsaurriaga FA et al. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostics*. 2020;10(8):548. DOI: 10.3390/diagnostics10080548
4. Avdeev S.N., Tsareva N.N., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Yaroshetskiy A.I. Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit. *Pulmonology*. 2020;30(2):151–63. [Russian: Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Ярошецкий А.И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на догоспитальном этапе. *Пульмонология*. 2020;30(2):151–63]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163
5. Potus F, Mai V, Lebreton M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, LaJoie AC et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020;319(2):L277–88. DOI: 10.1152/ajplung.00195.2020
6. Exercise and Sports Pulmonology: Pathophysiological Adaptations and Rehabilitation. Cogo A, Bonini M, Onorati P, editors – Cham: Springer International Publishing; 2019. - 216 p. ISBN 978-3-030-05257-7
7. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, Joseloff E, Rosenzweig EB. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulmonary Circulation*. 2020;10(2):204589402092279. DOI: 10.1177/2045894020922799
8. Segura de la Cal T, Nuche J, Jiménez López-Guarch C, Pérez-Olivares C, Velázquez M, López-Medrano F et al. Unexpected Favourable Course of Coronavirus Disease 2019 in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients. *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56(11):749–52. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.004
9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
10. Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin- Converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2020;20(6):807–11. DOI: 10.2174/1871530320666200427112902
11. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
12. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(1):54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭХОГЕННОСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК, У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 40–64 ЛЕТ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

<i>Цель</i>	Выявить клинико-лабораторные параметры, связанные с эхогенностью атеросклеротической бляшки (АСБ) по данным анализа медианы серой шкалы (Grey-scale median, GSM), у пациентов в возрасте 40–64 лет.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. GSM-анализ полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6.
<i>Результаты</i>	Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания наблюдались у 31 (21,4%) пациента. Корреляционный анализ установил обратные взаимосвязи между GSM и индексом массы тела (ИМТ) ($r=-0,359$; $p<0,0001$), окружностью талии ($r=-0,357$; $p<0,0001$), уровнями мочевины ($r=-0,244$; $p=0,021$) и глюкозы ($r=-0,205$; $p=0,032$). По данным линейной регрессии статистически значимые взаимосвязи после поправки на пол и возраст сохранялись между GSM и ИМТ, а также окружностью талии.
<i>Заключение</i>	У пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом снижение GSM АСБ ассоциировалось с увеличением ИМТ и ОТ.
<i>Ключевые слова</i>	Атеросклеротическая бляшка; эхогенность атеросклеротической бляшки; GSM-анализ
<i>Для цитирования</i>	Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Lebedev E. V., Shaposhnik I. I. Factors associated with atherosclerotic plaque echogenicity in patients aged 40–64 with carotid atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(6):35–40. [Russian: Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Факторы, связанные с эхогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом. Кардиология. 2021;61(6):35–40]
<i>Автор для переписки</i>	Генкель Вадим Викторович. E-mail: henkel-07@mail.ru

Введение

По результатам крупных эпидемиологических исследований, проведенных в том числе в Российской Федерации, известно, что субклинический атеросклероз артерий каротидного бассейна, определяемый по наличию атеросклеротической бляшки (АСБ), является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. В настоящее время ведется активный поиск новых ультразвуковых маркеров каротидного атеросклероза, позволяющих получить дополнительную диагностическую и прогностическую информацию после выявления АСБ и определения степени стенозирования сосудов [2].

Количественный анализ эхогенности АСБ путем определения медианы серой шкалы (grey-scale median, GSM) позволяет неинвазивно при проведении дуплексного сканирования (ДС) сосудов оценить морфологию атеромы и выявить «нестабильные» АСБ [3]. Гипоэхогенные АСБ (GSM <30), имеющие обширное липидно-некротическое ядро, являются предиктором развития неблагоприятных кардиоваскулярных собы-

тий [4–7]. Идентификация факторов, ассоциированных с эхогенностью АСБ, имеет значения как с точки зрения оптимизации алгоритмов диагностики и наблюдения пациентов с субклиническим атеросклерозом, так и с точки зрения понимания механизмов дестабилизации АСБ. В настоящее время данные по этому вопросу ограничены. По данным GSM-анализа, в исследовании MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с эхогенностью каротидных АСБ ассоциировались мужской пол, возраст и этническая принадлежность (GSM была меньше у афроамериканцев) [8]. Статистически значимых взаимосвязей GSM с другими факторами выявлено не было. В исследовании NOMAS (Northern Manhattan Study) было продемонстрировано, что курение более чем в два раза увеличивает вероятность выявления АСБ с GSM менее 48 (первая квинтиль) [9].

Цель исследования

Выявить клинико-лабораторные параметры, связанные с эхогенностью АСБ по данным GSM-анализа, у пациентов в возрасте 40–64 лет.

Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом, определяемым по наличию АСБ в артериях каротидного бассейна. Источниковую популяцию составляли пациенты, направленные на прохождение ДС артерий каротидного бассейна лечащим врачом с целью уточнения кардиоваскулярного риска на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 27.10.2018). Критериями не включения в исследование и/или исключения из исследования являлись следующие клинические состояния: тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²); злокачественные новообразования.

Ультразвуковое исследование

Всем пациентам проводили ДС артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА) из переднего, латерального и заднего доступов. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере «Samsung Medison ЕКО7» (Республика Корея). АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окру-

жающей толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [10]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial), определяя максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА) [11].

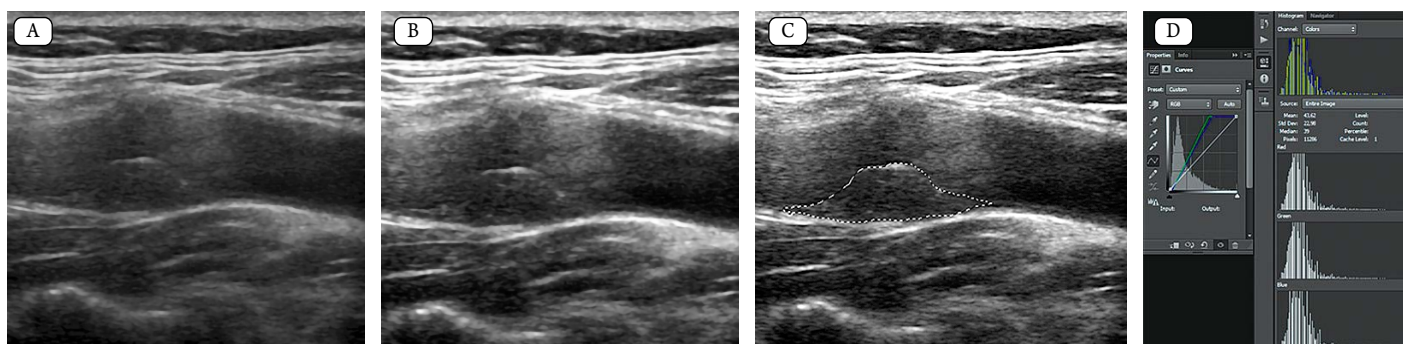
При выявлении АСБ в продольной проекции достигали наилучшей визуализации атеромы с последующим сохранением изображения и его экспортом. GSM-анализ полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6 (Adobe System Incorporated, USA) по стандартной методике [4, 12, 13]. Для этого проводили нормализацию импортированного изображения, принимая за референсные значения черного цвета просвет сосуда, белого цвета – адвентиции сосуда [14]. После этого определяли модифицированную GSM в зоне интереса, соответствующей АСБ. Этапы GSM-анализа представлены на рисунке 1.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: вес (кг)/рост (м²). За ожирение принимали ИМТ ≥30 кг/м². Окружность талии (ОТ) измеряли по стандартной методике с помощью сантиметровой ленты в положении стоя, руки вдоль туловища. Абдоминальное ожирение определяли при ОТ ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин.

Лабораторное исследование

Определяли следующие биохимические лабораторные показатели крови после, как минимум, 8 часов голодания: содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина, уровень мочевой кислоты, креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI.

Рисунок 1. GSM-анализ АСБ



А – экспортированное нативное изображение; В – нормализованное изображение АСБ; С – выделение зоны интереса, соответствующей контурам АСБ; D – определение медианы серой шкалы.

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Показатели	Пациенты, n=145
Возраст, лет, Ме (ИИ)	53,0 (46,0; 59,0)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	27,1 (24,8; 30,5)
Ожирение, n (%)	43 (29,6)
Окружность талии, см, Ме (ИИ)	90,0 (83,0; 98,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	85 (58,6)
Курение, n (%)	23 (15,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	89 (61,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	27 (18,6)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	11 (7,58)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (8,96)
ОНМК, n (%)	2 (1,37)
Перебегающая хромота, n (%)	2 (1,37)
Дезагреганты, n (%)	33 (22,7)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	42 (28,9)
Ингибиторы РААС, n (%)	51 (35,2)
Диуретики, n (%)	19 (13,1)
Статины, n (%)	51 (35,1)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	6,19 (5,12; 7,10)
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	3,96 (3,01; 4,73)
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,32 (1,15; 1,61)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,37 (1,00; 1,90)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,60 (5,11; 6,13)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,33 (5,20; 5,97)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	71,0 (62,0; 89,5)

ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИИ – интерквартильный интервал.

Статистический анализ

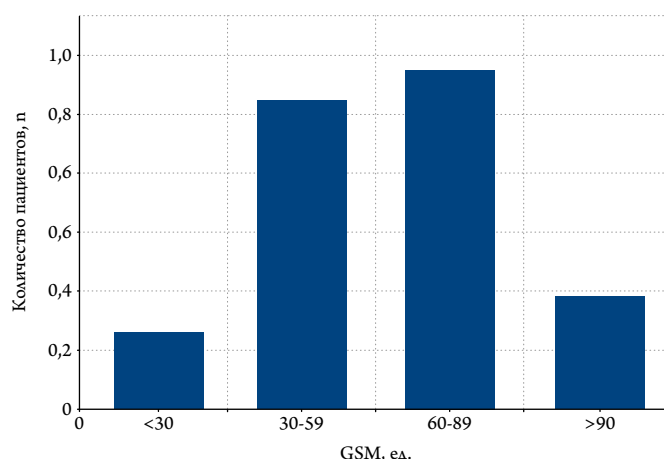
Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (М) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

Таблица 2. Результаты ДС каротидных артерий

Показатели	Пациенты, n=145
АСБ в сонных артериях, n (%)	145 (100)
Стеноз ЛОСА, %, Ме (ИИ)	23,5 (0,00; 30,5)
Стеноз ПОСА, %, Ме (ИИ)	25,0 (0,00; 30,0)
Стеноз ЛВСА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00; 30,0)
Стеноз ПВСА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00; 26,5)
МаксСтСА, %, Ме (ИИ)	30,0 (25,0; 38,5)
Стенозы СА ≥50%, n (%)	16 (11,0)
GSM, Ме (ИИ)	64,0 (47,0; 81,0)

СА – сонные артерии; АСБ – атеросклеротические бляшки; МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; ЛОСА – левая общая сонная артерия; ПОСА – правая общая сонная артерия; ЛВСА – левая внутренняя сонная артерия; ПВСА – правая внутренняя сонная артерия; GSM – gray scale median, ИИ – интерквартильный интервал.

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от GSM АСБ



Для оценки зависимости одной количественной переменной от другой применяли процедуру линейной регрессии.

Результаты

В исследование были включены 145 пациентов с атеросклерозом артерий каротидного бассейна, 79 (54,5%) мужчин и 66 (45,5%) женщин. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таким образом, установленные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) наблюдались у 31 (21,4%) пациента. Также необходимо отметить, что получаемая лекарственная терапия указана на момент включения в исследование, то есть до получения результатов ДС сонных артерий (табл. 2).

На рисунке 2 представлено распределение пациентов в зависимости от значений GSM АСБ. Таким обра-

Таблица 3. Результаты линейного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, демонстрирующие взаимосвязи GSM, ИМТ и ОТ

Показатель	R	R2	B	95% ДИ для B		p
				Нижний предел	Верхний предел	
GSM						
ИМТ	0,374	0,140	-1,94	-2,85	-1,04	<0,0001
GSM						
ОТ	0,354	0,125	-0,65	-0,98	-0,31	<0,0001

ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

зом, гипоехогенные АСБ (GSM <30) были выявлены у 13 (8,96%) пациентов. Необходимо отметить, что значения GSM у пациентов, получающих статины, значимо не отличались в сравнении с пациентами, не получающими статины ($p=0,282$). По результатам корреляционного анализа были установлены обратные корреляционные связи между GSM и ИМТ ($r=-0,359$; $p<0,0001$), ОТ ($r=-0,357$; $p<0,0001$), уровнями мочевой кислоты ($r=-0,244$; $p=0,021$) и глюкозы ($r=-0,205$; $p=0,032$). Для выявления независимых взаимосвязей между GSM и данными факторами был проведен линейный регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст, результаты которого представлены в таблице 3.

Согласно результатам линейной регрессии статистически значимые взаимосвязи после поправки на пол и возраст сохранялись между GSM и ИМТ (рис. 3), а также ОТ (рис. 4). Таким образом, ИМТ и ОТ объясняли до 14,0% вариальности GSM АСБ.

Обсуждение

Наличие гипоехогенных АСБ в сонных артериях является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта. Более того, прогрессивное снижение эхогенности АСБ при динамическом наблюдении позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и идентифицировать пациентов, имеющих максимальный риск развития кардиоваскулярных катастроф [15].

Основным результатом проведенного исследования является установление независимых взаимосвязей между эхогенностью АСБ в сонных артериях, с одной стороны, и ИМТ, ОТ – с другой. Кроме того, были выявлены корреляционные связи между GSM и уровнями мочевой кислоты и глюкозы, которые не были значимы при проведении линейного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст. Ранее в крупных клинических исследованиях было продемонстрировано, что ожирение и кластер метаболических факторов риска являются сильным предикторами наличия нестабильных и осложненных АСБ. Так, в работе V. Rovella с соавт. ожирение

Рисунок 3. Взаимосвязи между GSM АСБ и индексом массы тела

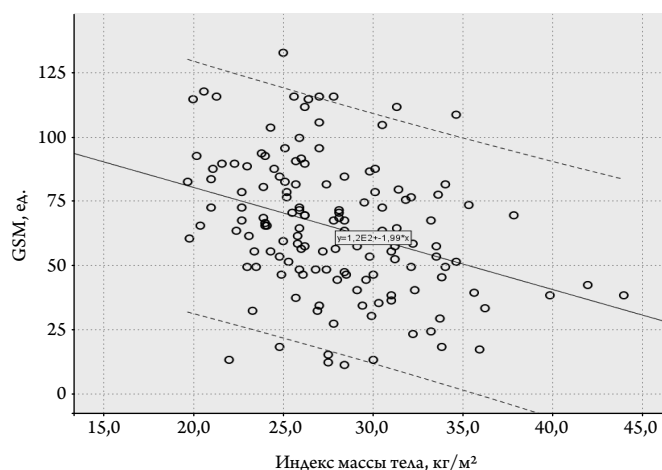
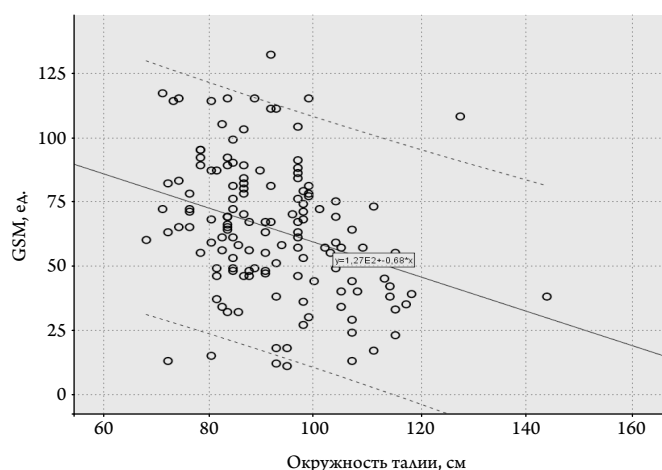


Рисунок 4. Взаимосвязи между GSM АСБ и окружностью талии



было связано с увеличением относительного риска наличия нестабильных каротидных АСБ по данным гистоморфологического исследования в 5,91 раза (95% ДИ: 1,17–29,8) [16]. Ранее в исследовании N. Kadoglou с соавт., включавшем 74 пациента с каротидным атеросклерозом, были показаны независимые обратные корреляционные взаимосвязи между содержанием жира в организме и эхогенностью каротидных АСБ по данным

GSM-анализа [17]. Кроме того, в целом ряде исследований было установлено влияние ожирения на композиционный состав АСБ в различных сосудистых бассейнах по данным разнообразных визуализирующих методов исследования [18]. Среди важнейших механизмов, посредством которых реализуются взаимосвязи ожирения и структуры АСБ, рассматривается активация сигнальных путей воспаления [19, 20].

Таким образом, следует отметить, что ожирение является фактором, который оказывает существенное влияние на качественные и количественные характеристики атеросклеротического поражения сосудов. Так, например, известно, что ожирение является независимым предиктором прогрессирования субклинического атеросклероза, в том числе на фоне терапии статинами [21, 22]. Количественная оценка показателей бремени атеросклероза и экзогенности АСБ у пациентов с ожирением может способствовать получению дополнительной прогностической информации у данной категории пациентов. Перспективным является также сегментарный GSM-анализ каротидных атером. Ранее было продемонстрировано, что наличие гипоехогенных участков в прилежащих к просвету сосуда отделах АСБ может иметь дополнительную прогностическую значимость [23, 24].

В литературе представлено достаточно публикаций, свидетельствующих о взаимосвязи приема статинов и величины GSM [25]. Тем не менее в нашем исследовании не было установлено достоверных различий в значениях GSM в зависимости от приема статинов. Полученный результат может быть обусловлен рядом причин: недостижением целевых уровней ЛПНП, недостаточной продолжительностью приема статинов, разнородностью исследуемой группы.

Возможными ограничениями проведенной работы можно считать: небольшой объем выборки, гетерогенность исследуемой популяции и одноцентровый характер исследования.

Заключение

У пациентов в возрасте 40–64 лет с каротидным атеросклерозом снижение GSM АСБ ассоциировалось с увеличением ИМТ, ОТ, уровня мочевой кислоты и глюкозы. По результатам линейного регрессионного анализа, статистически значимые взаимосвязи после поправки на пол и возраст сохранялись между GSM и ИМТ, а также ОТ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ershova A.I., Meshkov A.N., Deev A.D., Aleksandrova E.L., Lishchenko N.E., Novikova A.S. et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):34–9. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., Лищенко Н.Е., Новикова А.С. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):34–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-34-39
- Zhu G, Hom J, Li Y, Jiang B, Rodriguez F, Fleischmann D et al. Carotid plaque imaging and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2020;10(4):1048–67. DOI: 10.21037/cdt.2020.03.10
- Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boisard G et al. Stratified Gray-Scale Median Analysis and Color Mapping of the Carotid Plaque: Correlation With Endarterectomy Specimen Histology of 28 Patients. Stroke. 2005;36(4):741–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000157599.10026.ad
- Asciutto G, Dias NV, Persson A, Nilsson J, Gonçalves I. Treatment with betablockers is associated with higher grey-scale median in carotid plaques. BMC Cardiovascular Disorders. 2014;14(1):111. DOI: 10.1186/1471-2261-14-111
- Mitchell CC, Stein JH, Cook TD, Salamat S, Wang X, Varghese T et al. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability. Ultrasound in Medicine & Biology. 2017;43(1):129–37. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2016.08.011
- Spanos K, Tzorbatzoglou I, Lazari P, Maras D, Giannoukas AD. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. Journal of Vascular Surgery. 2018;68(6):1772–80. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.01.068
- Ariyoshi K, Okuya S, Kunitsugu I, Matsunaga K, Nagao Y, Nomiya R et al. Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebro-cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation. 2015;6(1):91–7. DOI: 10.1111/jdi.12242
- Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Post W, Tracy R et al. Ultrasound carotid plaque features, cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2018;276:195–202. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005
- Yang D, Iyer S, Gardener H, Della-Morte D, Crisby M, Dong C et al. Cigarette Smoking and Carotid Plaque Echodensity in the Northern Manhattan Study. Cerebrovascular Diseases. 2015;40(3–4):136–43. DOI: 10.1159/000434761
- Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2018;19(11):1195–221. DOI: 10.1093/ehjci/jej103
- Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. Journal of Ultrasound. 2016;19(2):83–90. DOI: 10.1007/s40477-016-0193-6
- Tripoteny M.I., Pogorelova O.A., Khamchieva L.Sh., Rogoz A.N., Balakhonova T.V. Comparative evaluation of methods for determining the echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015;5S:174–5. [Russian: Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хамчиева Л.Ш., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Сравнительная оценка методов определения эхогенности атеросклеротических бляшек в сонных

- артериях. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;55:174-5]
13. Östling G, Persson M, Hedblad B, Gonçalves I. Comparison of grey scale median (GSM) measurement in ultrasound images of human carotid plaques using two different softwares. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2013;33(6):431–5. DOI: 10.1111/cpf.12049
14. Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shahnovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Kardiologiia*. 2017;57(12):5–15. [Russian: Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5–15]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10061
15. Nezu T, Hosomi N. Usefulness of Carotid Ultrasonography for Risk Stratification of Cerebral and Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020;27(10):1023–35. DOI: 10.5551/jat.RV17044
16. Rovella V, Anemona L, Cardellini M, Scimeca M, Saggini A, Santeusano G et al. The role of obesity in carotid plaque instability: interaction with age, gender, and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):46. DOI: 10.1186/s12933-018-0685-0
17. Kadoglou NPE, Sailer N, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Kostakis A et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012;42(12):1278–86. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02728.x
18. Kataoka Y, Nicholls SJ. Imaging of atherosclerotic plaques in obesity: excessive fat accumulation, plaque progression and vulnerability. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2014;12(12):1471–89. DOI: 10.1586/14779072.2014.975210
19. Lu W, Park S, Meng Z, Wang F, Zhou C. Deficiency of Adipocyte IKK β Affects Atherosclerotic Plaque Vulnerability in Obese LDLR Deficient Mice. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(12):e012009. DOI: 10.1161/JAHA.119.012009
20. Flynn MC, Pernes G, Lee MKS, Nagareddy PR, Murphy AJ. Monocytes, Macrophages, and Metabolic Disease in Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:666. DOI: 10.3389/fphar.2019.00666
21. Sandfort V, Lai S, Ahlman MA, Mallek M, Liu S, Sibley CT et al. Obesity Is Associated With Progression of Atherosclerosis During Statin Treatment. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003621. DOI: 10.1161/JAHA.116.003621
22. Imahori Y, Mathiesen EB, Morgan KE, Frost C, Hughes AD, Hopstock LA et al. The association between anthropometric measures of adiposity and the progression of carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):138. DOI: 10.1186/s12872-020-01417-0
23. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;57(3):609-618.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.045
24. Fernandes e Fernandes J, Mendes Pedro L, Gonçalves I. The conundrum of asymptomatic carotid stenosis – determinants of decision and evidence. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(19):1279. DOI: 10.21037/atm-2020-cass-12
25. Ibrahimi P, Jashari F, Bajraktari G, Wester P, Henein M. Ultrasound Assessment of Carotid Plaque Echogenicity Response to Statin Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):10734–47. DOI: 10.3390/ijms160510734

Бойцов С.А.¹, Шахнович Р.М.¹, Эрлих А.Д.², Терещенко С.Н.¹, Кукава Н.Г.¹, Рытова Ю.К.¹, Певзнер Д.В.¹, Рейтблат О.М.³, Константинов С.Л.⁴, Клеткина А.С.⁴, Ширикова Г.А.⁵, Недбайкин А.М.⁶, Борисова Т.В.⁶, Макаров С.А.⁷, Чеснокова Л.Ю.⁷, Быков А.Н.⁸, Шилко Ю.В.⁸, Николаев Д.С.⁹, Истомина Т.А.¹⁰, Еремин С.А.¹⁰, Ромах И.В.¹¹, Платонов Д.Ю.¹², Рабинович Р.М.¹², Веселова Н.А.¹², Урванцева И.А.¹³, Залотоцкая Ю.И.¹³, Костина Г.В.¹⁴, Потапова А.Н.¹⁴, Дубровина Я.А.¹⁴, Щедрова Ю.А.¹⁴, Содномова Л.Б.¹⁵, Донирова О.С.¹⁵, Хлудеева Е.А.¹⁶, Хегя Д.В.¹⁶, Иванов К.И.¹⁷, Степанова Н.В.¹⁷, Филиппов Е.В.¹⁸, Мосейчук К.А.¹⁸, Девятова Л.С.¹⁹, Колчева Ю.Г.²⁰, Рачкова С.А.²¹, Назарова О.А.²², Меньшикова И.Г.²³, Погорелова Н.А.²⁴, Санабасова Г.К.²⁵, Азарин О.Г.²⁶, Свиридова А.В.²⁶, Зязина В.О.²⁶, Ильямакова Н.А.²⁷, Куклина Ю.А.²⁸, Пронин А.А.²⁸, Вайнштейн И.В.²⁹, Устюгов С.А.³⁰, Анохина А.Р.³⁰, Гиндлер А.И.³¹, Щепинова Л.В.³¹, Григорьева Т.В.³², Мельник И.И.³², Сотникова М.И.³³, Калашникова М.В.³⁴, Храмцова Н.А.³⁵, Медведева Н.А.³⁵, Вахракова М.В.³⁶, Белоусов О.В.³⁷, Доронкина О.А.³⁷, Репринцева Н.В.³⁷, Комаров А.В.³⁸, Лебедев С.В.³⁹, Бельская Е.В.⁴⁰

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ГБОУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия

⁴ ОГБУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

⁵ ОГБУЗ «Валуйская центральная районная больница», Валуйки, Россия

⁶ ГАУЗ «Брянский областной кардиодиспансер», Брянск, Россия

⁷ ГБУЗ КО «Кузбасский клинический кардиологический кардиодиспансер им. акад. А.С. Барбараша», Кемерово, Россия

⁸ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

⁹ ГБУЗ СО «Красноуфимская районная больница», Красноуфимск, Россия

¹⁰ ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», Тамбов, Россия

¹¹ ТОГБУЗ «Моршанская центральная районная больница», Моршанск, Россия

¹² ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», Тверь, Россия

¹³ БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

¹⁴ ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия

¹⁵ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия

¹⁶ ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Россия

¹⁷ ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный Центр Медицины» Минздрава Республики Саха (Якутия), Якутск, Россия

¹⁸ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

¹⁹ ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», Рязань, Россия

²⁰ ГБУ РО «Сасовский межрайонный медицинский центр», Сасово, Россия

²¹ ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново, Россия

²² ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново, Россия

²³ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

²⁴ ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск, Россия

²⁵ БУЗ РА «Республиканская больница», Горно-Алтайск, Россия

²⁶ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия

²⁷ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Чита, Россия

²⁸ ГУЗ «Краевая Клиническая больница», Чита, Россия

²⁹ ГУЗ «Краевая больница № 3», п. Первомайский, Россия

³⁰ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

³¹ ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница», Липецк, Россия

³² БУЗ ОО «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия

³³ БУЗ ОО «Ливенская центральная районная больница», Ливны, Россия

³⁴ ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия

³⁵ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

³⁶ ГБУЗ ВО «Городская клиническая больница № 4», Владимир, Россия

³⁷ ГБУЗ ВО «Центральная городская больница города Коврова», Ковров, Россия

³⁸ ГБУЗ ВО «Муромская городская больница № 3», Муром, Россия

³⁹ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия

⁴⁰ ГУЗ «Новомосковская городская клиническая больница», Новомосковск, Россия

РЕГИСТР ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда

Цель	Получить данные об особенностях диагностики и лечения пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах (через 6 и 12 мес после установления диагноза ОИМ); оценить соответствие лечения пациентов с ОИМ клиническим рекомендациям; оценить степени приверженности пациентов к лечению.
Материал и методы	Программа рассчитана на 3 года, из которых 24 мес – период набора пациентов в исследование. В исследование будут включены 10000 пациентов, госпитализированных с установленным диагнозом (I21 по МКБ-10) острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (2018 г.). Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр. Первичная конечная точка исследования – кардиальная смерть, нефатальный ИМ в госпитальном периоде и через 1 год наблюдения. Вторичные конечные точки: частота развития в течение 6 мес и 1 года повторных ИМ, сердечной недостаточности, ишемических инсультов, клинически значимых кровотечений, незапланированная реваскуляризация после выписки из стационара; доля пациентов, продолжающих прием статинов, антиагрегантов и препаратов других групп через 6 мес, 1 год.
Результаты	Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 мес. На момент публикации статьи (июнь 2021 г.) в регистр включено более 2000 пациентов.
Заключение	РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование, исключающее любое вмешательство в клиническую практику. Результаты регистра позволят проанализировать реальную картину уровня оказания медицинской помощи больным с инфарктом миокарда, наметить пути улучшения ситуации.
Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; Регистр острого инфаркта миокарда
Для цитирования	Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Y.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(6):41–51. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41–51]
Автор для переписки	Шахнович Роман Михайлович. E-mail: shakhnovich@mail.ru

Введение

Одной из самых актуальных проблем современной медицины являются болезни системы кровообращения. Медицинское и социальное значение этих заболеваний определяется как их высокой распространенностью, так и влиянием на заболеваемость и смертность, в том числе среди трудоспособного населения. Патология системы кровообращения на протяжении многих лет возглавляет статистику смертности населения как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира [1]. В нашей стране болезни системы кровообращения занимают первое место среди причин инвалидности и смертности. Ежегодно в мире отмечается более 15 млн новых случаев инфар-

кта миокарда (ИМ) [2]. По данным Росстата, в России в 2019 г. от ИМ умерли 54730 человек. Особенно актуальной является проблема высокой смертности от острого ИМ (ОИМ) населения трудоспособного возраста. Несмотря на то что в последнее время возможности лечения больных ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения [3, 4], краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ остается неблагоприятным.

В 1950–1960 гг. в мире, в том числе в нашей стране, изучался вопрос эпидемиологии ОИМ. Статистические данные резко различались не только между странами, но

и между регионами в пределах одной страны, что было связано как с социально-экономическими факторами, так и с отсутствием единых диагностических критериев и дефектами сбора данных [5, 6]. Стало ясно, что необходимо разработать стандартизованную методику регистрации заболеваемости, смертности и летальности от ИМ, которая позволит получать объективные статистические данные, а также будет служить одним из показателей оценки качества и эффективности оказываемой медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца (ИБС).

В 1968 г. рабочей группой по планированию деятельности Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в области борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была разработана программа «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ). В данной программе, которая продлилась 1 год, приняли участие 17 центров в Европе, Австралии и Российской Федерации. В каждой стране был создан регистр ИМ по общему для всех стран протоколу. Единые критерии диагностики впервые позволили сравнить заболеваемость ИМ между странами [7–9].

В 1982–1983 гг. ВОЗ совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови США была разработана программа, получившая название «Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих» (MONICA Project). Проект длился 10 лет и объединил данные локальных регистров 21 страны. В результате в программу были включены 166 тыс. пациентов с ИМ, умерших на догоспитальном этапе, госпитализированных в стационары или получавших амбулаторную помощь. Помимо получения данных об эпидемиологии ИМ, разработки модели для дальнейшего мониторинга за заболеваниями в популяции, одной из задач этого исследования являлось установление корреляции между показателями заболеваемости и смертности от ССЗ и качеством оказания медицинской помощи [10, 11]. Цели и методики, сформулированные в программах «РОИМ» и «MONICA», послужили основой для многочисленных исследований по всему миру, а также стали базой для создания различных регистров ИБС, разработки шкал риска развития ССЗ и первых клинических рекомендаций в области профилактики и лечения ИБС, в частности ОИМ [12].

За прошедшие десятилетия было проведено множество регистров острого коронарного синдрома (ОКС) с различными дизайнами и целями.

Регистр ALERT-CZ в Чехии был организован в 2008 г. и продолжался до 2013 г. В регистр были включены 6265 пациентов, госпитализированных в стационары без возможности проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Целью регистра были изучение догоспитальной помощи пациентам и ее влияния на ис-

ход заболевания, оценка приверженности клиническим рекомендациям при консервативном лечении пациентов с ОКС, частота и своевременность перевода больных в сердечно-сосудистые центры для проведения реваскуляризации, оценка госпитальных исходов [13]. Австрийский регистр срочных ЧКВ включал в себя данные по пациентам с ОКС, перенесшим ЧКВ, с последующим представлением данных о фармакологической поддержке вмешательств. В регистр были проспективно включены 5955 пациентов, перенесших первичное ЧКВ в Австрии с 2005 по 2009 гг. Данные регистра продемонстрировали снижение смертности при приеме клопидогрела на догоспитальном этапе в сравнении с его периоперационным назначением [14]. Аналогичный дизайн был у Второго национального регистра инфаркта миокарда в США. Регистр существовал с 1994 по 1998 гг., в нем приняло участие 661 лечебное учреждение, были включены 27 080 пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST. Полученные результаты послужили обоснованием необходимости проведения первичного ЧКВ инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в течение 2 ч от момента постановки диагноза [15].

В то время как одни регистры фокусировались на определенных подгруппах пациентов с ОКС (получивших терапию на догоспитальном этапе, перенесших ЧКВ, принимавших определенные препараты во время госпитализации, и др.), другие включали всех пациентов с ОКС [16].

Так, шкала риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), позволяющая оценить прогноз у пациентов, перенесших ОИМ, была создана на основе ретроспективного анализа базы данных одноименного многонационального Глобального регистра острых коронарных событий, в котором с 1999 по 2005 гг. приняли участие 247 стационаров из 30 стран, и были включены более 100 тыс. больных, перенесших ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST [17].

Регистр NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) был создан для сбора и анализа данных о больных с ОИМ. Регистр был начат в 1990 г. и закончен в 2007 г., в нем принимали участие более 1600 стационаров, были включены 2,5 млн больных. В США регистр NRMI играл роль национальной системы контроля лечения ОИМ. Наблюдательное исследование по регистру NRMI продолжалось более 25 лет, в нем было показано, как изменились подходы к лечению ОИМ [18]. Именно в ходе NRMI впервые было продемонстрировано увеличение смертности от ИМ с увеличением времени от возникновения первых симптомов до проведения реперфузии инфаркт-связанной артерии. В США с 1991 по 2004 гг. популяризация этих данных привела к сокращению времени от момента первого контакта с медицинским персоналом до госпитализации в стационар со 111 до 100 мин,

а времени дверь – баллон со 120 до 106 мин. С середины 90-х годов прошлого века существенно возросла частота назначения ацетилсалициловой кислоты, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента пациентам с ОИМ [19]. Доля пациентов, получающих тромболитическую терапию, снизилась с 52,5% в 1990 г. до 27,6% в 2006 г., в то время как количество проводимых ЧКВ увеличилось с 2,6 до 43,2% [20].

В 2001 г. для повышения уровня приверженности к доказательной медицине у больных с ОКС без подъема сегмента ST была организована программа CRUSADE. В ней приняли участие более 500 стационаров почти во всех штатах США, и были включены почти 190 тыс. больных. Наиболее значимые из публикаций, по данным этого регистра, содержат описание связей между использованием клинических рекомендаций и частотой развития неблагоприятных исходов. Госпитальная смертность в медицинских учреждениях, следующих клиническим рекомендациям, составила 3,6% против 5,9% среди не приверженных им. Анализ частоты применения ранних инвазивных вмешательств показал, что 44,8% пациентов подверглись ЧКВ в первые 48 ч госпитализации, большинство из них – это пациенты более молодого возраста, без хронической сердечной недостаточности и повреждения почек в анамнезе, с признаками ишемии на электрокардиограмме, с повышением уровня маркеров повреждения миокарда [21–27].

Масштабный регистр MINAP был проведен в Великобритании с целью регистрации каждого случая ОКС, тактики ведения пациентов и исходов заболевания. Регистр был создан в 1999 г., а с октября 2000 г. осуществлялся непрерывный сбор данных о пациентах, перенесших ОКС, в котором приняли участие 217 больниц. Другими задачами данного регистра были оценка качества лечения, а также формирование обширной базы данных (более 700 тыс. наблюдений) для проведения научных исследований [28].

Сразу несколько глобальных целей преследует один из крупнейших регистров ИМ – SWEDEHEART, созданный в 2009 г. и продолжающий свою работу в настоящее время. Национальный Шведский регистр был создан в форме веб-системы, объединившей в себе несколько существующих реестров (RIKS-HIA, SEPHIA, SCAAR, UCR), для регистрации данных обо всех пациентах, госпитализированных с клинической картиной ОКС, пациентах, перенесших ЧКВ, эндоваскулярное вмешательство на клапанах, открытую кардиохирургическую операцию. После госпитализации каждого пациента происходит сбор информации по 106 переменным, включающим пол, возраст, факторы риска, анамнез жизни и заболевания, догоспитальную терапию, изменения ЭКГ, биохимические маркеры, данные инструментальных исследований, проводимое лечение и вмешательства, клинический

исход, окончательный диагноз и терапию после выписки. Для пациентов моложе 75 лет, госпитализированных по поводу ИМ, последующее наблюдение проводится через 6–10 нед и через 12–14 мес, включая регистрацию данных по дополнительным 75 переменным. Для оценки реабилитации и вторичной профилактики фиксируется информация о курении, артериальном давлении, уровне холестерина, физической активности, качестве жизни, повторных госпитализациях, терапии и приверженности к ней. Для пациентов, перенесших коронарографию и/или ангиопластику, регистрируются также данные ангиограмм, протоколы вмешательств, типы стентов, антитромботическая терапия и ее осложнения, случаи рестенозов и тромбозов стентов. Большое число наблюдений, длительность существования регистра позволили проследить за изменениями в тактике ведения пациентов с ОКС и их влиянием на выживаемость. Так, с 1995 г. по 2014 г. количество ЧКВ увеличилось с 4,5 до 78,0%, пациенты стали получать двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию в 89,6% случаев, частота назначения статинов возросла с 14,1 до 93,6%. На этом фоне смерть от ССЗ снизилась с 20,1 до 11,1%, а от ИМ – с 11,5 до 5,8% [29]. По результатам регистра удалось проследить влияние погодных условий на развитие ИМ. Заболеваемость ИМ увеличивается при более низкой температуре воздуха, низком атмосферном давлении, более высокой скорости ветра и короткой продолжительности светового дня [30]. Кроме того, было выявлено, что рождественские и летние каникулы ассоциированы с большим риском возникновения ИМ, с увеличением риска развития ИМ в канун Рождества, особенно у лиц старческого возраста. Было проанализировано влияние циркадных ритмов на развитие данного заболевания: более высокий риск развития ИМ наблюдался в ранние утренние часы и по понедельникам [31, 32]. Целями регистра SWEDEHEART в настоящее время являются контроль, улучшение и развитие помощи пациентам с ОКС, путем предоставления и анализа данных об особенностях лечения и клинических исходах. Считается, что в долгосрочной перспективе это может способствовать снижению заболеваемости и смертности от ИБС, повысить рентабельность лечения.

Таким образом, накопленный многолетний опыт свидетельствует о пользе проведения медицинских регистров для получения реального представления об эпидемиологической ситуации, догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи, ее особенностях в различных регионах и медицинских учреждениях.

Возможность регистров собирать информацию по многим показателям одновременно позволяет изучать широкий спектр различных видов вмешательств, оценить взаимно влияющие факторы. Исследования, выполненные на базе регистров, в большей мере достоверно отра-

жают клинические исходы, чем рандомизированные клинические исследования, так как они менее требовательны к характеристикам включаемых пациентов и клинических центров, а также лучше отражают эффективность и безопасность проводимой терапии в связи с возможностью включения большего числа пациентов с более длительным периодом наблюдения [18]. Поскольку больные и их лечащие врачи не отбираются специально, высока вероятность того, что качество лечения и его соответствие современным национальным и международным рекомендациям внутри регистра будут значительно различаться. Регистры, грамотно спланированные и проведенные, обеспечивают понимание процессов, происходящих в клинической практике, позволяют оценить результаты лечения пациентов, его безопасность, сравнительную эффективность и рентабельность, а также могут служить источником информации для разработки и принятия решений на уровне регуляторных органов [33].

В Советском Союзе первые регистры появились в 70–80-х годах прошлого века. В 1969 г. З. И. Янушкевичус и его сотрудники организовали в г. Каунасе регистр для «выяснения закономерностей развития, течения и исходов» ОИМ. Авторы проанализировали случаи общей и госпитальной смертности от ИМ в 1972 и 1978 гг. (госпитальная смертность составила 22,5%), характер симптомов заболевания, распространенность повреждения миокарда по данным патологоанатомических исследований [6, 23].

В 2000–2001 гг. в России Н. А. Грацианским, И. С. Явело-вым было проведено фактически первое проспективное исследование для изучения ОКС, сформированное по протоколу регистра GRACE, в котором приняли участие 59 центров из 14 городов и регионов. Результаты Российского регистра ОКС помогли увидеть и понять те недостатки в лечении больных с ОКС, которые имели место в центрах-участниках: редкое использование антитромбоцитарных препаратов, бета-адреноблокаторов, реперфузионного лечения [23, 34, 35].

Долгое время регистры ОКС в России проводили либо в отдельном стационаре (или в одном городе), либо в отдельном регионе, в основном по протоколу программы ВОЗ «Регистры острого инфаркта миокарда». Одним из первых независимых Российских регистров ОКС, соответствовавших большинству необходимых требований, был регистр РЕКОРД. Регистр длился с 2007 по 2008 гг., в нем приняли участие 18 больниц из 14 городов России, были включены 796 случаев ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. При организации регистра за основу брались следующие принципы, которые были призваны способствовать получению объективной информации: по возможности максимальное число стационаров-участников, отсутствие специального отбора центров, привлечение центров самого разного уровня и оснащенности, матери-

альная незаинтересованность участников регистра, полная незаинтересованность участников в получении того или иного результата. Основные результаты регистра РЕКОРД характеризовали популяцию больных с ОКС в различных стационарах страны, показывали особенности и дефекты лечения данных пациентов [36]. По результатам регистра РЕКОРД также была создана новая шкала для быстрой оценки риска у больных с ОКС – шкала РЕКОРД, не уступавшая по прогностике способности шкале GRACE [37]. Методы организации регистра РЕКОРД позволили считать его результаты достаточно объективными. Для их подтверждения и для оценки изменений, которые происходят в лечении ОКС, спустя 2 года после регистра РЕКОРД стартовал новый – РЕКОРД-2 [38], а следом, в 2015 г., – РЕКОРД-3 [39]. Создание нескольких продленных программ по одному протоколу позволило оценить динамические изменения в лечении больных ОКС и результаты этого лечения. Основными изменениями за годы, прошедшие между проведением регистров РЕКОРД, стали более частая госпитализация в «инвазивные» стационары и большая частота переводов из «неинвазивных» стационаров для выполнения коронарографии, более частое определение тропонина, назначение двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, статинов. Это привело к снижению продолжительности госпитализации (медиана длительности стационарного лечения в «старых» регистрах была 13,0 дня, а в «новом» – 10,0), а также к снижению частоты неблагоприятных исходов. Сумма неблагоприятных исходов (смерть + новый ИМ) за время пребывания в стационаре была меньше в регистре РЕКОРД-3–3,7% по сравнению с 5,2% по данным регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 [40].

В ноябре 2012 г. был организован Московский регистр ОКС, как краткосрочная наблюдательная программа, в которой приняли участие 32 стационара, были включены все пациенты с ОКС, госпитализированные в стационары Москвы в период с 19 по 25 ноября 2012 г. Оценку исходов через 6 мес проводили путем телефонных опросов самих пациентов или их родственников. Из всех включенных в регистр пациентов (n=584) исходы через 6 мес путем проведения телефонных опросов были оценены у 152 пациентов из 12 стационаров. Частота смертельных исходов в период после выписки из стационара до 6 мес от начала ОКС составила 8,8%. Смертность после выписки не зависела от наличия или отсутствия подъема сегмента ST на ЭКГ, а также от окончательного диагноза при выписке (ИМ, нестабильная стенокардия). У пациентов в московском регистре также отмечалась большая по сравнению с регистром РЕКОРД частота ИМ, развившегося после выписки, – 8,9% против 4,8% соответственно. Независимыми предикторами смерти через 6 мес от начала ОКС у пациентов, выписанных из стационара,

стали назначение петлевых диуретиков в стационаре и не-назначение в стационаре клопидогрела [41].

В настоящее время в России нет функционирующих регистров, организованных по всем необходимым правилам. В 2008 г. при поддержке Минздравсоцразвития РФ в рамках нацпроекта «Здоровье» по инициативе специалистов НМИЦ кардиологии (Е.В. Ощепкова и др.) и НИИ кардиологии Саратова был создан регистр ОКС. Это масштабная программа имеет существенное ограничение: большинство включенных стационаров – сосудистые центры, что не позволяет в должной мере достоверно оценить качество оказания медицинской помощи и смертность от ОКС в стране [23, 42, 43].

Получение достоверных эпидемиологических данных затруднено не только в связи с дефектами регистрации информации и ее объективного анализа, но и с особенностями географии, демографии и уровня здравоохранения в различных регионах Российской Федерации. За пределами крупных городов России не всегда возможна достоверная оценка уровня смертности от ОИМ в связи с высокой догоспитальной летальностью. В то же время лечение часто не соответствует современным стандартам оказания медицинской помощи в связи с невозможностью доставки пациента в стационар из-за его удаленности, несвоевременным проведением реперфузионной терапии, недостаточной квалификацией врачей.

Важной практической задачей является прогнозирование течения и исхода заболевания при ОИМ [44, 45]. В течение последних десятилетий разработаны разнообразные подходы к стратификации больных ИМ на группы риска, предложены стандартизированные шкалы для оценки риска [46]. Большинство этих подходов направлено на оценку госпитального прогноза или риска развития осложнений в ближайшее после перенесенного ИМ время. Оценка отдаленного прогноза жизни больных, перенесших ИМ, является более сложной задачей, в первую очередь потому, что количество исследований, отслеживающих отдаленные исходы (6 мес и более) на репрезентативных выборках больных, ограничено. Данные исследований, касающихся изучения отдаленного прогноза жизни больных, перенесших ОИМ, могут существенно различаться [47–50]. Причинами этого служат как методические особенности проведения таких исследований, так и особенности лечения больных с ИМ в разных регионах. В России исследования отдаленной выживаемости больных после перенесенного ОИМ немногочисленны и не всегда соответствуют требованиям доказательной медицины [51, 52]. Крупные исследования, посвященные этой проблеме, с охватом большого числа больных с ОИМ во многих крупных регионах Российской Федерации, не проводились. Официальная медицинская статистика по выживаемости больных, перенесших ОИМ, в ос-

новном ограничивается данными по больничной летальности. Результаты регистра позволяют проанализировать реальную картину уровня оказания медицинской помощи больным этой тяжелой категории, наметить пути и способы улучшения ситуации. Регистр предоставляет важные данные для стратегического планирования на государственном уровне при организации лечения больных с ИМ.

Таким образом, существует необходимость в организации национального регистра ОИМ. Оптимально, чтобы в регистре участвовали медицинские учреждения разного уровня оказания медицинской помощи, располагающиеся как в крупных, так и в небольших населенных пунктах.

Инициаторы исследования: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Общество специалистов по неотложной кардиологии им. М. Я. Руда.

Цель

Создание Российского РЕГИстра Острого иНфаркта миокарда (РЕГИОН-ИМ) преследует следующие цели: получение реальной картины об особенностях диагностики и лечения пациентов с ОИМ в российских стационарах, его результатах и исходах (как краткосрочных – за период пребывания больного в стационаре, так и отдаленных – через 6 и 12 мес после установления диагноза); оценка соответствия лечения пациентов с ОИМ клиническим рекомендациям в различных по оснащенности стационарах; оценка степени приверженности пациентов к лечению через 6 и 12 мес.

Материал и методы

Первичные конечные точки

1. Кардиальная смерть, нефатальный ИМ в период пребывания больного в стационаре и через 1 год.

Вторичные конечные точки

1. Частота в течение 6 мес и 1 года: повторных ИМ; развития сердечной недостаточности; ишемических инсультов; клинически значимых кровотечений; незапланированной реваскуляризации после выписки из стационара.
2. Доля пациентов, продолжающих прием статинов, антиагрегантов и других групп препаратов через 6 мес, 1 год. Дизайн исследования: российское, многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование, исключающее любое вмешательство в клиническую практику.

Длительность исследования

Программа рассчитана на 3 года, из которых 24 мес – период набора пациентов в исследование, если не будет принято решение о его досрочном прекращении или продлении. Период наблюдения за одним пациентом

составляет не менее 6 мес и не более 12 мес. Программа предполагает ретроспективно-проспективный сбор медицинских данных. Вся информация о пациенте будет вноситься в утвержденную электронную индивидуальную регистрационную форму пациента (e-CRF).

Начало набора пациентов с 2020 по 2022 гг. Предполагаемое число пациентов 10 000.

В каждом стационаре, принимающем участие в исследовании, в регистр включаются все пациенты с установленным диагнозом ОИМ, поступившие с 1-го по 10-е число текущего месяца.

Организация исследования

«Регистр пациентов с ОИМ» проводится по инициативе его участников, является независимым исследованием.

Для проведения работы в рамках исследования в каждом стационаре (центре), который участвует в этом проекте, создается рабочая группа из 2–3 человек, один из которых является ее руководителем.

Информирование и координация участников исследования осуществляются с помощью электронных способов связи (электронная почта, мессенджеры), сайт Российского общества неотложной кардиологии.

Исследование ведется на платформе CRM «Quinta». Администрирование, мониторинг внесения данных в e-CRF и статистический анализ полученных данных будут осуществляться АО «Астон Консалтинг», которое является оператором персональных данных и имеет соответствующую лицензию на их хранение и обработку согласно действующему законодательству РФ.

Критерии включения пациентов

1. Установленный диагноз ОИМ (I21 по МКБ-10) с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (2018) [53].
2. Подписанное пациентом или его законным представителем информированное согласие (ИС) на участие в исследовании.
3. Подписанное пациентом или его законным представителем согласие на обработку персональных данных.
4. Поступление пациента с указанными диагнозами в период с 1-го по 10-е включительно число текущего месяца.

Пациенты, умершие или не имеющие возможность подписать согласие на обработку персональных данных, будут включаться в исследование деперсонифицированно.

Критерии исключения

1. Отозванная пациентом или его законным представителем форма подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Отозванная пациентом или его законным представителем форма подписанного согласия на обработку персональных данных.

Собираемые параметры

Следующая информация будет собрана о каждом включенном пациенте с занесением данных в индивидуальную регистрационную карту (ИРК): ФИО, контактная информация; демографические характеристики; масса тела, рост; социальный статус (образование, профессия, работает/не работает); перенесенные, сопутствующие заболевания; сведения о настоящем случае ИМ (время возникновения первых симптомов; время первого контакта с медицинским персоналом и поступления в стационар; данные объективного осмотра, гемодинамические параметры на момент госпитализации); клинические признаки и симптомы; данные лабораторных исследований при поступлении и в первые 24 ч госпитализации: креатинин, общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛНП), глюкоза, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, международное нормализованное отношение (МНО), маркеры некроза миокарда; результаты инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, КТ-ангиография, стресс-тест); данные коронарографии и ЧКВ (время от госпитализации до проведения проводника к инфаркт-связанной артерии, проведение тромбо-аспирации, выявленные стенозы коронарных артерий, количество реваскуляризированных сосудов, количество и характеристика установленных стентов); в случае проведения коронарного шунтирования дата операции, число шунтов; сведения о тромболитической терапии (время, препарат, доза, эффективность тромболиза, побочные реакции); лекарственная терапия (принимаемая пациентом на момент госпитализации, данная на этапе догоспитальной помощи, проводимая в стационаре); клинические исходы в период стационарного лечения; используемая лекарственная терапия и клинические исходы через 6 и 12 мес после установления диагноза.

Ход исследования, включение больных и наблюдение за ними

1. Стационары, желающие принять участие в исследовании, должны проинформировать об этом любого из координаторов исследования, после чего должны заполнить анкету участника.
2. Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 мес. Те стационары, которые не смогли начать включение пациентов в регистр в 2020 г., смогут это сделать до 31.12.2022 г. и продолжать наблюдение за пациентом в течение следующих 12 мес.

3. В момент включения пациента в регистр исходные данные о нем вносятся в онлайн-базу данных. При получении дополнительных данных в период пребывания пациента в стационаре они последовательно или одновременно при выписке/смерти пациента заносятся в базу данных. Данные, полученные в результате очного/телефонного контакта с пациентом через 6 мес и 1 год после включения в регистр, также заносятся в базу данных.
4. При появлении у организаторов вопросов, касающихся внесенных данных, они будут информировать участников исследования об этом, и просить пояснить, уточнить или поправить внесенные данные.
5. Если пациент умер до принятия решения о включении в исследование, то его данные также должны быть внесены ретроспективно в электронную базу данных.
6. Пациент, включенный в регистр (или законный представитель пациента), должен быть обязательно информирован о своем участии в этой наблюдательной программе и дать письменное согласие на участие в исследовании.
7. Пациент (или его законный представитель) должен подписать согласие на обработку персональных данных и согласие на сбор информации о его здоровье после выписки из стационара. Пациент должен быть информирован о том, что персонификация его данных не будет выходить за пределы стационара, а передаваемые для обработки данные будут лишены информации, дающей возможность установить личность пациента. Работа с первичной документацией включенных пациентов будет проводиться только сотрудниками стационара, имеющими на это разрешение, а при разрешении администрации стационара – лицами, осуществляющими проверку хода исследования.
8. Участие пациента в исследовании никак не должно влиять на его лечение. Никакие лечебные и диагностические процедуры не должны проводиться специально из-за участия пациента в исследовании. Российский регистр ОИМ является только наблюдательной программой.
9. Период наблюдения разделен на 3 этапа:
 - а) наблюдение за время пребывания в стационаре (анализ и исследование данных истории болезни, необходимых для заполнения электронной базы данных). После выписки/смерти пациента все пункты базы данных, относящихся к стационарному лечению, должны быть как можно скорее внесены в базу данных;
 - б) наблюдение после выписки из стационара. После выписки из стационара наблюдение осуществляется через 6 мес, а затем через 12 мес от включения в регистр. Наблюдение проводится путем телефон-

ного опроса, а при возможности очно, и выяснения у самого пациента или его близких тех данных, которые необходимы для заполнения электронной базы данных.

Ограничения исследования

Отсутствие возможности изучения уровня догоспитальной летальности;

в регистре принимают участие только стационары, входящие в «инфарктную сеть», что исключает анализ случаев ОИМ в непрофильных стационарах. В настоящее время не все регионы Российской Федерации принимают участие в программе регистра.

Нежелательные явления

Нежелательное явление (НЯ) – неблагоприятное медицинское явление у пациента, принимающего препарат, которое может не являться прямым следствием применения терапии. Таким образом, НЯ может представлять собой неблагоприятный или случайный признак (например, нарушение, выявленное в результате лабораторных анализов), симптом или заболевание, временно связанное с применением препарата, вне зависимости от того, признано ли оно имеющим отношение к данному препарату или нет.

Серьезное НЯ (СНЯ) представляет собой неблагоприятное медицинское явление, которое вне зависимости от примененной дозировки: приводит к смерти пациента; является угрозой жизни (событие, во время которого субъект подвержен риску смерти; сюда не относятся события, которые в случае возрастания их тяжести гипотетически могут служить причиной смерти); требует немедленной госпитализации или служат причиной продолжения текущей госпитализации; приводят к постоянной или тяжелой инвалидности/нетрудоспособности; приводят к порокам развития или патологиям у новорожденных; значимые с медицинской точки зрения события, которые могут не угрожать жизни или не приводить к смерти или госпитализации в текущий момент, однако, исходя из мнения врача или исследователя, могут подвергать субъекта опасности или могут потребовать хирургического вмешательства для предотвращения перечисленных негативных последствий. Примеры подобных событий включают (но не ограничиваются) лечение в отделении реабилитации или в домашних условиях от аллергического бронхоспазма; дискразия крови или судороги, не приводящие к госпитализации.

К СНЯ относится подозрение на передачу возбудителя инфекции (например, любого организма, вируса или инфекционной патогенной или непатогенной частицы) через препарат.

Передозировка определяется как случайное или преднамеренное введение любой дозы препарата, которая считается излишней или клинически значимой.

Несерьезным является любое НЯ, не относящееся к категории серьезных.

Этические аспекты

Данная программа была разработана и будет проводиться в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и российским ГОСТом по надлежащей клинической практике. В ходе исследования планируется сбор персональных данных пациентов. В силу наблюдательного характера исследования протокол программы, карта пациента, информация, предоставляемая пациентам, не должны получать одобрения Минздрава России, Совета по этике при Минздраве России.

Результаты

Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 месяца. На момент публикации статьи (июнь 2021 г.) в регистр включено более 2000 пациентов.

Обсуждение

В 2020 г. стартовал крупный регистр ИМ, в котором участвуют многие регионы РФ. Регистр проводится по международным стандартам. Официальная медицинская статистика по лечению и прогнозу ИМ ограничивается, в основном, частотой реперфузионной терапии, демографическими показателями, уровнем госпитальной

летальности. Дополнительные важные показатели оказания помощи больным ИМ с акцентом на время и метод восстановления коронарного кровотока, анализ лекарственной терапии, прогноз после выписки из стационара и т.д. можно изучать только в рамках наблюдательных исследований (регистров). Таким образом, инициация масштабного регистра ИМ с участием медицинских учреждений разного уровня оказания медицинской помощи необходима для получения достоверных данных о заболеваемости, течении болезни, краткосрочной и долгосрочной смертности, для выявления проблем в организации медицинской помощи, определения возможных путей их устранения.

Заключение

РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта миокарда – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование, исключающее любое вмешательство в клиническую практику. Результаты регистра позволят проанализировать реальную картину уровня оказания медицинской помощи больным с ИМ, наметить пути улучшения ситуации. Регистр предоставит важные данные для стратегического планирования на государственном уровне при организации лечения больным с ИМ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность компаниям Амджен, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Акрихин, Евросервис за поддержку регистра РЕГИОН-ИМ.

Статья поступила 20.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytssov S.A., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Assessment of the Possibility of Comparing Mortality Rates from Diseases of the Circulatory System in the United States and Russia. *Kardiologia*. 2017;57(1):5–16. [Russian: Бойцов С.А., Андреев Е.М., Самородская И.В. Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США. *Кардиология*. 2017;57(1):5–16]
- World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. [Internet] Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2285–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196
- Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(4):359–70. DOI: 10.1177/2048872613497341
- Kaprio LA. Forty years of WHO in Europe. The development of a common health policy. WHO regional publications. *European series*. 1991;40:1–135. PMID: 1786068
- Gafarov V.V., Gafarova A.V. Methodology of Assessment of Health of Population on the Basis of Programs of World Health Organization. P. 16–21. In: We Keep the Traditions of Russian Statistics: papers of the International scientific and practical conference “I Open Russian Statistical Congress” (Novosibirsk, 2015, October, 20–22). V. 4. – Novosibirsk: NSUEM, 2016. – 499p. ISBN 978-5-7014-0730-3. Av. At: https://nsuem.ru/library/resources/sborniki-s-mezhdunarodnym-uchastiem/Мы_продолжаем_традиции_российской_статистики_Сборник_докладов_ОПСК_т_4.pdf. 2015. [Russian: Гафаров В.В., Гафарова А.В. Методология оценки здоровья населения на основе программ всемирной организации здравоохранения. С. 16–21. В книге: Мы продолжаем традиции российской статистики: сб. докладов междунар. научно-практ. конф. «I открытый российский статистический конгресс» (Новосибирск, 20–22 октября 2015 г.). Т.4. – Новосибирск: НГУЭУ, - 2016. – 499с. ISBN 978-5-7014-0730-3. Доступно на: https://nsuem.ru/library/resources/sborniki-s-mezhdunarodnym-uchastiem/Мы_продолжаем_традиции_российской_статистики_Сборник_докладов_ОПСК_т_4.pdf]
- Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N. World Health Organization Program “Registry of Acute Myocardial Infarction”: Capabilities and Prospects for Studying and Predicting Outcomes of Socially Significant Diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):125–30. [Russian: Гарганеева А.А., Округин С.А., Бо-

- рель К.Н. Программа ВОЗ 'Регистр острого инфаркта миокарда' возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на популяционном уровне. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2015;30(2):125-30]
8. Gafarov VV., Gafarova A.V. World Health Organization Programme "Acute Myocardial Infarction Register" as Audit Health Assessment. Vestnik NSUEM. 2015;4:200–22. [Russian: Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программа Всемирной Организации Здравоохранения "Регистр острого инфаркта миокарда" как аудит оценки здоровья населения. Вестник НГУЭУ. 2015;4:200-22]
9. Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A. World Health Organization project 'Acute myocardial infarction registry': epidemiological monitoring of acute coronary catastrophes. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(1):76–83. [Russian: Округин С.А., Кузелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ 'Регистр острого инфаркта миокарда': эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):76-83]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83
10. WHO MONICA Project Principal Invest. The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. Journal of Clinical Epidemiology. 1988;41(2):105–14. DOI: 10.1016/0895-4356(88)90084-4
11. Böthig S. WHO MONICA Project: objectives and design. International Journal of Epidemiology. 1989;18(3 Suppl 1):S29-37. PMID: 2807705
12. Gafarov VV., Gafarova A.V. WHO programs 'Acute Myocardial Infarction Register', MONICA: thirty years (1977-2006) of epidemiological studies of myocardial infarction in a high-risk population. Therapeutic Archive. 2011;83(1):38–45. [Russian: Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программы ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда", "MONICA": треть века (1972-2006 гг.) эпидемиологических исследований инфаркта миокарда в популяции высокого риска. Терапевтический архив. 2011;83(1):38-45]
13. Widimský P, Zvárová J, Monhart Z, Janský P. The use of revascularization strategies in patients with acute coronary syndromes admitted to hospitals without catheterization facilities: Results from the ALERT-CZ registry. Cor et Vasa. 2013;55(3):e207–11. DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.04.007
14. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. European Heart Journal. 2011;32(23):2954–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr360
15. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ et al. Relationship of Symptom-Onset-to-Balloon Time and Door-to-Balloon Time With Mortality in Patients Undergoing Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. JAMA. 2000;283(22):2941. DOI: 10.1001/jama.283.22.2941
16. Ashrafi R, Hussain H, Brisk R, Boardman, Weston C. Clinical disease registries in acute myocardial infarction. World Journal of Cardiology. 2014;6(6):415–23. DOI: 10.4330/wjc.v6.i6.415
17. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
18. Skorodumova E.A., Kostenko V.A., Fedorov A.N. History of Acute Coronary Syndrome Registries. Emergency Medical Care. 2013;14(2):061–5. [Russian: Скородумова Е.А., Костенко В.А., Федоров А.Н. История регистров острого коронарного синдрома. Скорая медицинская помощь. 2013;14(2):061-5]
19. Gibson CM. NRMI and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction. American Heart Journal. 2004;148(5 Suppl):S29-33. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.09.012
20. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV, Canto JG, Tienbrunn AJ et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. American Heart Journal. 2008;156(6):1035–44. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.07.029
21. Ohman EM, Roe MT, Smith SC, Brindis RG, Christenson RH, Harrington RA et al. Care of non-ST-segment elevation patients: Insights from the crusade national quality improvement initiative. American Heart Journal. 2004;148(5):S34–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.09.013
22. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. JAMA. 2004;292(17):2096–104. DOI: 10.1001/jama.292.17.2096
23. Erlikh A.D. The Registers of acute coronary syndromes – their types, characteristics and place in clinical practice. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012;67(4):30–9. [Russian: Эрлих А.Д. Регистры острых коронарных синдромов – их виды, характеристики и место в клинической практике. Вестник РАМН. 2012;67(4):30-9]. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.196
24. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG et al. Association Between Hospital Process Performance and Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndromes. JAMA. 2006;295(16):1912–20. DOI: 10.1001/jama.295.16.1912
25. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Foody JM et al. Evolution in Cardiovascular Care for Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(8):1479–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.084
26. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM et al. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. JAMA. 2005;294(24):3108–16. DOI: 10.1001/jama.294.24.3108
27. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009;119(14):1873–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
28. Herrett E, Smeeth L, Walker L, Weston C. The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). Heart. 2010;96(16):1264–7. DOI: 10.1136/hrt.2009.192328
29. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. European Heart Journal. 2017;38(41):3056–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515
30. Mohammad MA, Koul S, Rylance R, Fröbert O, Alfredsson J, Sahlén A et al. Association of Weather With Day-to-Day Incidence of Myocardial Infarction: A SWEDEHEART Nationwide Observational Study. JAMA Cardiology. 2018;3(11):1081–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.3466
31. Mohammad MA, Karlsson S, Haddad J, Cederberg B, Jernberg T, Lindahl B et al. Christmas, national holidays, sport events, and time factors as triggers of acute myocardial infarction: SWEDEHEART observational study 1998–2013. BMJ. 2018;363:k4811. DOI: 10.1136/bmj.k4811
32. Nordenskjöld AM, Eggers KM, Jernberg T, Mohammad MA, Erlinge D, Lindahl B. Circadian onset and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). PLOS ONE. 2019;14(4):e0216073. DOI: 10.1371/journal.pone.0216073
33. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lukyanov M.M., Zagrebelsky A.V. et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-world potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4–9. [Russian: Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила

- проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12(1):4-9]
34. Yavelov I.S., Gratsiansky N.A. Register of Acute Coronary Syndromes in Russia: Treatment and Inhospital Outcomes in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiia*. 2003;43(12):23–36. [Russian: Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST. *Кардиология*. 2003;43(12):23–36]
35. Yavelov I.S., Gratsiansky N.A. Register of Acute Coronary Syndromes in Russia: Treatment and Inhospital Outcomes in ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiia*. 2004;44(4):4–13. [Russian: Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология*. 2004;44(4):4–13]
36. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Independent register of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. *Atherothrombosis*. 2009;2:105–19. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Атеротромбоз*. 2009;2:105–19]
37. Erlich A.D. A Scale for Early Assessment of Risk of Death and Death or Myocardial Infarction during Initial Hospitalization of Patients with Acute Coronary Syndromes (based on Data from the RECORD Registry). *Kardiologiia*. 2010;50(10):11–6. [Russian: Эрлих А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология*. 2010;50(10):11–6]
38. Erlich A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zikov M.V., Pecherina T.B. et al. Adherence to Guidelines on Management of Acute Coronary Syndrome in Russian Hospitals and Outcomes of Hospitalization (Data From the RECORD-2 Registry). *Kardiologiia*. 2013;53(1):14–22. [Russian: Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Печерина Т.Б. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра РЕКОРД-2). *Кардиология*. 2013;53(1):14–22]
39. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiia*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома 'РЕКОРД-3'. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
40. Erlich A.D. Changes of Treatment of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Clinical Practice During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiia*. 2018;58(12):13–21. [Russian: Эрлих А.Д. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). *Кардиология*. 2018;58(12):13–21]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10189
41. Erlich A.D. The First Moscow Acute Coronary Syndrome Registry: the results of six-month follow-up. *Emergency Cardiology*. 2014;2:3–9. [Russian: Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. *Неотложная кардиология*. 2014;2:3–9]
42. Boytsov S.A., Krivonos O.V., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I. et al. Evaluation of the effectiveness of the implementation of measures aimed at reducing mortality from vascular diseases, according to the data from the Ministry of Health and Social Development of Russia and the ACS Register. Part 1. Manager of Health Care. 2010;5:19–29. [Russian: Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Довгалецкий П.Я., Гридnev В.И. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Часть 1. Менеджер здравоохранения. 2010;5:19–29]
43. Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Boytsov S.A. Acute Coronary Syndrome Registry based on modern information technologies. *Atmosphere. Cardiology News*. 2009;2:25–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Бойцов С.А. Регистр больных с острым коронарным синдромом на основе современных информационных технологий. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2009;2:25–8]
44. Ruda M.Ya., Zysko A.P. Myocardial Infarction. -M.: Medicine;1977. - 248 p. [Russian: Руда М. Я., Зыско А. П. Инфаркт миокарда. - М: Медицина, 1977. - 248с]
45. Shakhnovich R.M. Acute Coronary Syndrome with ST-segment Elevation: the guide for doctors. -M.: GEOTAR-Media;2010. - 376p. [Russian: Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: руководство для врачей. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. - 376с]. ISBN 978-5-9704-1411-8
46. LaBounty T, Gurm HS, Goodman SG, Montalescot G, Lopez-Sendon J, Quill A et al. Predictors and Implications of Q-Waves in ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(2):144–51. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.08.029
47. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(21):2405–10. DOI: 10.1001/archinte.162.21.2405
48. Fox K, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal*. 2010;31(22):2755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326
49. Fox K, Poole-Wilson P, Clayton T, Henderson R, Shaw T, Wheatley D et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):914–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67222-4
50. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2013;77(2):439–46. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1059
51. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluz M et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *International Journal of Cardiology*. 2011;152(1):70–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.07.008
52. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. The RECORD Registry. Treatment of Patients With Acute Coronary Syndromes in Hospitals With and Without Possibilities to Perform Invasive Coronary Procedures. *Kardiologiia*. 2010;50(7):15–20. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2010;50(7):15–20]
53. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462

Батурина О. А.¹, Андреев Д. А.¹, Сычев Д. А.²,
Меситская Д. Ф.¹, Андранович С. В.¹, Бабакова Н. А.¹, Суворов А. Ю.¹

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЕСТР ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРИНИМАЮЩИХ РИВАРОКСАБАН. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Цель	Оценить исходы у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан, и приверженность пациентов к антитромботической терапии.
Материал и методы	Исследование проводилось с октября 2017 г. по декабрь 2019 г. В исследование было включено 129 пациентов. Учитывались события от выписки до 12 мес наблюдения. Первичной конечной точкой служило развитие большого, малого или требующего медицинского внимания кровотечения по шкале TIMI. Вторичной конечной точкой являлась комбинация случаев повторного нефатального инфаркта миокарда, нефатального острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза, нефатальной системной эмболии, тромбоза стента и сердечно-сосудистой смертности.
Результаты	Прием антиагрегантной терапии преждевременно прекратили 32 (24,8%) пациента, прием ривароксабана – 22 (17,1%) пациента. У 26 (20,2%) наблюдаемых пациентов зарегистрированы геморрагические осложнения. Наибольшая частота кровотечений зарегистрирована в течение первых 2 мес от момента выписки. Ни одно из кровотечений не было смертельным. События комбинированной конечной точки зарегистрированы у 24 (18,6%) пациентов, среди них 14 (10,9%) – умерли от сердечно-сосудистых причин.
Заключение	Выявлена недостаточная приверженность к антитромботической терапии. Зарегистрирована относительно высокая частота геморрагических осложнений, при этом в структуру геморрагических осложнений больший вклад внесли малые и требующие медицинского внимания кровотечения. Зафиксированная частота повторных ишемических событий, сопровождающаяся высокой смертностью, представляет собой большую проблему по сравнению с геморрагическими осложнениями комбинированной антитромботической терапии и свидетельствует о целесообразности более агрессивной тактики антитромботической терапии у больных высокого риска.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; фибрилляция предсердий; антитромботическая терапия; ривароксабан; тромбоемболические осложнения; геморрагические осложнения
Для цитирования	Baturina O.A., Andreev D.A., Sychev D.A., Mesitskaya D.F., Andranovich S.V., Babakova N.A. et al. Results of Register in Patients With Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Rivaroxaban. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(6):52–58. [Russian: Батурина О.А., Андреев Д.А., Сычев Д.А., Меситская Д.Ф., Андранович С.В., Бабакова Н.А. и др. Реестр пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан. Результаты наблюдения. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):52–58]
Автор для переписки	Батурина Ольга Александровна. E-mail: o.a.baturina@ya.ru

Наличие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) представляет сложную практическую задачу относительно выбора режима антитромботической терапии (АТТ). Это обусловлено необходимостью соблюдения баланса между рисками геморрагических и ишемических осложнений при использовании комбинаций антикоагулянта и антитромбоцитарных препаратов [1–6]. Данные таких рандомизированных клинических исследований (РКИ), как WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, свидетельствуют, что использование перо-

рального антикоагулянта и двух антиагрегантов (тройная терапия) ассоциировано с большим числом геморрагических осложнений при схожей эффективности по сравнению с двойной терапией (пероральный антикоагулянт и антиагрегант) [7–10]. По данным зарубежных регистров, встречаемость ФП у пациентов с ОКС достигает 26,6% [11–14]. Учитывая высокую распространенность, а также ограниченные данные об эффективности и безопасности АТТ в реальной клинической практике, возникает необходимость в ее детальном изучении у данной группы пациентов.

Цель

Оценить исходы у пациентов с ОКС и ФП, принимающих ривароксабан, и приверженность пациентов к АТТ.

Материал и методы

Исследование проводилось в период с октября 2017 г. по декабрь 2019 г.

В исследование было включено 129 пациентов. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда (ИМ), наличие ФП, подтвержденной с помощью предыдущих выписных эпикризов или электрокардиограмм; возраст старше 18 лет и наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями не включения служили: ИМ 2, 4а и 5-го типов; беременность или период лактации; активное внутреннее кровотечение; цирроз печени с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью; хроническая болезнь почек (ХБП) 5-й стадии или проведение программируемого гемодиализа; ВИЧ-инфекция; алкоголизм, наркозависимость; стеноз митрального клапана умеренной или тяжелой степени; наличие механических клапанов сердца; тяжелые психические расстройства: аллергические реакции/непереносимость АТТ.

Всем пациентам была проведена оценка риска развития тромбоемболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc и риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Тип АТТ определялся лечащим врачом стационара.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. События учитывались от момента выписки до 12 мес наблюдения, так как решение о выборе АТТ принималось за день до окончания стационарного лечения. В период исследования контакт с пациентами осуществлялся через 1, 3, 6, 9 и 12 мес, очно либо по телефону. При контактах оценивались приверженность к назначенной терапии, развитие событий первичной и вторичной конечных точек исследования.

Первичной конечной точкой служило развитие большого, малого или требующего медицинского внимания кровотечения по шкале TIMI. Вторичной конечной точкой являлась комбинированная точка (случаи повторного нефатального ИМ, нефатального острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза, нефатальной системной эмболии, тромбоз стента и сердечно-сосудистая смертность).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета программ SPSS Statistics v23. Проверка нормальности распределения проведена с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, количественные – в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианы с межквартильным размахом – Me (25-й и 75-й процентиля). Для оценки достоверности различий качественных переменных использован критерий χ^2 и точный метод Фишера. С целью оценки факторов, влияющих на развитие кровотечений, использован метод множественной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

С целью оценки факторов, влияющих на развитие кровотечений, использован метод множественной логистической регрессии с пошаговым исключением переменных. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Наблюдение закончили 129 пациентов, принимающих в составе АТТ ривароксабан. У 69 из 129 (53,5%) пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 43 (33,3%) – постоянная форма, у 17 (13,2%) пациентов ФП была зарегистрирована впервые. Медиана возраста составила 74 [64; 81] года, 56 (43,4%) наблюдаемых были женщинами. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия, ожирение, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, анемия. Медиана риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc составила 5 [4; 6] баллов. У женщин риск составлял 3 балла и более, у мужчин – не менее 2 баллов. Медиана риска кровотечений по шкале HAS-BLED была равна 3 [2; 3] баллам. Высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов) наблюдался у 73 (56,6%) пациентов. ИМ без подъема сегмента ST перенесли 64 (49,6%) пациента, ИМ с подъемом сегмента ST был диагностирован в 34 (26,4%) случаях, 31 (24,0%) пациент поступил с нестабильной стенокардией. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было выполнено 84 (65,1%) пациентам. Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от проведения ЧКВ представлена в табл. 1.

В группе пациентов после ЧКВ тройную терапию принимали 67 (79,8%) пациентов, двойную – 17 (20,2%). На срок 1 мес тройная терапия была назначена 40 (59,7%) пациентам. В течение 3 мес тройную терапию принимали 10 (14,9%) пациентов, 6 мес – 14 (20,9%) пациентов. В 3 (4,5%) случаях прием антикоагулянта и двух антиагрегантов был рекомендован на срок 12 мес. В дозе 20 мг ривароксабан был рекомендован 5 (5,9%) пациентам, в дозе 15 мг – 78 (92,9%) пациентам, в 1 (1,2%) случае ривароксабан был назначен в дозе 10 мг в связи со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 50 мл/мин/1,73 м². В группе двойной терапии 8 (47,1%) пациентов получали сниженную дозу ривароксабана (15 мг) при СКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м². В группе тройной терапии число таких пациентов составило 43 (64,2%).

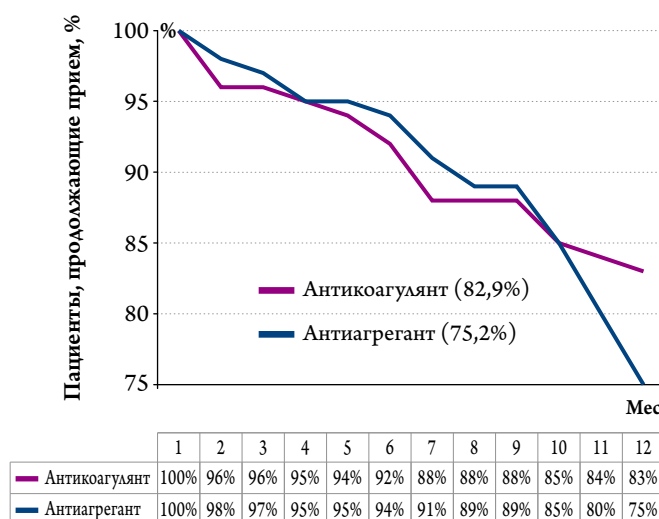
В группе пациентов, не подвергшихся ЧКВ, тройную терапию назначили 19 (42,2%) пациентам, двойную – 26 (57,8%). В 16 (84,2%) случаях тройную терапию реко-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, перенесшие ЧКВ, n=84	Пациенты, не подвергшиеся ЧКВ, n=45
Мужчины/женщины, n (%)	32/52 (61,9/38,1)	21/24 (46,7/53,3)
Возраст, годы	71,8±10,9	75,1±9,8
≥75 лет, n (%)	37 (44,0)	24 (53,3)
≥65 лет, n (%)	59 (70,2)	37 (82,2)
ЧКВ		
• стент BMS, n (%)	36 (42,8)	–
• стент DES, n (%)	47 (56,0)	–
• баллонная ангиопластика, n (%)	1 (1,2)	–
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	30 (35,7)	4 (8,9)
ИМ без подъема сегмента ST, n (%)	40 (47,6)	24 (53,3)
Нестабильная стенокардия, n (%)	14 (16,7)	17 (37,8)
CHAD₂DS₂-VASc, баллы		
• 0–2 балла, n (%)	8 (9,5)	1 (2,2)
• 3–9 баллов, n (%)	76 (90,5)	44 (97,8)
HAS-BLED, баллы		
• 0–1 балл, n (%)	18 (21,4)	3 (6,7)
• 2 балла, n (%)	26 (31,0)	9 (20,0)
• 3–6 баллов, n (%)	40 (47,6)	33 (73,3)
Форма ФП		
• пароксизмальная, n (%)	49 (58,3)	20 (44,4)
• постоянная, n (%)	22 (26,2)	21 (46,7)
• впервые зарегистрированная, n (%)	13 (15,5)	4 (8,9)
Курение, n (%)	13 (15,5)	3 (6,7)
ХБП 3А–3Б стадии, n (%)	50 (59,5)	28 (62,2)
ХБП 4-й стадии, n (%)	4 (4,8)	1 (2,2)
Сопутствующие и перенесенные заболевания, n (%)		
ХСН	38 (45,2)	25 (55,6)
АГ	82 (97,6)	44 (97,8)
СД	24 (28,6)	18 (40,0)
ПИКС	34 (40,5)	22 (48,9)
Периферический атеросклероз	22 (26,2)	16 (35,6)
Ожирение	38 (45,2)	21 (46,7)
Реваскуляризация в анамнезе	22 (26,2)	17 (37,8)
Тромбоэмболические события	15 (17,9)	19 (42,2)
ХОБЛ	16 (19,0)	9 (20,0)
Активный рак	2 (2,4)	1 (2,2)
Эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ	6 (7,1)	6 (13,3)
Значимые кровотечения*	7 (8,3)	7 (15,6)
Анемия при выписке	25 (29,8)	19 (42,2)

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и межквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), если не указано иное. * – кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью. ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Рисунок 1. Приверженность к анти тромботической терапии в течение 12 мес



мендовали на срок 1 мес. В течение 3 мес тройную терапию принимали 2 (10,5%) пациента, 6 месяцев – 1 (5,3%) больной. Ривароксабан в полной дозе 20 мг был назначен 8 (17,8%) пациентам, в дозе 15 мг – 34 (75,5%) пациентам, в 3 (6,7%) случаях ривароксабан был рекомендован в дозе 10 мг. В группе двойной терапии 7 (26,9%) пациентов получили сниженную дозу ривароксабана 15 мг при СКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м². В группе тройной терапии число таких пациентов составило 9 (47,4%).

Была оценена приверженность пациентов к АТТ (рис. 1).

В группе пациентов, перенесших ЧКВ, 67 (79,8%) продолжили принимать антикоагулянт; 66 (78,6%) наблюдаемых продолжили прием антиагрегантной терапии в течение рекомендованного срока. В группе тройной терапии прием ривароксабана был прекращен 12 (17,9%) пациентами, прием антиагрегантов преждевременно прекратили 13 (19,4%) пациентов. Пациенты на двойной терапии закончили прием ривароксабана и антиагреганта в 5 (29,4%) случаях.

В группе пациентов без ЧКВ продолжили принимать ривароксабан 40 (88,9%) пациентов. В течение рекомендованного срока антиагреганты принимал 31 (68,9%) наблюдаемый. В группе тройной терапии прием ривароксабана закончили 3 (15,8%) наблюдаемых, прием антиагрегантов преждевременно прекратили 4 (21,1%) пациента. В группе двойной терапии прием ривароксабана закончили 2 (7,7%) пациента, прием антиагреганта – 10 (38,5%) пациентов.

За период наблюдения 12 мес у 19 (22,6%) больных, подвергшихся ЧКВ, зарегистрированы большие, малые и требующие медицинского внимания кровотечения. В группе пациентов без ЧКВ геморрагические осложнения наблюдались у 7 (15,6%) пациентов (табл. 2).

Наибольшая частота кровотечений зарегистрирована в течение первых 2 приемов комбинированной терапии.

Таблица 2. Первичная конечная точка

Кровотечения по шкале TIMI	Пациенты, перенесшие ЧКВ, n=84	Пациенты, не подвергшиеся ЧКВ, n=45	Всего, n=129
Большие, n (%)	4 (4,8)	3 (6,7)	7 (5,4)
Малые, n (%)	7 (8,3)	1 (2,2)	8 (6,2)
Требующие медицинской помощи, n (%)	8 (9,5)	3 (6,7)	11 (8,5)
Большие, малые и требующие медицинского внимания, n (%)	19 (22,6)	7 (15,6)	26 (20,2)

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства.

Таблица 3. Локализация кровотечения

Локализация / Условия возникновения	Большие кровотечения	Большие, малые и требующие медицинского внимания кровотечения
Желудочно-кишечные	3 (2,3)	8 (6,2)
Легочные	4 (3,1)	6 (4,7)
Мочеполовые	–	4 (3,1)
Носовые	–	4 (3,1)
При экстракции зуба	–	1 (0,8)
Неизвестная локализация	–	3 (2,3)
Всего	7 (5,4)	26 (20,2)

Таблица 4. Вторичная конечная точка

Показатель	Пациенты, перенесшие ЧКВ, n=84	Пациенты, не подвергшиеся ЧКВ, n=45	Всего, n=129
Комбинированная конечная точка	14 (16,7)	10 (22,2)	24 (18,6)
• Сердечно-сосудистая смерть	8 (9,5)	6 (13,3)	14 (10,9)
• Тромбоэмболические осложнения	2 (2,4)	–	2 (1,6)
• Нефатальный ИМ	5 (6,0)	8 (17,8)	13 (10,1)
• Тромбоз стента	2 (2,4)	–	2 (1,6)
Смерть от всех причин	8 (9,5)	8 (17,8)	16 (12,4)

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; ИМ – инфаркт миокарда.

В группе тройной терапии медиана частоты геморрагических осложнений составила 2. Ни одно из кровотечений не было смертельным. Наиболее часто среди больших кровотечений регистрировались желудочно-кишечные и легочные (табл. 3).

Была проведена оценка факторов, влияющих на большие, малые и требующие медицинского внимания кровотечения, по шкале TIMI у всех пациентов. Вероятность кровотечений повышалась с возрастом (≥ 75 лет) в 3,9 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,52–10,21), при развитии тяжелой острой сердечной недостаточности – ОН (Killip 3–4) в стационаре в 4,7 раза (95% ДИ 1,24–17,58), при эрозивно-язвенных изменениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по данным гастроскопии, в 4,9 раза (95% ДИ 1,42–16,59), при значимых кровотечениях (потребовавших обращения за медицинской помощью) в анамнезе – в 7,2 раза (95% ДИ 2,23–23,19), при анемии легкой степени тяжести на момент выписки – в 3,8 раза (95% ДИ 1,51–9,49) и при приеме комбинированной АТТ на протяжении 4 мес – в 6,1 раза (95% ДИ 1,27–29,03), и снижалась при ожирении (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) на 64% (95% ДИ 0,14–0,93). Такие факторы, как пол, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, периферический атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, продолжительность тройной терапии, прием ривароксабана в дозе 20 мг, не оказывали влияния на развитие кровотечений.

При многофакторном анализе свое влияние на увеличение вероятности развития геморрагических ослож-

нений сохранили – возраст ≥ 75 лет – в 4,4 раза (95% ДИ 1,52–12,66), наличие тяжелой ОН (Killip 3–4) в стационаре – в 4,8 раза (95% ДИ 1,17–19,64), прием комбинированной АТТ на протяжении 4 мес – в 6,6 раза (95% ДИ 1,08–40,51), наличие эрозивно-язвенных изменений ЖКТ – в 6,2 раза (95% ДИ 1,62–16,59) и значимых кровотечений в анамнезе – в 7,2 раза (95% ДИ 2,23–23,74).

В течение 12 мес наблюдения события комбинированной конечной точки зафиксированы у 14 (16,7%) пациентов, перенесших ЧКВ (табл. 4).

Умерли от сердечно-сосудистых причин 8 (9,5%) больных, 3 (37,5%) из них прекратили прием АТТ. У 5 (6,0%) больных зарегистрированы случаи повторного нефатального ИМ. Определенный тромбоз стента зарегистрирован у 2 (2,4%) пациентов. Нефатальные тромбоэмболические события (ОНМК) наблюдались у 2 (2,4%) пациентов.

В группе пациентов без ЧКВ комбинированная конечная точка зарегистрирована у 10 (22,2%) наблюдаемых. От сердечно-сосудистых причин умерли 6 (13,3%) пациентов, 8 (17,8%) больных перенесли повторный нефатальный ИМ. Нефатальные ТЭО не зарегистрированы, был зарегистрирован 1 эпизод фатальной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) на фоне отмены ривароксабана.

Обсуждение

В данном исследовании оценены исходы у пациентов с ОКС и ФП, принимавших комбинированную АТТ ривароксабаном и антиагрегантом/-ми в течение 12-месячного наблюдения, описаны предикторы, влияющие на развитие кровотечений.

В исследование были включены пациенты на двойной и тройной терапии, которым назначался ривароксабан в дозах 20, 15 и 10 мг. Показанием для назначения дозы 10 мг служила ХБП 3Б (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²) и 4 стадий (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²). Согласно инструкции по применению ривароксабана, препарат в сочетании с антиагрегантной терапией рекомендуется назначать в сниженной дозе у пациентов с ФП после ЧКВ. В нашем реестре число пациентов после ЧКВ, получавших такие дозы, составляло 51 (60,7%). При этом сниженные дозы ривароксабана (10 мг) не применимы для пациентов без ЧКВ. В исследовании 29 (64,4%) больных, не перенесших ЧКВ, получили полные дозы ривароксабана.

Прием антиагрегантной терапии преждевременно прекратили 32 (24,8%) пациента, прием ривароксабана – 22 (17,1%) больных. В группах двойной и тройной терапии не выявлено различий в приверженности к терапии. Число пациентов, приверженных к приему антикоагулянта, было схожим с исследованием АНТЕЙ, в котором 80% пациентов продолжали принимать антикоагулянт через 12 [15]. По сравнению с российским регистром «РЕКОРД 3», в котором комбинированную АТТ продолжали принимать менее 50% пациентов, в нашем исследовании отмечена лучшая приверженность пациентов к терапии [16]. Причины отмены препаратов не анализировались, так как это не было целью данного исследования, однако большинство пациентов отменили лекарственные препараты без обсуждения с лечащим врачом и при отсутствии показаний к отмене. Недостаточная приверженность к АТТ свидетельствует о плохом информировании пациентов о возможности развития тромбоэмболических и повторных ишемических осложнений.

За период наблюдения 12 мес зарегистрировано 26 (20,2%) случаев кровотечений, классифицированных как большие, малые и требующие медицинского внимания по шкале TIMI. Ни одно из кровотечений не было смертельным. Наибольшее число кровотечений произошло в течение первых 2 мес приема АТТ, что сопоставимо с данными РКИ COMPASS и ATLAS ACS-TIMI 46 [17, 18]. Среди пациентов, перенесших ЧКВ, кровотечения отмечены у 19 (22,6%) больных.

Прямое сравнение полученных в исследовании данных по исходам с РКИ PIONEER AF-PCI невозможно, так как в РКИ лишь 40% пациентов были с ОКС, также в нашем исследовании назначались более высокие дозы ривароксабана, пациенты были старше, обладали более высоким риском ТЭО по шкале CHAD₂DS₂-VASc и большим числом сопутствующих заболеваний. В исследовании PIONEER AF-PCI проводилось сравнение тройной терапии (антагонисты витамина К, тиенопиридин и ацетилсалициловая кислота на срок от 1 до 6 мес) и двойной терапии (ривароксабан в дозе 15 мг и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов;

ривароксабан в дозе 10 мг назначался пациентам с показателями СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м²). Частота геморрагических осложнений у пациентов с ОКС в исследовании PIONEER AF-PCI в группе ривароксабана в дозе 15 мг и тиенопиридина составила 15,5%, в группе варфарина – 23,7% (p=0,009). При сопоставлении результатов нашего регистра и РКИ частота геморрагических осложнений не превышала частоту кровотечений в группе варфарина, несмотря на назначение ривароксабана в составе тройной терапии у 80% больных и в 40% случаев – в полных дозах (20 мг и 15 мг). Полученные данные подтверждают большую безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином независимо от типа АТТ и доз препаратов.

Выявлены следующие предикторы, влияющие на развитие геморрагических осложнений: возраст ≥75 лет, тяжелая ОН при госпитализации, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, значимые кровотечения в анамнезе, прием антиагрегантной терапии на протяжении 4 мес.

После выписки за время наблюдения от сердечно-сосудистых причин умерли 14 (10,9%) больных. По данным регистра «РЕКОРД 3», смертность после выписки у пациентов с ОКС составила 8,4%, в группе пациентов с ФП – 15,3%, что несколько превышает полученные нами результаты [19]. В нашем исследовании повторный ИМ зарегистрирован у 13 (10,1%) пациентов, тромбоз стента встречался редко – в 2 (2,4%) случаях. Нефатальные ТЭО были представлены ОНМК, зарегистрировано 2 (1,6%) эпизода. У 1 пациента зарегистрирован эпизод фатальной ТЭЛА. Во всех случаях отмечалось прекращение приема антикоагулянтов до момента развития ТЭО.

События комбинированной конечной точки зарегистрированы у 24 (18,6%) наблюдаемых. Полученные данные сопоставимы с результатами регистра «РЕКОРД 3», в котором частота комбинированной конечной точки в группе ОКС составила 13,8%, а в группе пациентов с ФП достигала 24,4% [19]. В группе пациентов, перенесших ЧКВ, комбинированная конечная точка наблюдалась у 14 (16,7%) пациентов. Частота сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с ОКС в исследовании PIONEER AF-PCI в группе двойной терапии с ривароксабаном составила 8,2%, в группе тройной терапии с варфарином – 5,9%. Более высокая частота ишемических осложнений в нашем исследовании может быть обусловлена различиями в популяциях пациентов – все пациенты были с ОКС, наблюдалось большее число пациентов старше 75 лет, у большего числа пациентов были серьезные сопутствующие заболевания.

Ограничение исследования

К ограничениям данного исследования относятся участие в реестре лишь двух сосудистых центров, неравное количество пациентов в группах, малая выборка.

Заключение

Выявлена недостаточная приверженность к антитромботической терапии, четверть пациентов преждевременно прекратила прием антиагрегантной терапии, пятая часть больных – прием антикоагулянта.

В исследовании зарегистрирована высокая частота геморрагических осложнений, при этом больший вклад в их структуру внесли малые и требующие медицинского внимания кровотечения. Ни одно из кровотечений не привело к смертельному исходу. Частота геморрагических осложнений в нашем исследовании была выше по сравнению с группой ривароксабана в исследовании PIONEER AF-PCI, но при этом не превышала частоту кровотечений в группе варфарина в исследовании PIONEER AF-PCI, что подтверждает большую безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином независимо от типа антитромботической терапии и доз препаратов.

Зафиксированная частота повторных ишемических событий, сопровождающаяся высокой смертностью, представляет собой большую проблему по сравнению с геморрагическими осложнениями комбинированной антитромботической терапии и свидетельствует о целесообразности более агрессивной тактики антитромботической терапии у больных высокого риска.

Отличие полученных данных от результатов исследования PIONEER AF-PCI может быть обусловлено различиями в популяциях больных (все пациенты были с острым коронарным синдромом, большее число пациентов старше 75 лет, большая коморбидность), а также недостаточной приверженностью к медикаментозной терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7–86. [Russian: Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(7):7–86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser SH, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2019;21(2):192–3. DOI: 10.1093/eurpace/euy174
- Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2018 Update. *Circulation*. 2018;138(5):527–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
- Desai NR, Kennedy KF, Cohen DJ, Connolly T, Diercks DB, Moscucci M et al. Contemporary risk model for in-hospital major bleeding for patients with acute myocardial infarction: The acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry—Get With The Guidelines (GWTG)®. *American Heart Journal*. 2017;194:16–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.08.004
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1038–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy579
- Hudzik B, Budaj A, Gierlotka M, Witkowski A, Wojakowski W, Dudek D et al. P4801 Antithrombotic management in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1):1008. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy563.P4801
- Wang JY, Goodman SG, Saltzman I, Wong GC, Huynh T, Dery J-P et al. Cardiovascular Risk Factors and In-hospital Mortality in Acute Coronary Syndromes: Insights From the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(12):1455–61. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.04.007
- Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V. et al. Main factors of adherence to new oral anti-

- coagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):211–9. [Russian: Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):211–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2680
16. Erlikh A.D., Tkachenko K.G., Utyomov A.A. The use of oral anticoagulants in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation in clinical practice (RECORD register). *Medical business*. 2017;1:51–6. [Russian: Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Утёмов А.А. Особенности использования оральных антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД). Лечебное дело. 2017;1:51–6]
17. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
18. Mega J, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *The Lancet*. 2009;374(9683):29–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60738-8
19. Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(3):23–30. [Russian: Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». Российский кардиологический журнал. 2018;23(3):23–30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30

Дергилев К. В.¹, Цоколаева З. И.^{1,2}, Василец Ю. Д.¹,
Белоглазова И. Б.¹, Кульбицкий Б. Н.³, Парфенова Е. В.^{1,4}

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

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Москва, Россия

ГИПОКСИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ РЕГУЛЯТОР АКТИВНОСТИ ЭПИКАРДИАЛЬНЫХ КЛЕТОК МЕЗОТЕЛИЯ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Цель	Изучить влияние гипоксии на активность эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в клетках эпикарда, способствующего образованию специализированного микроокружения.
Материал и методы	В работе использована модель экспериментального инфаркта миокарда, сформированная путем перевязки передней нисходящей коронарной артерии. Исследование активности клеток эпикарда после гипоксического воздействия проведено с использованием маркера гипоксии пимонидазола, бромдезоксигуанидина и иммунофлуоресцентных методов окрашивания криосрезов сердца, а также клеточной культуры мезотелия <i>in vitro</i> .
Результаты	Обнаружено, что в неповрежденном сердце поддерживаются покоящееся состояние клеток мезотелия, низкий уровень их пролиферации и продукции белков внеклеточного матрикса и активности ЭМП. Острое ишемическое повреждение обеспечивает развитие умеренной гипоксии в области эпикарда/субэпикарда, что вызывает ее глобальную перестройку, связанную с вступлением клеток в ЭМП, изменением клеточного состава и накоплением белков внеклеточного матрикса. Мы обнаружили, что результатом вхождения клеток мезотелия в ЭМП может быть образование предшественников гладкомышечных клеток и фибробластов, а также популяции кардиальных прогениторных клеток Sca-1+, которые могут как участвовать в построении новых сосудов, так и служить мезенхимальным звеном для паракринной поддержки клеток микроокружения. В экспериментах <i>in vitro</i> мы показали, что 72-часовая гипоксия способствует активации генов регуляторов ЭМП, вызывает разборку межклеточных контактов, разобщение клеток и увеличение их пластичности.
Заключение	Эпикард взрослого сердца служит неким «репаративным резервом», который способен реактивироваться под влиянием гипоксического воздействия. Это создает основу для разработки подхода для воздействия на эпикард, направленного на модуляцию его активности с целью регуляции репаративных процессов.
Ключевые слова	Клетки эпикарда; гипоксия; инфаркт миокарда; эпителиально-мезенхимальный переход; репарация сердца
Для цитирования	Dergilev K.V., Tsokolayeva Z.I., Vasilets Yu.D., Beloglazova I.B., Kulbitsky B.N., Parfyonova Ye.V. Hypoxia – as a Possible Regulator of the Activity of Epicardial Mesothelial Cells After Myocardial Infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(6):59–68. [Russian: Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Василец Ю.Д., Белоглазова И.Б., Кульбицкий Б.Н., Парфенова Е.В. Гипоксия как возможный регулятор активности эпикардиальных клеток мезотелия после инфаркта миокарда. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):59–68]
Автор для переписки	Дергилев Константин Владимирович. E-mail: doctorkote@gmail.com

Введение

На протяжении нескольких десятков лет хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет лидирующие позиции как важнейшая медико-социальная проблема современности [1]. Несмотря на широкую распространенность заболевания (2% в Западной Европе и США, 7% в России), ежегодный прогрессирующий рост числа заболевших и проведение крупных исследо-

ваний, полное понимание молекулярных и физиологических механизмов, лежащих в основе этого заболевания, так и не достигнуто. В связи с этим наблюдается повышенный интерес к изучению механизмов поддержания клеточного гомеостаза сердца и регуляции репаративной регенерации с целью поиска новых мишеней для предотвращения развития и прогрессирования ХСН [2–4]. Одной из таких мишеней является эпикард.

Эпикард – наружный, плотно примыкающий к миокарду слой стенки сердца, образованный клетками эпикардального мезотелия, коллагеновыми и эластическими волокнами, который рассматривается с позиции важнейшего координатора физиологических/репаративных процессов в сердце [5]. В период эмбриогенеза клетки эпикарда вступают в эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что ведет к образованию прогениторных клеток, имеющих выраженный секреторный потенциал [6, 7], миграционные свойства и способность к дифференцировке с образованием гладкомышечных и эндотелиальных клеток коронарных сосудов, периваскулярных фибробластов, мезенхимальных клеток зачатков будущих клапанов сердца, интерстициальных фибробластов и части клеток эндокарда [8–11]. Нарушение функционирования клеток мезотелия приводит к серьезным дефектам развития миокарда, коронарных артерий, проводящей системы сердца и его клапанов [12–16]. Начиная со второй половины беременности, клетки эпикардального мезотелия постепенно утрачивают способность к пролиферации, превращаются в слой покоящихся клеток эпикарда и остаются таковыми в постнатальном периоде [17]. Однако при остром ишемическом повреждении миокарда в клетках эпикарда частично реактивируется эмбриональная программа экспрессии генов (*Wt1*, *Raldh2* и *Tbx18*) [18–20], что ведет к запуску пролиферации эпикардальных клеток, которые вступают в ЭМП и участвуют в репарации [21, 22]. Регуляторами такой активации служат трансформирующий фактор роста бета, тромбоцитарный фактор роста, ретиноевая кислота, фактор роста фибробластов, сигнальные пути Hippo/Yap, Sonic Hedgehog и белки внеклеточного матрикса [23–32], которые в комбинации с гипоксией реализуют клеточный ответ на повреждение. Несмотря на наличие публикаций, подтверждающих участие гипоксии и факторов, индуцированных гипоксией (HIF) [33, 34], в регуляции активности ЭМП и дифференцировки клеток эмбрионального эпикарда, механизмы регуляции клеток постнатального эпикардального мезотелия остаются малоизученными.

Мы предположили, что возникновение гипоксии в зоне эпикарда/субэпикарда после трансмурального инфаркта миокарда (ИМ) может служить стимулом для активации клеток эпикарда, связанной со вступлением в ЭМП, переключением на гликолитический тип энергетического обмена, изменением экспрессионного профиля и пролиферативной активности.

Цель

Изучение влияния гипоксии на активность ЭМП в клетках эпикарда, способствующего образованию специализированного микроокружения.

Материал и методы

Животные

В работе использовались самцы мышей линии C57BL/6 (возраст 12 нед) и крыс линии Wistar (возраст 13 нед), содержащиеся в питомнике лабораторных животных ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. Эксперименты одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» и выполнены в соответствии с действующими правилами, регламентирующими проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания [Хельсинкская декларация, 2000 г.; Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием «экспериментальных» животных»; Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утверждены МЗ РФ 29.12.98)].

Моделирование ИМ и подготовка образцов

Экспериментальный ИМ моделировали путем лигирования передней нисходящей коронарной артерии по описанным ранее методикам [35]. Выведение животных из эксперимента (эвтаназия) проводили на 3, 5, 7 и 14-е сутки после моделирования ИМ, что отражало разные периоды репаративного процесса. В каждой группе, включая контрольную, ложно оперированную группу, было от 3 до 5 животных.

Оценка толщины эпикардальной/субэпикардальной области распределения производных клеток *Wt1*+ эпикарда и белков внеклеточного матрикса

Для исследования распределения клеток эпикарда и толщины субэпикардальной области использовали криосрезы сердец, окрашенные гематоксилином и эозином. Криосрезы фиксировали в течение 20 мин в 96% этиловом спирте, затем промывали в дистиллированной воде и окрашивали гематоксилином в течение 5 мин. После окраски срезы промывали в проточной воде и дифференцировали в 1% солянокислом спирте с последующей отмывкой в проточной воде (10 раз по 5 мин). Затем срезы помещали на 5 мин в дистиллированную воду, окрашивали 1% водным раствором эозина в течение 1 мин. После окрашивания слайды промывали дистиллированной водой, обезвоживали и монтировали, используя среду на основе ксилола. Количественный анализ толщины субэпикарда проводили с использованием программного обеспечения Image J.

Для визуализации белков внеклеточного матрикса, клеток эпикарда *Wt1*+ и их производных использовали иммунофлуоресцентное окрашивание криосрезов стенки сердца. Замороженные криосрезы фиксировали

3,7% параформальдегидом (20 мин) или ледяным ацетоном (в зависимости от спецификации антител) и промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) в течение 5 мин. При оценке внутриклеточных маркеров дополнительно обрабатывали срезы 0,1% раствором Тритона X100 (5 мин). Для подавления неспецифического связывания антител срезы миокарда блокировали раствором, содержащим 1% бычьего сывороточного альбумина (БСА), 10% сыворотки донора вторых антител в ФСБ (30 мин). После этого криосрезы окрашивали антителами к маркерам активированного эпикарда Wt1+ и фибулину, белкам внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген I, коллаген III), маркерам фибробластов (CD90, виментин), прогениторных клеток (SCA-1), эндотелиальных клеток (Pecam, фактор Виллебранда), гладкомышечных клеток (SMA, калпонин) в течение 1 ч, затем промывали в ФСБ и окрашивали антителами, конъюгированными с Alexa Fluor 488/594. Ядра клеток окрашивали DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole).

Оценка пролиферативной активности клеток в зоне эпикарда/субэпикарда

Для оценки пролиферативной активности клеток эпикарда после ишемического повреждения был использован бромдезоксинуридин (БРДУ) – синтетический нуклеозид, аналог тимидина, который позволяет визуализировать пролиферирующие клетки при окрашивании срезов миокарда антителами к нему. БРДУ вводили внутривентально (1 раз в сутки, 100 мг/кг массы животного, в течение 5 дней перед эвтаназией). Встраивание БРДУ в ДНК делящихся клеток (наличие его в ядрах клеток) определяли путем иммунофлуоресцентного окрашивания антителами к БРДУ с вторичными антителами Alexa Fluor 488. Перед окрашиванием срезы стандартно фиксировали формалином и блокировали неспецифическое связывание антител раствором, содержащим 1% БСА, 10% сыворотки донора вторых антител в ФСБ (30 мин). Дополнительно срезы обрабатывали 2N соляной кислотой в течение 30 мин (37°C) для денатурации ДНК. Кислоту нейтрализовали 0,1M боратым буфером (2 раза по 5 мин). Активированные клетки эпикарда визуализировали с помощью антител к фибулину-5 и вторичных антител Alexa Fluor 488.

Оценка гипоксического профиля клеток в зоне эпикарда/субэпикарда

Для исследования гипоксического статуса клеток миокарда использовали пимонидазол, который входит в состав коммерческого набора Nuroxuprobe™ Kit. Пимонидазол вводили внутривентально (60 мг/кг массы животного) крысам линии Wistar за 2 ч до проведения эвтаназии. Инъекции пимонидазола выполняли интактным

животным, а также крысам после моделирования ИМ (через 5 и 14 дней после операции), по 3 животных в группе. После выведения животных из эксперимента сердца извлекали из грудной клетки, промывали ФСБ, затем погружали в кювету со средой для заморозки и замораживали в парах жидкого азота. Делали серийные срезы на криостате по 7 мкм с интервалом 250 мкм. Срезы сердца фиксировали формалином, промывали ФСБ, инкубировали в 1% растворе БСА с 10% сыворотки донора вторых антител 30 мин. Наносили на срезы антитела к пимонидазолу в разведении 1:100 и инкубировали при температуре 4°C в течение 8 ч. Отмывали срезы в растворе ФСБ 3 раза по 5 мин, затем окрашивали вторичными антителами Alexa Fluor 594.

Выделение клеток эпикарда мыши и моделирование гипоксического воздействия

Для получения клеток эпикарда сердца мышат (возраст 2–3 дня) извлекали из грудной полости, промывали в растворе Кребса–Рингера с гепарином, переносили в 5 мл раствора трипсина (в расчете на 6 сердец) и инкубировали трижды по 5 мин при температуре 37°C в термошейкере Hybaid. После этого сердца извлекали, к полученной суспензии клеток добавляли 5 мл среды для инактивации фермента (среда IMDM, содержащая 20% фетальной сыворотки телят – ФСТ) и центрифугировали при 300g в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в среде IMDM для клеток эпикарда, содержащей 1% ФСТ, 10 мкМ ингибитора SB431542 и антибиотики, и переносили в чашки, покрытые желатином. Среду меняли каждые 2 сут. Для проведения экспериментов использовали клоны клеток эпикарда, полученные с помощью цилиндров для клонирования, имеющие подтвержденный иммунофенотип и морфологию. Для моделирования гипоксии использовали инкубатор New Brunswick™ Scientific. Культивирование клеток эпикарда в условиях 21% и 3% кислорода проводили в течение 24 и 72 ч.

Оценка морфологии и плотных контактов в клетках эпикарда, культивированных в условиях 21% и 3% кислорода

Морфологию клеток определяли с помощью фазово-контрастной микроскопии. Плотные контакты в клетках эпикарда, культивированных в условиях 21% и 3% кислорода, исследовали с помощью иммуноцитохимии. Клетки пермеабелизировали 0,1% раствором Тритона X-100 (5 мин) и окрашивали антителами к маркеру ZO-1 в течение 1 ч. Затем клетки промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с Alexa Fluor 488 (1:800, в течение 60 мин при температуре 37°C). Ядра клеток окрашивали с помощью DAPI.

Микроскопия и анализ изображений

Анализ клеток и криосрезов миокарда проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 M и программного обеспечения AxioVision 4.7.

Подготовка образцов и полимеразная цепная реакция в реальном времени

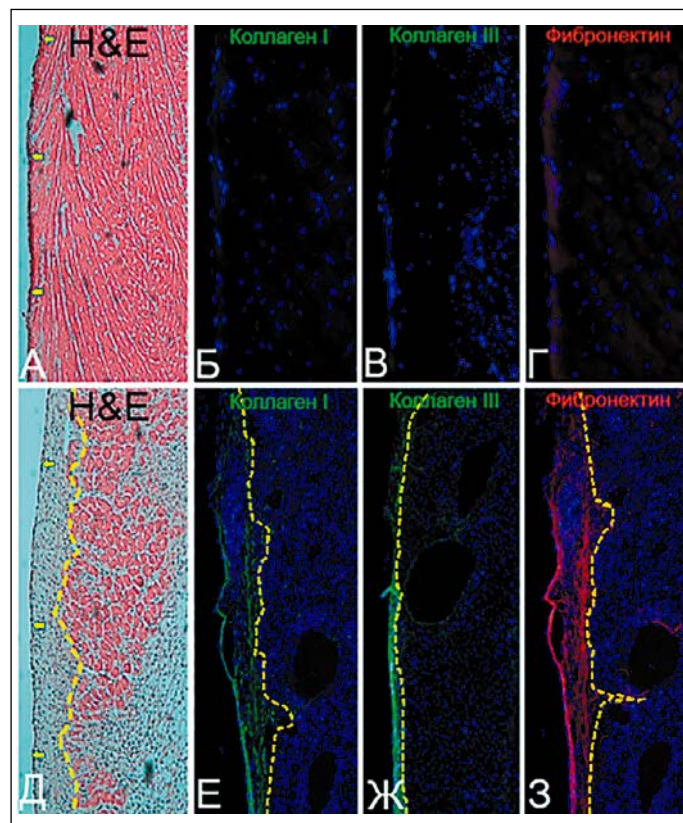
Рибонуклеиновые кислоты выделяли из клеток с помощью набора Qiagen. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени выполняли на амплификаторе Step One Plus Real-Time PCR System по стандартному протоколу с использованием следующих праймеров: SNAI1 (for: ACATCCGAAGCCACACG; rev: GTCAGCAAAAGCACGGTTG), SNAI2 (for: ACACATTAGAAGTCACTGGG; rev: TGGAGAAGGTTTGGAGCAG), Wt1 (for: AGCACGGTCACTTTCGACG; rev: GTTGAAGGAATGGTTGGGGAA), Ly6a (Sca-1) (for: GAGGCAGCAGTTATTGTGGAT; rev: CGTTGACCTTAGTACCCAGGA).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнение данных проводилось с помощью критерия U Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ключевым патофизиологическим компонентом ИМ является гипоксия, которая активирует сигнальный путь HIF [36] и запускает широкий спектр клеточных реакций, включая регуляцию экспрессии генов и посттрансляционные модификации белков. Для изучения влияния тканевой гипоксии на активность клеток эпикарда были исследованы срезы сердец животных, полученных после моделирования ИМ. Сравнительный гистологический анализ срезов неповрежденных сердец крысы и сердец после экспериментального ИМ показал существенные различия в организации эпикардального микроокружения. В неповрежденном сердце эпикард представляет собой тонкий слой, образованный 2–4 слоями клеток (рис. 1, А–Г), который расположен на базальной мембране, состоящей из белков внеклеточного матрикса. При остром ишемическом повреждении сердца происходит 8–12-кратное увеличение толщины эпикардальной области, которая структурно разделяется на 2 части: эпикард с высокой плотностью клеток и субэпикард с более низким уровнем компактизации (рис. 1, Д). После ИМ в субэпикарде визуализируется значительное количество белков межклеточного матрикса, коллагена I, III типов

Рисунок 1. Репрезентативные изображения гистологического и иммунофлуоресцентного окрашивания срезов интактного/неповрежденного сердца (А–Г) и через 7 дней (Д–З) после моделирования инфаркта миокарда. Фотографии ткани сердца



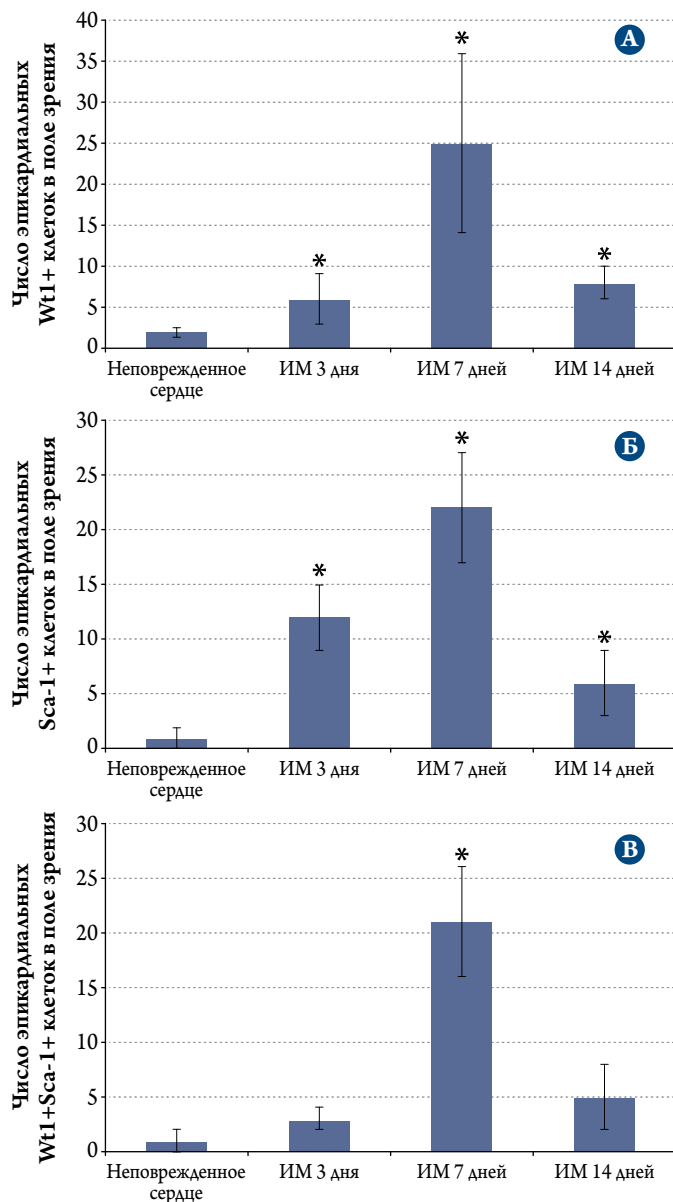
А, Д – окраска гематоксилином и эозином; окраска антителами на коллаген I (Б, Е – зеленый), коллаген III (В, Ж – зеленый); фибронектин (Г, З – красный). Ядра клеток окрашены DAPI (синий). Желтыми стрелками отмечена линия эпикарда. Желтая пунктирная линия отделяет зону эпикарда/субэпикарда от мышечной ткани.

и фибронектина (рис. 1, Е–З), что может быть следствием активации ЭМП в клетках эпикарда с образованием мезенхимных производных, активно продуцирующих белки внеклеточного матрикса.

Окрашивание срезов сердца антителами к маркеру активированного эпикарда Wt1+ показало, что в составе эпикарда и субэпикарда после ИМ формируются клетки, экспрессирующие данный транскрипционный фактор. Наибольшее количество таких клеток образовывалось на 7–14-й день после ИМ (рис. 2). В эпикарде неповрежденного сердца (рис. 2, А) клетки Wt1+ не обнаруживаются, что позволяет считать их появление одним из важных признаков активации эпикарда.

Для оценки связи активации клеток эпикарда и уровня гипоксии в области эпикарда/субэпикарда были проведены эксперименты с использованием пимонидазола [37], который вводили внутривенно крысам контрольной группы и после моделирования ИМ. Пимонидазол метаболизируется клетками, находящими-

Рисунок 2. Графики количественной оценки клеток эпикарда, экспрессирующих Wt1+ и Sca-1+, в неповрежденном сердце и на разных сроках после ИМ (на 3, 7 и 14-е сутки): число клеток в поле зрения в зоне эпикарда/субэпикарда

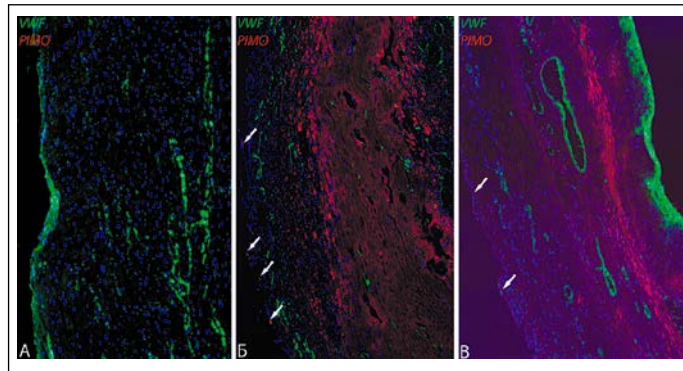


А – клетки Wt1+; Б – клетки Sca1+; В – клетки Wt1+Sca1+; ИМ – инфаркт миокарда.

ся в состоянии гипоксии, и его метаболиты могут быть идентифицированы с помощью специфических антител (рис. 3) [38, 39].

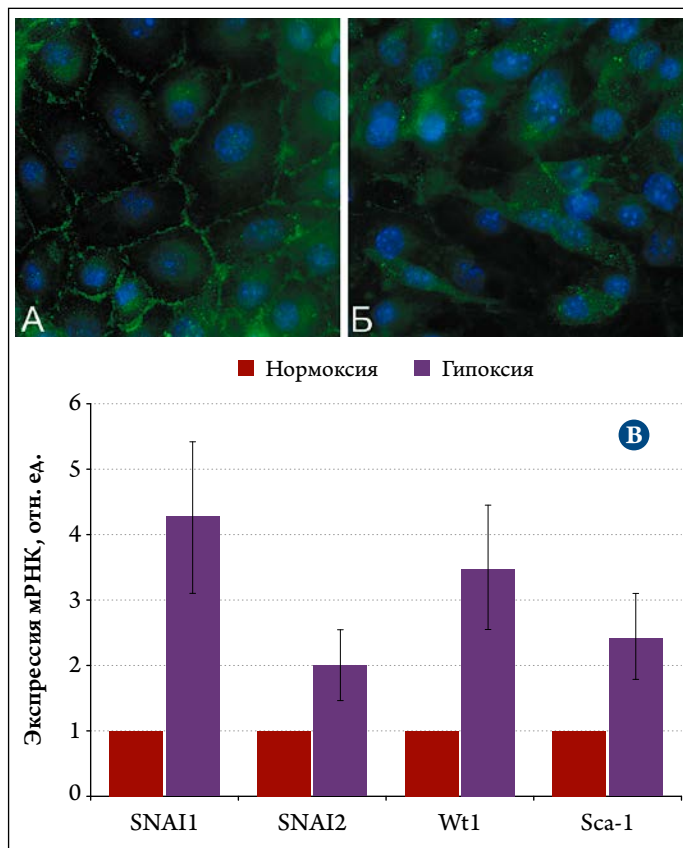
Гистологический анализ показал, что специфическое окрашивание на метаболиты пимонидазола имеется только в образцах, взятых у животных с ИМ, локализуется преимущественно в зоне миокарда и лишь в единичных клетках – в эпикардиальной области. Следует отметить, что по сравнению с 5-м днем после ИМ, к 14-му дню область позитивного окрашивания на метаболиты пимонидазола смещается от эпикарда вглубь стенки сердца (рис. 3). Учитывая, что использование пимонидазола позволяет реги-

Рисунок 3. Репрезентативные изображения распределения сосудов и метаболитов пимонидазола на срезах неповрежденного миокарда (А) крысы и после инфаркта миокарда (указано стрелками) на 5-й (Б) и 14-й (В) дни



Представлены репрезентативные изображения иммунофлуоресцентного окрашивания сосудов (фактор Виллебранда – зеленый) и метаболитов пимонидазола (красный) в стенке сердца.

Рисунок 4. Изменение межклеточных контактов и экспрессионного профиля в клетках эпикарда после гипоксического воздействия



Представлены репрезентативные изображения иммунофлуоресцентного окрашивания клеток эпикарда на маркер плотных межклеточных контактов (ZO1 – зеленый) после культивирования в условиях нормоксии (А) и гипоксии (Б); В – график оценки экспрессии генов-регуляторов эпителиально-мезенхимального перехода в клетках эпикарда после культивирования в условиях нормоксии (красные столбцы) и гипоксии (3% O₂; фиолетовые столбцы). Уровень экспрессии генов в клетках, культивированных в условиях нормоксии, принят за единицу.

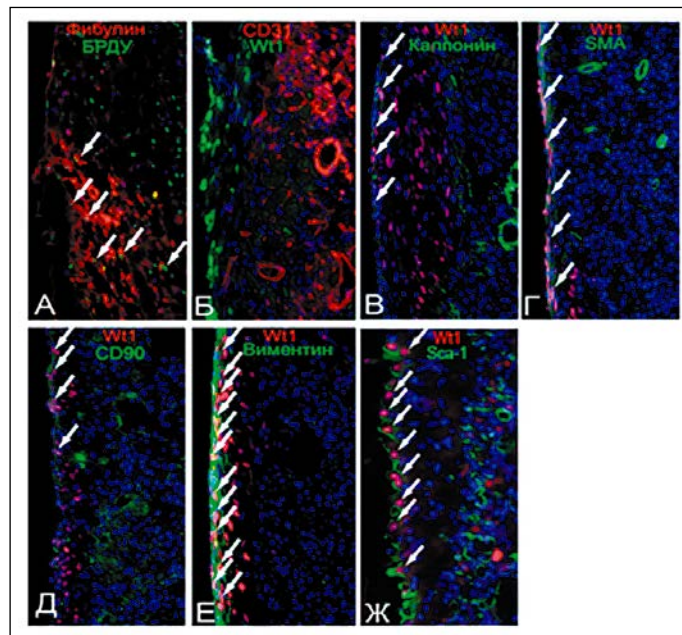
стрировать метаболическую активность клеток, находящихся в условиях высокой степени гипоксии при $<1\% \text{ O}_2$, можно предположить, что при возникновении трансмурального ИМ жесткая гипоксия развивается лишь в небольшой части клеток, а преимущественное большинство существует в зоне умеренной недостаточности кислорода.

Для подтверждения участия гипоксии в регуляции активности эпикарда были проведены эксперименты *in vitro* путем моделирования умеренной гипоксии – $3\% \text{ O}_2$ (рис. 4). Показано, что культивирование клеток эпикарда в течение суток в гипоксических условиях не сопровождалось повышением экспрессии генов-регуляторов ЭМП (*SNAI1*, *SNAI2*, *Wt1*). При более длительном (72 ч) культивировании в гипоксической среде наблюдалось изменение морфологии клеток эпикарда, что проявлялось в потере «кубовидной» формы, разрушении ZO1+ межклеточных контактов и приобретении фибробластоподобного фенотипа. Обнаруженные изменения сочетались с повышением экспрессии генов-регуляторов ЭМП и *Lyba* (*Sca-1*), что указывает на признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Учитывая выявленное увеличение экспрессии генов ЭМП, повышение числа клеток *Wt1*+ и значительное утолщение субэпикардиальной области после ишемического повреждения, мы провели исследование пролиферативной активности клеток эпикарда. Известно, что в период эмбриогенеза активация эпикарда сопровождается усилением пролиферативной активности его клеток [40]. Для оценки уровня пролиферации клеток эпикарда и визуализации пролиферирующих клеток использовали БРДУ. Было установлено, что через 5 дней после ИМ в области эпикарда/субэпикарда происходит 8-кратное увеличение числа пролиферирующих клеток по сравнению с их числом в неповрежденном сердце (5 ± 2 и 40 ± 12 клеток в поле зрения соответственно). В дальнейшем рост числа пролиферирующих клеток продолжался и достигал 102 ± 16 БРДУ+ клеток в поле зрения, что соответствует динамике увеличения толщины субэпикардиальной области после ИМ. Мы показали, что новообразованное субэпикардиальное микроокружение после ИМ включает не только белки внеклеточного матрикса (коллагены и фибронектин), но и различные типы клеток. Было обнаружено значительное накопление в этой области клеток активированного эпикарда, а также его производных – клеток *Wt1*+ с маркерами гладкомышечных клеток и фибробластов (рис. 5).

Наряду с этим мы обнаружили аккумуляцию в области субэпикарда клеток *Wt1*+, коэкспрессирующих маркер кардиальных прогениторных клеток *Sca-1* [41, 42] (см. рис. 2, Б, В; см. рис. 5, Ж), что может указывать на эпикардиальное происхождение этих клеток путем вступления в ЭМП. В неповрежденной субэпикарди-

Рисунок 5. Репрезентативные изображения иммунофлуоресцентного окрашивания срезов сердца крысы на 7-й день после моделирования инфаркта миокарда антителами к маркерам клеток эпикардиального мезотелия и сосудистых клеток-предшественниц



А – окрашивание антителами к маркеру активированных клеток эпикарда – фибину (красный) и БРДУ (зеленый, ядерное окрашивание); Б – окрашивание антителами на *Wt1* (зеленый) и Ресат (эндотелиальные клетки, красный); В – окрашивание антителами на *Wt1* (красный) и калпонин (зеленый); Г – окрашивание антителами на *Wt1* (красный) и SMA (зеленый); Д – окрашивание антителами на *Wt1* (красный) и CD90 (зеленый); Е – окрашивание антителами на *Wt1* (красный) и виментин (зеленый); Ж – окрашивание антителами на *Wt1* (красный) и *Sca-1* (зеленый). Стрелки указывают на колокализацию сигналов красителей.

альной области определяются единичные клетки *Sca-1*+ в поле зрения, при этом их количество значительно возросло после ИМ (на 3-й день – 12 ± 3 клеток в поле зрения, на 7-й день – 22 ± 5 клеток в поле зрения)

Обсуждение

Приведенные данные указывают, что низкое напряжение кислорода (гипоксия) в сердце является важным фактором, участвующим в ремоделировании эпикардиального микроокружения после ИМ. В неповрежденном сердце поддерживаются покоее состояние клеток мезотелия, низкий уровень их пролиферации, способности к продукции белков внеклеточного матрикса и активности ЭМП. И напротив, острое ишемическое повреждение вызывает глобальную перестройку эпикардиальной области и изменение клеточного состава. В экспериментах *in vitro* мы показали, что 72-часовая гипоксия способствует активации генов регуляторов ЭМП, вызывает разборку межклеточных контактов, разобщение клеток и увеличение их пластичности. Мы обнаружили, что результатом вхождения клеток мезоте-



↓ 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 дапаглитозина 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) 799-56-99; факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOO-RU-10248. Дата публикации: 05.05.2021. Дата истечения: 04.05.2023.

AstraZeneca 

лия в ЭМП может быть образование предшественников гладкомышечных клеток и фибробластов, а также популяции кардиальных прогениторных клеток Sca-1+, которые могут как участвовать в построении новых сосудов, так и служить мезенхимальным звеном для паракринной поддержки клеток микроокружения [43, 44]. Удивительной находкой было обнаружение накопления белков внеклеточного матрикса в эпикардальном/субэпикардальном пространстве, что организует уникальные условия для эпикардиальных клеток-производных, обеспечивая изоляцию от нижележащей ткани и воспалительных клеток. Вместе с тем при развитии трансмурального ИМ область эпикарда не подвергается тяжелому гипоксическому воздействию. Можно предположить, что в определенной степени тканепротективное действие на эпикард оказывает перикардальная жидкость, являющаяся ультрафильтратом плазмы и содержащая большое количество различных белковых факторов и растворенный кислород. Ранее было показано, что у пациентов с тампонадой сердца давление кислорода в перикардальной жидкости было ниже, чем в венозном русле, но достигало в среднем 14 мм рт. ст., варьируя от 5 до 24 мм рт. ст. [45]. В другом исследовании у собак с перикардальным экссудатом давление кислорода в перикардальной жидкости и в вене не различалось и составляло около 35 мм рт. ст. [46]. Эти показатели были выше, чем в гипоксических условиях – 7 мм рт. ст., 1% O₂. Эти данные позволяют предположить, что относительно высокая концентрация кислорода сохраняется в перикардальной жидкости и при ИМ, учитывая, что кровоснабжение перикарда в отличие от эпикарда и миокарда идет за счет перикардо-диафрагмальной артерии и перикардиальных ветвей грудной аорты. Диффузия кислорода из перикардальной жидкости в эпикард/субэпикард может препятствовать развитию в нем тяжелых гипоксических условий, и тем самым в определенной степени защищать данную зону от повреждения и обеспечивать сохранность регенеративного потенциала эпикардиальной клеточной ниши. Формирование зоны умеренной гипоксии (2–3%) в зоне эпикарда способствует перестройке эпикардиального микроокружения. Результаты многочисленных работ показывают, что гипоксия может контролировать клеточное микроокружение путем активации сигнального пути HIF (фактора, индуцируемого гипоксией) [47]. В нормоксических условиях ферменты пролиалгидроксилазы 1, 2 и 3-го типов (PHD1/2/3) и белок Гиппель–Линдау (Von Hippel – Lindau) осуществляют комплексное воздействие на факторы HIF-1 и HIF-2, вызывая их протеасомную деградацию [48]. В условиях гипоксии HIF-1 и HIF-2 стабилизируются и координируют клеточный ответ на гипоксию, активируя программы экспрессии

генов для клеточной адаптации в условиях кислородной недостаточности [48]. Это достигается за счет опосредованной HIF модуляции ЭМП путем повышения секреции TGF β и активации факторов транскрипции SNAIL1, SNAIL2, TWIST, SIP1 и ZEB1. Такой механизм регуляции активности ЭМП был продемонстрирован на разных клеточных линиях после гипоксического воздействия или конститутивной экспрессии фактора HIF. Возможно, именно ЭМП, индуцируемый HIF, является механизмом формирования эпикардиальной «клеточной ниши», образуя исходную стволовую/прогениторную клетку Sca-1+, которая преимущественно использует цитоплазматический гликолиз и противостоит гипоксическому стрессу. Вместе с тем гипоксическое воздействие способствует активации эпикардиального пула клеток, образованию эпикардиальных клеток-предшественниц, обеспечивая гетерогенность клеточного состава микроокружения. Вероятно, это необходимо для обеспечения зоны повреждения клетками разных типов для быстрого формирования рубцовой ткани и сосудов de novo [49], а также разнонаправленных паракринных репаративных сигналов. Ярким примером такой регуляции может служить фоллистатинподобный белок (Fstl-1), который секретируется клетками эпикарда [50]. Продукция Fstl-1 сохраняется на высоком уровне в эмбриональном сердце, но практически полностью исчезает во взрослом органе. Однако в ответ на острое ишемическое повреждение активированные клетки миокарда начинают вновь продуцировать этот белок [51], что обеспечивает повышение выживаемости кардиомиоцитов в зоне ишемии, стимуляцию их вступления в клеточный цикл, активацию ангиогенеза и другие кардиопротективные эффекты.

Заключение

Таким образом, эпикард взрослого сердца служит неким резервным «клеточным депо», которое способно реактивировать свой репаративный потенциал под влиянием гипоксического воздействия. Это создает основу для разработки подходов таргетного воздействия на эпикард, направленного на модуляцию его активности с целью регуляции репаративных процессов.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 19-15-00384) и РФФИ (грант № 19-015-00231, гистологические и морфометрические исследования Sca-1+ клеток, оценка экспрессии гена Луба (Sca-1) методом ПЦР в реальном времени).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.11.2020

- Bueno H, Moura B, Lancellotti P, Bauersachs J. The year in cardiovascular medicine 2020: heart failure and cardiomyopathies. *European Heart Journal*. 2021;42(6):657–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1061
- Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells*. 2020;10(1):51. DOI: 10.3390/cells10010051
- Dergilev K.V., Vasilets Yu.D., Tsokolaeva Z.I., Zubkova E.S., Parfenova E.V. Perspectives of cell therapy for myocardial infarction and heart failure based on cardiosphere cells. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):111–20. [Russian: Дергилев К.В., Василец Ю.Д., Цоколаева З.И., Зубкова Е.С., Парфенова Е.В. Перспективы клеточной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности на основе клеток кардиосфер. *Терапевтический Архив*. 2020;92(4):111–20]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000634
- Dergilev KV, Shevchenko EK, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, Zubkova ES, Boldyreva MA et al. Cell Sheet Comprised of Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Stem Cell Factor Promotes Epicardium Activation and Heart Function Improvement in a Rat Model of Myocardial Infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9603. DOI: 10.3390/ijms21249603
- Dergilev K.V., Komova A.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Parfenova E.V. Epicardium as a new target for regenerative technologies in cardiology. *Genes and cells*. 2020;15(2):33–40. [Russian: Дергилев К.В., Комова А.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Эпикард как новая мишень для регенеративных технологий в кардиологии. *Гены и клетки*. 2020;15(2):33–40]. DOI: 10.23868/202004016
- Christoffels VM, Grieskamp T, Norden J, Mommersteeg MTM, Rudat C, Kispert A. Tbx18 and the fate of epicardial progenitors. *Nature*. 2009;458(7240):E8–9. DOI: 10.1038/nature07916
- Rudat C, Kispert A. Wt1 and Epicardial Fate Mapping. *Circulation Research*. 2012;111(2):165–9. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.112.273946
- Mikawa T, Gourdie RG. Pericardial Mesoderm Generates a Population of Coronary Smooth Muscle Cells Migrating into the Heart along with Ingrowth of the Epicardial Organ. *Developmental Biology*. 1996;174(2):221–32. DOI: 10.1006/dbio.1996.0068
- Dettman RW, Denetclaw W, Ordahl CP, Bristow J. Common Epicardial Origin of Coronary Vascular Smooth Muscle, Perivascular Fibroblasts, and Intermycardial Fibroblasts in the Avian Heart. *Developmental Biology*. 1998;193(2):169–81. DOI: 10.1006/dbio.1997.8801
- Männer J. Does the subepicardial mesenchyme contribute myocardioblasts to the myocardium of the chick embryo heart? A quail-chick chimera study tracing the fate of the epicardial primordium. *The Anatomical Record*. 1999;255(2):212–26. PMID: 10359522
- Gittenberger-de Groot AC, Vrancken Peeters M-PFM, Mentink MMT, Gourdie RG, Poelmann RE. Epicardium-Derived Cells Contribute a Novel Population to the Myocardial Wall and the Atrioventricular Cushions. *Circulation Research*. 1998;82(10):1043–52. DOI: 10.1161/01.RES.82.10.1043
- Gittenberger-de Groot AC, Vrancken Peeters M-PFM, Bergwerff M, Mentink MMT, Poelmann RE. Epicardial Outgrowth Inhibition Leads to Compensatory Mesothelial Outflow Tract Collar and Abnormal Cardiac Septation and Coronary Formation. *Circulation Research*. 2000;87(11):969–71. DOI: 10.1161/01.RES.87.11.969
- Pérez-Pomares J-M, Carmona R, González-Iriarte M, Atencia G, Wesels A, Muñoz-Chápuli R. Origin of coronary endothelial cells from epicardial mesothelium in avian embryos. *The International Journal of Developmental Biology*. 2002;46(8):1005–13. PMID: 12533024
- Poelmann RE, Lie-Venema H, Gittenberger-de Groot AC. The role of the epicardium and neural crest as extracardiac contributors to coronary vascular development. *Texas Heart Institute Journal*. 2002;29(4):255–61. PMID: 12484609
- Rothenberg F, Hitomi M, Fisher SA, Watanabe M. Initiation of apoptosis in the developing avian outflow tract myocardium. *Developmental Dynamics*. 2002;223(4):469–82. DOI: 10.1002/dvdy.10077
- Schaefer KS, Doughman YQ, Fisher SA, Watanabe M. Dynamic patterns of apoptosis in the developing chicken heart. *Developmental Dynamics*. 2004;229(3):489–99. DOI: 10.1002/dvdy.10463
- Chen TH-P, Chang T-C, Kang J-O, Choudhary B, Makita T, Tran CM et al. Epicardial Induction of Fetal Cardiomyocyte Proliferation via a Retinoic Acid-Inducible Trophic Factor. *Developmental Biology*. 2002;250(1):198–207. DOI: 10.1006/dbio.2002.0796
- Zhou B, Honor LB, He H, Ma Q, Oh J-H, Butterfield C et al. Adult mouse epicardium modulates myocardial injury by secreting paracrine factors. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(5):1894–904. DOI: 10.1172/JCI45529
- Limana F, Bertolami C, Mangoni A, Di Carlo A, Avitabile D, Mocini D et al. Myocardial infarction induces embryonic reprogramming of epicardial c-kit+ cells: Role of the pericardial fluid. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;48(4):609–18. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.11.008
- Qian L, Huang Y, Spencer CI, Foley A, Vedantham V, Liu L et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*. 2012;485(7400):593–8. DOI: 10.1038/nature11044
- von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circulation Research*. 2012;110(12):1628–45. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.111.259960
- Smits A, Riley P. Epicardium-Derived Heart Repair. *Journal of Developmental Biology*. 2014;2(2):84–100. DOI: 10.3390/jdb2020084
- Missinato MA, Tobita K, Romano N, Carroll JA, Tsang M. Extracellular component hyaluronic acid and its receptor Hmhr are required for epicardial EMT during heart regeneration. *Cardiovascular Research*. 2015;107(4):487–98. DOI: 10.1093/cvr/cvv190
- Singh A, Ramesh S, Cibi DM, Yun LS, Li J, Li L et al. Hippo Signaling Mediators Yap and Taz Are Required in the Epicardium for Coronary Vasculature Development. *Cell Reports*. 2016;15(7):1384–93. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.027
- Wada AM, Smith TK, Osler ME, Reese DE, Bader DM. Epicardial/Mesothelial Cell Line Retains Vascogenic Potential of Embryonic Epicardium. *Circulation Research*. 2003;92(5):525–31. DOI: 10.1161/01.RES.0000060484.11032.0B
- Lu J, Landerholm TE, Wei JS, Dong X-R, Wu S-P, Liu X et al. Coronary Smooth Muscle Differentiation from Proepicardial Cells Requires RhoA-Mediated Actin Reorganization and p160 Rho-Kinase Activity. *Developmental Biology*. 2001;240(2):404–18. DOI: 10.1006/dbio.2001.0403
- Merki E, Zamora M, Raya A, Kawakami Y, Wang J, Zhang X et al. Epicardial retinoid X receptor alpha is required for myocardial growth and coronary artery formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2005;102(51):18455–60. DOI: 10.1073/pnas.0504343102
- Lavine KJ, White AC, Park C, Smith CS, Choi K, Long F et al. Fibroblast growth factor signals regulate a wave of Hedgehog activation that is essential for coronary vascular development. *Genes & Development*. 2006;20(12):1651–66. DOI: 10.1101/gad.1411406
- Morabito CJ, Dettman RW, Kattan J, Collier JM, Bristow J. Positive and negative regulation of epicardial-mesenchymal transformation during avian heart development. *Developmental Biology*. 2001;234(1):204–15. DOI: 10.1006/dbio.2001.0254
- Vega-Hernandez M, Kovacs A, De Langhe S, Ornitz DM. FGF10/FGFR2b signaling is essential for cardiac fibroblast development and growth of the myocardium. *Development*. 2011;138(15):3331–40. DOI: 10.1242/dev.064410
- Zamora M, Manner J, Ruiz-Lozano P. Epicardium-derived progenitor cells require -catenin for coronary artery formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2007;104(46):18109–14. DOI: 10.1073/pnas.0702415104
- Austin AF, Compton LA, Love JD, Brown CB, Barnett JV. Primary and immortalized mouse epicardial cells undergo differentiation in response to TGFβ. *Developmental Dynamics*. 2008;237(2):366–76. DOI: 10.1002/dvdy.21421

33. Tao J, Barnett J, Watanabe M, Ramirez-Bergeron D. Hypoxia Supports Epicardial Cell Differentiation in Vascular Smooth Muscle Cells through the Activation of the TGF β Pathway. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018;5(2):19. DOI: 10.3390/jcdd5020019
34. Tao J, Doughman Y, Yang K, Ramirez-Bergeron D, Watanabe M. Epicardial HIF signaling regulates vascular precursor cell invasion into the myocardium. *Developmental Biology*. 2013;376(2):136–49. DOI: 10.1016/j.ydbio.2013.01.026
35. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Molokotina Yu.D., Parfenova E.V. Characteristics of angiogenic properties of c-Kit+ cells of the myocardium. *Genes and Cells*. 2018;13(3):82–8. [Russian: Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Ратнер Е.И., Молокотина Ю.Д., Парфенова Е.В. Характеристики ангиогенных свойств c-Kit+ -клеток миокарда. *Гены и клетки*. 2018;13(3):82–8]. DOI: 10.23868/201811038
36. Kindrick JD, Mole DR. Hypoxic Regulation of Gene Transcription and Chromatin: Cause and Effect. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8320. DOI: 10.3390/ijms21218320
37. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular Imaging of Hypoxia. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(Suppl 2):129S–148S. DOI: 10.2967/jnumed.107.045914
38. Nordsmark M, Lancaster J, Aquino-Parsons C, Chou S-C, Ladekarl M, Havsteen H et al. Measurements of hypoxia using pimonidazole and polarographic oxygen-sensitive electrodes in human cervix carcinomas. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;67(1):35–44. DOI: 10.1016/S0167-8140(03)00010-0
39. Sanada F, Kim J, Czarna A, Chan NY-K, Signore S, Ogóreck B et al. c-Kit-Positive Cardiac Stem Cells Nested in Hypoxic Niches Are Activated by Stem Cell Factor Reversing the Aging Myopathy. *Circulation Research*. 2014;114(1):41–55. DOI: 10.1161/CIRCRESA-114.302500
40. Romano N, Ceci M. The face of epicardial and endocardial derived cells in zebrafish. *Experimental Cell Research*. 2018;369(1):166–75. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.05.022
41. Dergilev K.V., Rubina K.A., Parfenova E.V. Resident cardiac stem cells. *Kardiologiya*. 2011;51(4):84–92. [Russian: Дергилев К.В., Рубина К.А., Парфенова Е.В. Резидентные стволовые клетки сердца. *Кардиология*. 2011;51(4):84–92. PMID: 21623726]
42. Iancu CB, Iancu D, Rențea I, Hostiuc S, Dermengiu D, Rusu MC. Molecular signatures of cardiac stem cells. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2015;56(4):1255–62. PMID: 26743269
43. Scalise M, Marino F, Cianflone E, Mancuso T, Marotta P, Aquila I et al. Heterogeneity of Adult Cardiac Stem Cells. P. 141–178. DOI: 10.1007/978-3-030-24108-7_8. In: *Stem Cells Heterogeneity in Different Organs*. [ISBN: 978-3-030-24107-0, 978-3-030-24108-7. Series Title: *Advances in Experimental Medicine and Biology*]. Birbrair A, editor - Cham: Springer International Publishing; 2019.
44. Samal R, Sappa PK, Gesell Salazar M, Wenzel K, Reinke Y, Völker U et al. Global secretome analysis of resident cardiac progenitor cells from wild-type and transgenic heart failure mice: Why ambience matters. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(7):10111–22. DOI: 10.1002/jcp.27677
45. Balakrishnan S, Hartman CW, Grinnan GL, Bartel AG, Crisler C, Brickman RD. Pericardial fluid gas analysis in hemorrhagic pericardial tamponade. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1979;27(1):55–8. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)62971-2
46. de Laforcade AM, Freeman LM, Rozanski EA, Rush JE. Biochemical analysis of pericardial fluid and whole blood in dogs with pericardial effusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005;19(6):833–6. PMID: 16355677
47. Li T, Mao C, Wang X, Shi Y, Tao Y. Epigenetic crosstalk between hypoxia and tumor driven by HIF regulation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39(1):224. DOI: 10.1186/s13046-020-01733-5
48. Higgins DF, Kimura K, Iwano M, Haase VH. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis. *Cell Cycle*. 2008;7(9):1128–32. DOI: 10.4161/cc.7.9.5804
49. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Traktuev D.O., Gorelova A.V., Zubko A.V. et al. Intramyocardial Injection of Plasmid Encoding Platelet Growth Factor Increases Epicardial-Mediated Post Infarction Myocardial Vascularization (Experimental Study). *General Reanimatology*. 2020;16(6):54–64. [Russian: Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Трактуев Д.О., Горелова А.В., Зубко А.В. и др. Интрамиокардиальное введение плазмиды, кодирующей фактор роста тромбоцитов, способствует увеличению эпикардопосредованной васкуляризации постинфарктного сердца (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2020;16(6):54–64]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-54-64
50. Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, Diez-Cuñado M, Zhao M, Maruyama S et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature*. 2015;525(7570):479–85. DOI: 10.1038/nature15372
51. Widera C, Horn-Wichmann R, Kempf T, Bethmann K, Fiedler B, Sharma S et al. Circulating Concentrations of Follistatin-Like 1 in Healthy Individuals and Patients with Acute Coronary Syndrome as Assessed by an Immunoluminometric Sandwich Assay. *Clinical Chemistry*. 2009;55(10):1794–800. DOI: 10.1373/clinchem.2009.129411

Погосова Н. В.¹, Исакова С. С.², Соколова О. Ю.¹,
Аушева А. К.¹, Жетишева Р. А.¹, Арутюнов А. А.¹

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

² ООО «МСЧ 14», Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ АМБУЛАТОРНО- ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Цель	Изучить особенности психологического статуса, синдрома профессионального выгорания (СПВ) и качества жизни (КЖ) у врачей терапевтического профиля, работающих в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения.
Материал и методы	Проведено поперечное исследование на базе 16 отобранных случайным образом городских поликлиник Москвы, в которое включались врачи терапевтического профиля (участковые врачи, врачи общей практики, кардиологи). После подписания информированного согласия участниками заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая основные социально-демографические (пол, возраст, образование, занимаемая должность) и профессиональные характеристики (специализация, стаж работы, наличие квалификационной категории), а также опросники. Степень профессионального выгорания оценивалась с помощью Опросника выгорания Маслач (MBI-HSS), наличие тревожной и депрессивной симптоматики оценивалось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Для оценки уровня стресса использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с диапазоном значений от 0 до 10 баллов. Для изучения КЖ врачей использовался Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF).
Результаты	В исследование включены 108 врачей из 16 городских поликлиник в возрасте от 24 до 70 лет (средний возраст $44,0 \pm 13,1$ года), преимущественно женщины (87,0%). Из компонентов СПВ высокий уровень эмоционального истощения выявлен у 50,0% врачей, высокий уровень деперсонализации – у 34,1%, высокий уровень редукции личных достижений – у 37,5%. Высокий уровень стресса (≥ 7 баллов по ВАШ) был обнаружен у 66,3% врачей; тревожная и депрессивная симптоматика любой степени выраженности (≥ 8 баллов по подшкалам HADS-A и HADS-D) выявлена у 23,8 и 22,7% участников соответственно. Доля врачей, оценивших свое КЖ ниже, чем «хорошо», составила 42,0%; доля врачей, которые оценили свое состояние здоровья ниже, чем «хорошо», – 41,6%. Большинство изученных факторов не имели достоверных различий в зависимости от пола и стажа работы участников, за исключением эмоционального истощения (у 55,3% женщин и 16,7% мужчин; $p=0,0086$) и высокого уровня стресса (у 72,2% женщин и 28,6% мужчин; $p=0,002$).
Заключение	Выявлена высокая распространенность персональных факторов, потенциально неблагоприятно влияющих на работу врачей амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения: высокого уровня стресса, тревожной и депрессивной симптоматики, профессионального выгорания, неудовлетворительного КЖ и низкой удовлетворенности состоянием собственного здоровья. Необходимо принятие управленческих решений и мер по созданию оптимального для врачей психологического климата на рабочем месте, разработке новых стратегий профилактики и коррекции психологического состояния врачей, а также внедрению комплексных программ, направленных на оздоровление профессиональной среды с целью сохранения и укрепления психического здоровья и повышения профессионального престижа врачебной специальности.
Ключевые слова	Первичное звено здравоохранения; профессиональное выгорание; тревожность; депрессия; стресс
Для цитирования	Pogosova N.V., Isakova S.S., Sokolova O.Y., Ausheva A.K., Zhetisheva R.A., Arutyunov A.A. Occupational Burnout, Psychological Status and Quality of Life in Primary Care Physicians Working in Outpatient Settings. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(6):69–78. [Russian: Погосова Н.В., Исакова С.С., Соколова О.Ю., Аушева А.К., Жетишева Р.А., Арутюнов А.А. Особенности профессионального выгорания, психологического статуса и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):69–78]
Автор для переписки	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Понятие профессионального выгорания в здравоохранении появилось в конце 60-х годов прошлого века как способ оценки психологического стресса, испытываемого медицинским персоналом при работе с пациентами в бесплатных клиниках [1]. В дальнейшем область использования концепции выгорания значительно расширилась, она стала касаться стресса, связанного с профессией, при работе в любых медицинских учреждениях [2, 3]. Понятие синдрома эмоционального выгорания («burnout») было введено в психологию американским психиатром Гербертом Фрейденбергером в 1974 г. [4]. Изучением указанного состояния активно занимались американские психологи Кристина Маслач и Сьюзен Джексон, которые в 1976 г. охарактеризовали его как эмоциональное опустошение, включающее развитие отрицательной самооценки, отрицательного отношения к работе, утрату понимания и сочувствия по отношению к пациентам [5]. Основываясь на фундаментальных работах К. Маслач и других авторов, проведенных в 80-х годах XX века, в настоящее время в научной литературе общая оценка синдрома профессионального выгорания (СПВ) проводится на основании тех или иных комбинаций эмоционального истощения, деперсонализации и редукции личных достижений, развивающихся на фоне хронического стресса, обусловленного профессиональной деятельностью [1].

По некоторым данным, СПВ встречается у 30–90% медицинских работников и зависит от стажа работы, специальности, возраста, пола, а также региона проживания [6, 7]. В качестве примера можно привести крупное исследование, проведенное в США в 2012 г., в котором принимали участие 7288 врачей различных специальностей. Установлено, что 45,8% американских врачей были подвержены профессиональному выгоранию, что на 10% выше, чем в среднем по популяции [8]. Самыми истощенными чувствовали себя врачи неотложной помощи, семейные врачи и неврологи [8–10]. Следует отметить, что уровень психологической устойчивости врачей выше, чем в общей популяции работающего населения, и он обратно связан с развитием СПВ. Однако СПВ широко распространены даже среди врачей с максимально возможным показателем устойчивости, т. е. даже самые психологически устойчивые врачи подвергаются значительному риску СПВ [11].

В ряде зарубежных и отечественных исследований показано, что высокий уровень СПВ у медицинских работников ассоциируется с частыми медицинскими ошибками, снижением качества медицинской помощи, низкими показателями удовлетворенности пациентов, более длительными сроками восстановления больных после выписки, повышением оттока кадров из отрасли [12–14]. Профессиональное выгорание имеет серьезные послед-

ствия не только для качества медицинской помощи, но и в отношении здоровья самого медицинского работника, а именно развития у него сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), депрессии, злоупотребления алкоголем, сокращения продолжительности жизни [15–18].

Тесно связано с СПВ наличие депрессивной симптоматики, которая достаточно часто встречается у врачей [19, 20]. В систематическом обзоре D. A. Mata и соавт. показано, что распространенность депрессивной симптоматики среди врачей-резидентов составляет 28,8% и варьирует от 20,9 до 43,2% в зависимости от используемого инструмента для оценки [20]. Интересным представляется наличие двунаправленной связи между симптомами депрессии и медицинскими ошибками. Так, крупный систематический обзор и мета-анализ 11 исследований с участием 21 517 врачей продемонстрировал связь между симптомами депрессии у врача и повышением риска медицинских ошибок (относительный риск – ОР 1,95; 95% доверительный интервал – ДИ 1,63–2,33) [21]. В то же время, по данным 4 исследований (n=4462), медицинские ошибки связаны с последующим развитием у врачей депрессивной симптоматики (ОР 1,67; 95% ДИ 1,48–1,87). В ряде работ показано, что своевременное выявление и лечение депрессии у врачей уменьшает количество совершаемых ими медицинских ошибок, улучшает самочувствие врачей и качество их работы с пациентами [22].

В последние годы на фоне возрастания темпа и интенсивности оказания медицинской помощи к медицинским работникам предъявляются высокие требования, в том числе в отношении качества оказания помощи. Все это приводит к возрастанию эмоциональной нагрузки на сотрудников медицинских учреждений. Активно развивается тенденция рассматривать состояние здоровья медицинского персонала как важный фактор оценки качества работы учреждения [23, 24].

Цель

Изучение особенностей психологического статуса, СПВ и качества жизни (КЖ) врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

Материал и методы

Проведено поперечное исследование на базе 16 государственных бюджетных учреждений здравоохранения – городских поликлиник Москвы, которые случайным образом были отобраны из общего списка городских поликлиник для взрослого населения, взятого с веб-сайта Департамента здравоохранения г. Москвы (www.mosgorzdrav.ru). У руководства поликлиник (главных врачей и/или заместителей главного врача по медицинской части) было получено разрешение на проведе-

ние исследования, после чего участковым врачам, врачам общей практики и кардиологам поликлиник было предложено принять участие в исследовании посредством анонимного анкетирования.

Критериями включения являлись:

- 1) занимаемая должность: врачи первичного амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения терапевтического профиля (участковые врачи, врачи общей практики, кардиологи), занимающиеся клинической деятельностью на момент исследования и оказывающие профессиональную медицинскую помощь пациентам с высоким/очень высоким риском развития ССЗ и уже имеющимися ССЗ;
- 2) место работы: государственные бюджетные учреждения здравоохранения – городские поликлиники Москвы;
- 3) согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) отказ руководства государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской поликлиники Москвы дать разрешение на проведение данного исследования;
- 2) отказ врача поликлиники от участия в исследовании;
- 3) дефекты заполнения индивидуальной регистрационной карты и опросников, делающие невозможной их статистическую обработку.

После подписания информированного согласия всеми участниками исследования заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая основные социально-демографические (пол, возраст, образование, занимаемая должность) и профессиональные характеристики (специализация, стаж работы, наличие квалификационной категории), а также опросники.

Степень профессионального выгорания оценивалась с помощью Опросника выгорания Маслач (Maslach Burnout Inventory-Human Services Survey – MBI-HSS) [25]. Опросник включает 3 подшкалы: эмоционального истощения (9 утверждений), деперсонализации (5 утверждений) и редукции личных достижений (8 утверждений). Ответы оцениваются по подшкалам в диапазоне от 0 до 6 баллов, где 0 – утверждение встречается «никогда», 6 баллов – «каждый день», соответственно максимальное значение по подшкале эмоционального истощения составляет 54 балла, деперсонализации – 30 баллов, редукции личных достижений – 48 баллов. Чем больше сумма баллов по каждой подшкале в отдельности, тем больше выражены различные аспекты СПВ. Пороговыми значениями для подшкалы эмоционального истощения считались значения ≤ 16 и ≤ 25 баллов, для подшкалы деперсонализации – ≤ 6 и ≤ 11 баллов, для подшкалы редукции личных достижений – ≤ 30 и ≤ 37 баллов (низкий, средний и высокий уровни соответственно).

Наличие тревожной и депрессивной симптоматики оценивалось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [26]. Оценка 8–10 баллов по подшкалам тревоги HADS-A и депрессии HADS-D считалась соответствующей наличию симптомов субклинической, ≥ 11 баллов – клинически выраженной тревожной и депрессивной симптоматики. Для оценки уровня стресса использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с диапазоном значений от 0 до 10 баллов. При этом уровень стресса расценивался как повышенный при оценке ≥ 5 баллов по ВАШ, высокий – при ≥ 7 баллов, максимально высокий – при 9–10 баллах.

Для изучения КЖ врачей использовался Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для оценки КЖ (WHOQOL-BREF), состоящий из 26 пунктов [27]. В соответствии с методикой отдельно оценивались первые 2 вопроса о КЖ и удовлетворенности состоянием здоровья. Остальные 24 вопроса группировались в 4 сферы: сфера 1 – физическая, включающая следующие субсферы: физическую боль, дискомфорт, жизненную активность, энергию, усталость, мобильность, сон и отдых; сфера 2 – психологическая, и ее субсферы: положительные и отрицательные эмоции, мышление, обучаемость, память, самооценка, внешний вид, вероисповедание; сфера 3 – социальная, и ее субсферы: личные отношения, социальная поддержка, сексуальная активность; сфера 4 – окружающая среда, и ее субсферы: финансовые ресурсы, физическая безопасность и защищенность, медицинская и социальная помощь (доступность и качество), семейные отношения, возможность приобретения новой информации и навыков, окружающая среда, транспорт. Оценка результатов проводилась согласно шкале, прилагаемой в инструкции к опроснику. Шкала имеет диапазон от 0 до 100 баллов, при этом чем выше балл, тем выше КЖ.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Для количественных показателей (например, уровни артериального давления), измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат, коэффициента сопряженности Крамера. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали кри-

Рисунок 1. Уровень профессионального выгорания у врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения

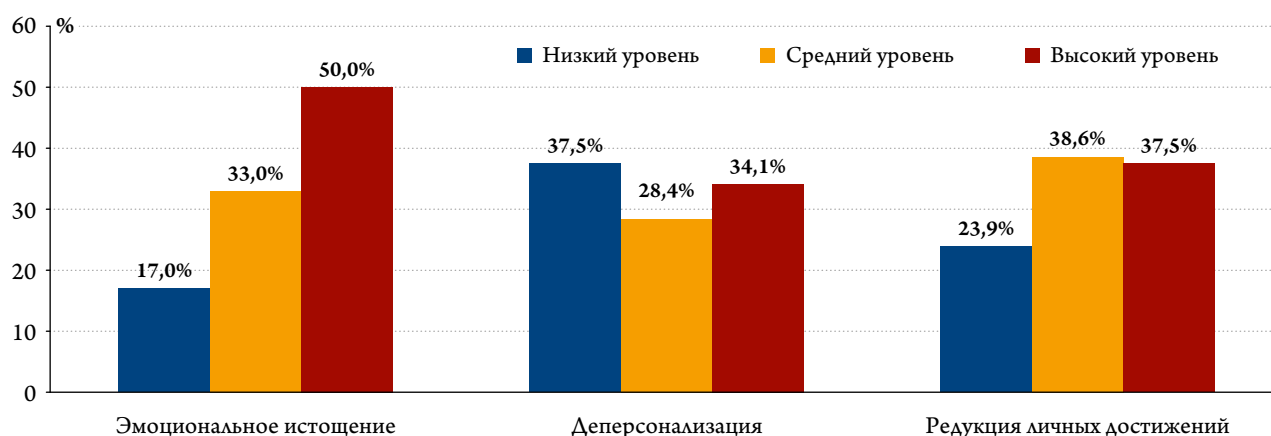


Таблица 1. Гендерные особенности психологического статуса, профессионального выгорания и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения

Показатель	Все врачи	Женщины	Мужчины	p
Возраст, годы	44,0±13,1	45,3±13,2	37,6±12,1	0,047
Возраст до 40 лет, %	46,3	43,6	64,3	н/д
Стаж работы до 10 лет, %	52,3	47,3	85,7	0,0037
Синдром профессионального выгорания				
Эмоциональное истощение, баллы	24,7±9,4	25,8±9,1	18,3±9,3	0,0009
Высокий уровень эмоционального истощения, %	50,0	55,3	16,7	0,0086
Деперсонализация, баллы	7,9±5,1	8,1±5,1	7,3±4,7	н/д
Высокий уровень деперсонализации, %	34,1	34,2	33,3	н/д
Редукция личных достижений, баллы	32,0±6,5	32,3±6,2	30,5±8,3	н/д
Высокий уровень редукции личных достижений, %	37,5	35,5	50	н/д
Уровень стресса по ВАШ				
Уровень стресса по ВАШ, баллы	7,1±2,1	7,3±2,1	5,5±1,8	0,003
Повышенный уровень стресса (≥5 баллов), %	92,3	93,3	85,7	н/д
Высокий уровень стресса (≥7 баллов), %	66,3	72,2	28,6	0,002
Максимальный уровень стресса (9–10 баллов), %	24,8	28,6	0	0,0002
Тревожная симптоматика				
Оценка по HADS-A, баллы	4,8±3,5	5,0±3,4	3,2±3,7	0,08
Наличие любой тревожной симптоматики (≥ 8 баллов по HADS-A), %	23,8	26,3	8,3	н/д
Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики (≥ 11 баллов по HADS-A), %	6,8	6,6	8,3	н/д
Депрессивная симптоматика				
Оценка по HADS-D, баллы	4,9±3,3	4,9±3,2	5,3±4,0	н/д
Наличие любой депрессивной симптоматики (≥ 8 баллов по HADS-D), %	22,7	22,3	25,0	н/д
Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики (≥ 11 баллов по HADS-D), %	5,7	2,6	25,0	0,023
Качество жизни				
Качество жизни, баллы	3,6±0,73	3,6±0,8	3,6±0,7	н/д
Доля врачей, оценивших свое качество жизни ниже, чем «хорошо», %	41,6	42,8	33,3	н/д
Доля врачей, оценивших свое качество жизни «хорошо» и «очень хорошо», %	58,4	57,1	66,6	н/д
Удовлетворенность состоянием здоровья				
Удовлетворенность состоянием здоровья, баллы	3,4±0,9	3,4±0,9	3,6±0,7	н/д
Доля врачей, оценивших удовлетворенность состоянием здоровья ниже, чем «хорошо», %	42,0	44,2	33,3	н/д
Доля врачей, оценивших удовлетворенность состоянием здоровья «хорошо» и «очень хорошо», %	58,0	55,8	66,6	н/д

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), если не указано иное. ВАШ – визуальная аналоговая шкала. н/д – не достоверно.

терий t Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 108 врачей из 16 городских поликлиник в возрасте от 24 до 70 лет (средний возраст $44,0 \pm 13,1$ года), преимущественно женщины (87,0%). Возраст 52% врачей находился в диапазоне 40–65 лет, доля врачей моложе 29 лет составила 15%, 30–39 лет – 27%, 66 лет и старше – 6%. В исследовании приняли участие 90 (83,3%) участковых терапевтов и врачей общей практики и 18 (16,7%) кардиологов. Стаж работы по специальности менее 5 лет имели 30,6% врачей, от 5 до 9 лет – 15,7%, от 10 до 19 лет – 17,6%, более 20 лет – 36,1%. Первая квалификационная категория была присвоена 9,3% специалистов, вторая – 2,8%, высшая – 30,6%, а 54,6% врачей не имели квалификационной категории.

У 50,0% врачей, включенных в исследование, был выявлен высокий и у 33,0% – средний уровень эмоционального истощения (рис. 1). У врачей – участников исследования обнаружена достаточно высокая частота деперсонализации и редукции личных достижений высоких уровней (34,1 и 37,5% соответственно).

Установлены гендерные особенности профессионального выгорания среди врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Согласно представленным в табл. 1 данным, усредненный показатель эмоционального истощения у женщин достоверно выше, чем у мужчин ($25,8 \pm 9,1$ балла против $18,3 \pm 9,3$ балла; $p < 0,001$); кроме того, высокий уровень эмоционального истощения у женщин-врачей встречался статистически значимо чаще, чем у мужчин (55,3% против 16,7%; $p < 0,01$).

Обращает внимание, что повышенный уровень стресса отмечался у 92,3% врачей, высокий уровень стресса – у $\frac{2}{3}$ врачей, максимально высокий – у каждого четвертого специалиста (см. табл. 1). Усредненный показатель уровня стресса, по данным ВАШ, у женщин-врачей

был достоверно выше, чем у мужчин ($7,3 \pm 2,1$ балла против $5,5 \pm 1,8$ балла; $p < 0,003$), и соответственно доля женщин-врачей с высоким уровнем стресса была значительно больше (72,2% против 28,6%; $p = 0,0021$). Максимальный уровень стресса, соответствующий 9–10 баллам по ВАШ, отмечался у 28,6% женщин и отсутствовал у мужчин.

Не имели тревожной или депрессивной симптоматики 60,9% врачей амбулаторно-поликлинического звена, включенных в исследование. У 39,1% врачей отмечалась тревожная и/или депрессивная симптоматика того или иного уровня: 10,2% имели клинически выраженную тревогу и/или депрессию, а 2,3% – их одновременное сочетание.

Тревожная симптоматика имела у 23,8% специалистов, включенных в исследование. При анализе гендерных особенностей установлена тенденция к несколько большей выраженности тревоги у женщин по сравнению с мужчинами ($5,0 \pm 3,4$ балла против $3,2 \pm 3,7$ балла). Депрессивная симптоматика любой степени выраженности отмечалась у 22,7% врачей терапевтического профиля, работающих в поликлиниках. При этом доля врачей-мужчин с клинически выраженной депрессивной симптоматикой была значительно больше, чем доля женщин (25,0% против 2,6%; $p = 0,023$).

Согласно Краткому опроснику ВОЗ для оценки КЖ, 58,4% врачей, включенных в исследование, считали свое КЖ «хорошим» и «очень хорошим», остальные специалисты поделились примерно поровну (по 21%) на имеющих «плохое» или «ни плохое, ни хорошее» КЖ (рис. 2, А).

Состояние своего здоровья врачи оценили следующим образом: 58,4% врачей, включенных в исследование, считали состояние своего собственного здоровья «удовлетворительным» и «очень удовлетворительным», 34,8% специалистов выбрали вариант «ни то, ни другое», 6,8% врачей были не удовлетворены состоянием своего здоровья (рис. 2, Б).

Данные табл. 2 демонстрируют, что у врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического зве-

Рисунок 2. Уровень качества жизни (А) и удовлетворенность состоянием здоровья врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения (Б), по данным Краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF)

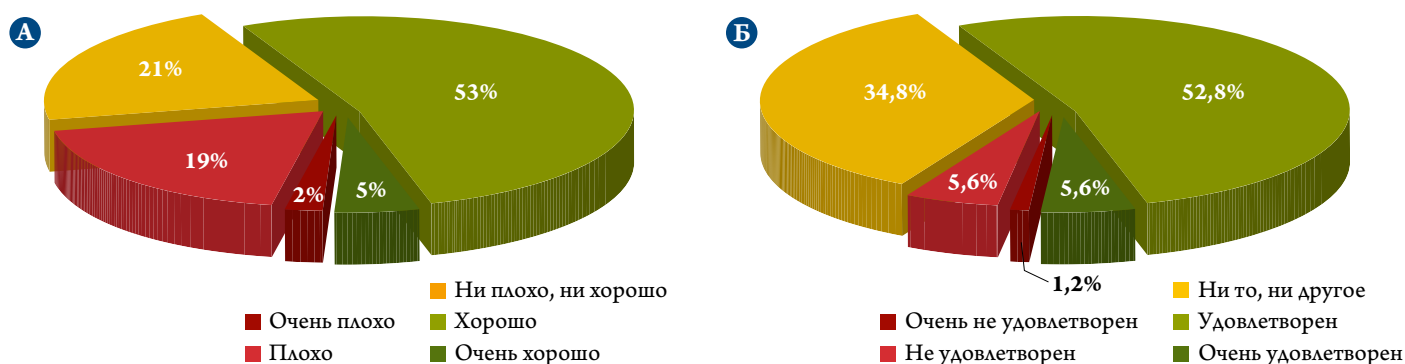


Таблица 2. Сравнительная оценка четырех сфер качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения

Сферы качества жизни		Баллы
Сфера 1	Физическое здоровье	54,3±10,1
Сфера 2	Психологическое здоровье	63,2±11,0
Сфера 3	Социальные отношения	71,3±17,5
Сфера 4	Окружающая среда	60,8±14,3

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

на здравоохранения наиболее высокая средняя балльная оценка отмечалась в социальной сфере, включающей семейные отношения, социальную поддержку и сексуальную активность, а наиболее низкая – в сфере физического благополучия, которая оценивает физическую боль, дискомфорт, жизненную активность, энергию, усталость, мобильность, сон и отдых.

Существенных гендерных различий в отношении КЖ и удовлетворенности состоянием здоровья у врачей, включенных в исследование, не отмечалось (см. табл. 1).

При анализе особенностей психологического статуса, СПВ и КЖ в зависимости от возраста и стажа работы оказалось, что усредненные значения уровня профессионального выгорания, стресса, тревоги, депрессии и удовлетворенности состоянием собственного здоровья у врачей поликлинического звена были примерно одинаковыми и статистически значимо не различались (табл. 3).

Единственным исключением стал достоверно более высокий уровень КЖ у более молодых (моложе 40 лет) врачей (3,8±0,5 балла против 3,4±0,8 балла), а также со стажем работы менее 10 лет (3,8±0,7 балла против 3,4±0,7 балла).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило высокую частоту СПВ у врачей терапевтического профиля, работающих в первичном звене. Самым известным обратным показателем хорошего самочувствия врача является эмоциональное истощение [25]. У 50,0% врачей, включенных в исследование, выявлялся высокий уровень эмоционального истощения. При этом у женщин-врачей эмоциональное истощение высокого уровня встречалось достоверно чаще, чем у мужчин (у 55,3% женщин против 16,7% у мужчин). У каждого третьего врача (34,1 и 37,5% соответственно; эти два параметра не имели достоверных гендерных различий) отмечались деперсонализация и редукция личных достижений высоких уровней.

Известно, что стресс – один из ведущих факторов формирования СПВ. Настоящее исследование наглядно демонстрирует высокий уровень стресса у врачей терапевтического профиля первичного звена. Повышенный (≥ 5 баллов) уровень стресса отмечался у 92,3% врачей, высокий (≥ 7 баллов) – у $\frac{2}{3}$, максимальный (9–10 баллов) – у каждого четвертого специалиста. При этом доля женщин-врачей с высоким и максимальным уровнем стресса, по данным ВАШ, достоверно выше, чем доля мужчин. Эти данные согласуются с работой О.В. Рыбиной [28], в которой показано, что женщины-врачи испытывают стресс в профессиональной деятельности в 1,5 раза чаще, чем мужчины. По-видимому, женщины более чувствительны к стрессовым факторам при выполнении тех обязанностей, которые требуют от них сопереживания.

В настоящее время патогенез СПВ медицинских работников не сводится только к стрессу, который раскрывает один из вариантов формирования профессионального выгорания. Значительную роль играет наличие депрессивной симптоматики, которая зачастую сочетается с СПВ.

Таблица 3. Особенности психологического статуса, профессионального выгорания и качества жизни в зависимости от возраста и стажа работы врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения

Показатель, баллы	Возраст, годы		P	Стаж работы, годы		P
	моложе 40	41 и старше		менее 10	11 и более	
Синдром профессионального выгорания						
Эмоциональное истощение	24,6±9,9	24,9±9,3	н/д	24,0±9,3	25,3±9,7	н/д
Деперсонализация	8,4±4,4	7,7±5,5	н/д	8,7±4,9	7,4±5,3	н/д
Редукция личных достижений	32,8±7,1	31,5±6,1	н/д	31,8±7,3	32,2±5,8	н/д
Уровень стресса						
Уровень стресса по ВАШ	7,0±2,1	7,2±2,3	н/д	7,0±2,1	7,3±2,1	н/д
Тревожная и депрессивная симптоматика						
Оценка по HADS-A	5,1±3,6	4,5±3,4	н/д	4,9±3,7	4,7±3,3	н/д
Оценка по HADS-D	4,7±3,7	5,0±3,1	н/д	4,9±4,0	5,0±2,7	н/д
Качество жизни						
Качество жизни	3,8±0,5	3,4±0,8	0,001	3,8±0,7	3,4±0,7	0,01
Удовлетворенность состоянием здоровья	3,5±0,8	3,3±1,0	н/д	3,4±1,0	3,3±1,0	н/д

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). ВАШ – визуальная аналоговая шкала. н/д – не достоверно

ПРЕСТАНС®

ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престанс®

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащий соответственно периндоприла аргинина (ПЕР) 5 мг/амлодипина (АМЛО) 5 мг, ПЕР 5 мг/АМЛО 10 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 5 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином, **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При необходимости доза препарата может быть изменена или может быть проведен подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия (К⁺) в плазме крови. Противопоказан пациентам с креатинином креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью. Поиск начальной и поддерживающей дозы проводить индивидуально, применяя амлодипин и периндоприл в монотерапии. Дети и подростки. Не назначать. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующим веществам, или другим ингибиторам АПФ, или другим производным дигидропиридина, или к любому вспомогательному веществу в составе препарата; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПР II) у пациентов с диабетической нефропатией; совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); выраженный стеноз устья аорты; гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); возраст до 18 лет, наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция, **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность ангионевротический отек. Прием препарата должен быть прекращен, пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск ангионевротического отека. Совместное применение с препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил. Противопоказано. Применение одного препарата не ранее чем через 36 часов после прекращения приема другого. **Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП.** В редких случаях могут развиваться угрожающие жизни реакции. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации.** Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла снова. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.** С крайней осторожностью применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Контролировать лейкоциты в крови. **Реноваскулярная гипертензия.** У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерией единственной почки возрастает риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков – дополнительный фактор риска. Ухудшение функции почек возможно при незначительном изменении концентрации креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. **Двойная блокада РААС.** Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендуется. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. **Беременность.** Прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. **Первый триместр беременности.** Прием препарата не рекомендуется. **Артериальная гипотензия.** У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание К⁺ в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. **Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия.** С осторожностью. **Нарушение функции почек.** Пациентам с КК менее 60 мл/мин рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания К⁺ и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение мочевины и креатинина в крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Амлодипин не выводится посредством диализа. **Печеночная недостаточность.** В редких случаях на фоне ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения «печеночных» ферментов прекратить прием препарата. При тяжелой печеночной недостаточности повышать дозу постепенно, обеспечивая мониторинг состояния. **Этнические различия.** Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное действие у пациентов негроидной расы. У них чаще развивается ангионевротический отек. **Сухой кашель.** Хирургическое вмешательство/анестезия. Прекратить лечение за сутки до операции. **Гиперкалиемия.** Регулярный контроль К⁺ в крови у пациентов старше 70 лет, с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, сахарным диабетом, дегидратацией, острой декомпенсацией сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом, совместным применением К⁺-сберегающих диуретиков, солей К⁺. **Сахарный диабет.** В течение первого месяца терапии контролировать глюкозу в крови. **Сердечная недостаточность.** С осторожностью. **Гипертонический криз.** Эффективность и безопасность не установлены. **Пожилые пациенты.** Увеличение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Совместное применение периндоприла, алискирена у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин). Экстракорпоральная терапия. Вальсартан + сакубитрил. **Нервно-мускульные комбинации:** алискирен у пациентов, не имеющих диабета или нарушения функции почек; АРА II, эстрамусти, ко-тримоксазол (сульфатоксазол + триметоприм), К⁺-сберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли К⁺, препараты лития, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. **Сочетания, требующие особого внимания:** гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины), К⁺-сберегающие диуретики, К⁺-сберегающие диуретики (эпиренон, спиронолактон), раксаксатрил, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут, гепателазы, индукторы и ингибиторы CYP3A4, баклофен. **Сочетания, требующие внимания:** глитимины (линаглитин, саксаглитин, ситаглитин, вилдаглитин), симпатомиметики, препараты золота, аллопуринол, прокаинамид, такролимус, циклоспорины, симvastатин, гипотензивные средства, азодиазотропы, кортикостероиды, тетрациклин, 6-адриеноблокаторы (проazosin, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Противопоказано.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ: Возможно вследствие головокружения, сонливости и других побочных реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Очень часто: отеки. Часто: сонливость, головокружение, головная боль, дисгевзия, парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, экзантема, кожная сыпь, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. **Нечасто:** ринит, эозинофилия, гиперчувствительность, гипогликемия, гиперкалемия, гипонатриемия, бессонница, лабильность настроения, депрессия, нарушение сна, тремор, гипестезия, обморочные состояния, тахикардия, аритмия, асцит, бронхоспазм, сухость во рту, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, эластичность, периферические отеки, боль в грудной клетке, боль, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. **Редко:** спутанность сознания, обострение псориаза, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов. **Очень редко:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипергликемия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, панкреатит, гастрит, гепатит, желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, ангионевротический отек (отек Квинке), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксплозивный дерматит, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. **Неуточненной частоты:** экстрапирамидальные расстройства, синдром Рейно, токсический эпидермальный некролиз. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона можно считать очень редким осложнением, связанным с ингибиторами АПФ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. ФАРМАКОДИНАМИКА:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** 29/30 таблеток x 1/3 (франко + дозатор), 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-000836/10.

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

По нашим данным, у 39,1% врачей первичного звена отмечалась тревожная и/или депрессивная симптоматика того или иного уровня, 10,2% имели клинически выраженную тревогу и/или депрессию. Доля врачей-мужчин с клинически выраженной депрессивной симптоматикой оказалась достоверно выше, чем женщин (25,0% против 2,6%; $p=0,023$). Доля врачей, оценивающих свое КЖ ниже, чем «хорошо», составила 42,0%. Примерно такое же число (41,6%) врачей были не удовлетворены состоянием своего здоровья (выбрали ответ «ниже, чем хорошо»).

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами целого ряда более ранних публикаций. В исследовании G. S. de Oliveira и соавт. [29] симптомы депрессии встречались у 22% американских врачей-анестезиологов, еще 17% относились к группе высокого риска развития профессионального выгорания и депрессии. Было показано, что у каждого пятого интерна-педиатра выявлялись признаки депрессии, а у 3 из 4 – СПВ. Более высокую частоту депрессивных расстройств у медицинских работников женского пола подтверждает также работа G. Sonneck и соавт. [31]. В ней установлено, что суицид – крайняя степень проявления депрессии – встречался у австрийских врачей-мужчин на 50% чаще, чем у врачей-женщин.

В 2012 г. Европейская исследовательская группа по изучению эмоционального выгорания у врачей общей практики (European General Practice Research Network Burnout Study Group – EGPRN) активно изучала степень и особенности эмоционального выгорания у семейных врачей 12 стран Европейского союза [32]. Кроме стандартного опросника выгорания Маслач, исследователи анализировали демографические характеристики, образ жизни, длительность стажа и удовлетворенность работой. Только у 1/3 семейных врачей не было выявлено эмоционального выгорания, 43% участников имели признаки эмоционального истощения, 35% – деперсонализации, 32% – редукции личных достижений. У 12% врачей признаки выгорания отмечались по всем трем шкалам. По мнению авторов, степень выгорания в значительной степени связана со страной проживания, удовлетворенностью от работы, употреблением алкоголя, табака и психотропных препаратов, мужским полом и возрастом [18].

При анализе отдельных компонентов выгорания выявляются определенные гендерные различия. Так, в настоящем исследовании установлено, что женщины-врачи имели достоверно более высокие показатели по шкале эмоционального истощения. В других работах показано, что у мужчин обнаруживаются более высокие показатели по шкале деперсонализации [33]. Можно предположить, что у мужчин преобладают инструментальные ценности, а у женщин – эмоциональные: они более отзывчивы на ис-

пытываемые пациентами недуги и сильнее подвержены воздействию стресса. В то же время в ряде исследований гендерных особенностей СПВ не установлено [34].

При анализе возрастных особенностей в некоторых исследованиях показано, что наиболее предрасположены к профессиональному выгоранию медицинские работники в возрасте старше 40 лет, со стажем работы 15 лет и более [35, 36]. В других работах обнаружены незначительные отрицательные корреляции частоты развития СПВ со стажем работы [37] и возрастом [13]. В одном из последних исследований М. G. del Carmen и соавт. [38] установлено, что молодые специалисты, имевшие менее 10 лет стажа после окончания обучения, более подвержены выгоранию (отношение шансов – ОШ 1,36; 95% ДИ 1,05–1,77), а врачи с длительным стажем работы, более 30 лет после обучения, менее подвержены выгоранию (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,40–0,88) при сравнении тех и других с врачами, имевшими среднюю длительность стажа (от 11 до 20 лет).

Одним из ограничений настоящего исследования является то, что в нем принимали участие поликлиники, руководство которых поддержало проведение исследования, а также только те врачи, которые дали согласие на участие. И хотя данная выборка врачей является случайной, она не может считаться полностью репрезентативной для всех врачей терапевтического профиля поликлинического звена здравоохранения. Другим ограничением служит наличие в современной научной литературе разногласий в отношении отрезных точек для оценки СПВ и его компонентов. По разным оценкам, распространенность СПВ в целом среди медицинских работников колеблется от 0 до 80,5%, эмоционального истощения – от 0 до 86,2%, деперсонализации – от 0 до 89,9%, редукции личных достижений – от 0 до 87,1%. Из-за имеющихся разночтений в определении критериев СПВ точная оценка распространенности СПВ, а также его связи с полом, возрастом, длительностью стажа, специальностью врачей и наличием депрессивной симптоматики, представляется не до конца ясной. Необходима разработка согласованного определения СПВ и стандартизация его измерения.

Заключение

В ходе проведенного исследования выявлена высокая распространенность персональных факторов, потенциально неблагоприятно влияющих на работу врачей амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения (участковых врачей, врачей общей практики и кардиологов): высокого уровня стресса, тревожной и депрессивной симптоматики, синдрома профессионального выгорания, неудовлетворительного качества жизни и низкой удовлетворенности состоянием собственного здоровья.

Эти факторы способны негативно влиять не только на самих медицинских работников, но и на качество оказания медицинской помощи пациентам. Очевидно, что необходимо принятие управленческих решений и мер по созданию оптимального для врачей психологического климата на рабочем месте, разработке новых стратегий профилактики и коррекции психологического состояния врачей, а также внедрению комплексных программ, направленных

на оздоровление профессиональной среды с целью сохранения и укрепления психического здоровья и повышения профессионального престижа врачебной специальности.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, Rosales RC, Guille C, Sen S et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *JAMA*. 2018;320(11):1131–50. DOI: 10.1001/jama.2018.12777
2. Kim MH, Mazenga AC, Simon K, Yu X, Ahmed S, Nyasulu P et al. Burnout and self-reported suboptimal patient care amongst health care workers providing HIV care in Malawi. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192983. DOI: 10.1371/journal.pone.0192983
3. Saijo Y, Chiba S, Yoshioka E, Kawanishi Y, Nakagi Y, Ito T et al. Job stress and burnout among urban and rural hospital physicians in Japan. *Australian Journal of Rural Health*. 2013;21(4):225–31. DOI: 10.1111/ajr.12040
4. Freudenberg HJ. Staff Burn-Out. *Journal of Social Issues*. 1974;30(1):159–65. DOI: 10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
5. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job Burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52(1):397–422. DOI: 10.1146/annurev.psych.52.1.397
6. Kumar S. Burnout and Doctors: Prevalence, Prevention and Intervention. *Healthcare*. 2016;4(3):37–46. DOI: 10.3390/healthcare4030037
7. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;388(10057):2272–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X
8. Shanafelt TD, Boone S, Tan L, Dyrbye LN, Sotile W, Satele D et al. Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance Among US Physicians Relative to the General US Population. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(18):1377–85. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3199
9. Shanafelt T, Goh J, Sinsky C. The Business Case for Investing in Physician Well-being. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(12):1826–32. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4340
10. Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, Sinsky C, Satele D, Sloan J et al. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(12):1600–13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.08.023
11. West CP, Dyrbye LN, Sinsky C, Trockel M, Tutty M, Nedelec L et al. Resilience and Burnout Among Physicians and the General US Working Population. *JAMA Network Open*. 2020;3(7):e209385. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9385
12. Jager AJ, Tutty MA, Kao AC. Association Between Physician Burnout and Identification With Medicine as a Calling. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(3):415–22. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.012
13. Shanafelt TD, Mungo M, Schmitgen J, Storz KA, Reeves D, Hayes SN et al. Longitudinal Study Evaluating the Association Between Physician Burnout and Changes in Professional Work Effort. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(4):422–31. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.02.001
14. Kobayakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Pimenov I.D., Khomyakov K.V. Burnout in doctors and medical errors. Is there a connection? *Social Aspects of Population Health*. 2016;1(47):1–5. [Russian: Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Пименов И.Д., Хомяков К.В. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? Социальные аспекты здоровья населения. 2016;1(47):1–5]. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-47-1-5
15. Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, Sloane DM, Busse R, McKee M et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 2012;344:e1717. DOI: 10.1136/bmj.e1717
16. Salyers MP, Bonfils KA, Luther L, Firmin RL, White DA, Adams EL et al. The Relationship Between Professional Burnout and Quality and Safety in Healthcare: A Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2017;32(4):475–82. DOI: 10.1007/s11606-016-3886-9
17. Ahola K, Väänänen A, Koskinen A, Kouvonen A, Shirom A. Burnout as a predictor of all-cause mortality among industrial employees: A 10-year prospective register-linkage study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010;69(1):51–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.002
18. Oreskovich MR, Kaups KL, Balch CM, Hanks JB, Satele D, Sloan J et al. Prevalence of Alcohol Use Disorders Among American Surgeons. *Archives of Surgery*. 2012;147(2):168–74. DOI: 10.1001/archsurg.2011.1481
19. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Segal JB, Peluso MJ, Guille C et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016;316(21):2214–36. DOI: 10.1001/jama.2016.17324
20. Mata DA, Ramos MA, Bansal N, Khan R, Guille C, Di Angelantonio E et al. Prevalence of Depression and Depressive Symptoms Among Resident Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(22):2373–83. DOI: 10.1001/jama.2015.15845
21. Pereira-Lima K, Mata DA, Loureiro SR, Crippa JA, Bolsoni LM, Sen S. Association Between Physician Depressive Symptoms and Medical Errors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(11):e1916097. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16097
22. Petrie K, Crawford J, Baker STE, Dean K, Robinson J, Veness BG et al. Interventions to reduce symptoms of common mental disorders and suicidal ideation in physicians: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):225–34. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30509-1
23. Zhevelik O.D., Dzyuman E.M., Mikheeva G.F. Emotional burnout among mental health professionals. *Ugra health care: experience and innovations*. 2017;1(10):34–7. [Russian: Жевелик О.Д., Дзюман Е.М., Михеева Г.Ф. Эмоциональное «выгорание» среди медицинских работников сферы психического здоровья. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2017;1(10):34–7]
24. Panagioti M, Geraghty K, Johnson J, Zhou A, Panagopoulou E, Chew-Graham C et al. Association Between Physician Burnout and Patient Safety, Professionalism, and Patient Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(10):1317–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3713
25. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach Burnout Inventory (MBI). 4th edition. [Internet] Available at: <https://www.mindgarden.com/maslach-burnout-inventory-mbi/685-mbi-manual.html>
26. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
27. World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996. [Internet] Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHOQOL-BREF>

28. Tsvetkova L.A., Yakovlev G.N. Current problems of clinical psychology and psychophysiology: materials of the scientific and practical conference 'Ananyev. readings-2004', October 26-28, 2004. (P. 189-190). -SPb.: Publishing House of St. Petersburg University;2004. - 304 p. [Russian: Цветкова Л.А., Яковлев Г.М. Актуальные проблемы клинической психологии и психофизиологии: материалы науч.-практ. конф. 'Ананьев. чтения – 2004', 26–28 окт. 2004 г. (С.189–190). – СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2004. – 304с.]. ISBN 5-288-03534-2
29. de Oliveira GS, Chang R, Fitzgerald PC, Almeida MD, Castro-Alves LS, Ahmad S et al. The Prevalence of Burnout and Depression and Their Association with Adherence to Safety and Practice Standards: A Survey of United States Anesthesiology Trainees. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;117(1):182–93. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182917da9
30. Fahrenkopf AM, Sectish TC, Barger LK, Sharek PJ, Lewin D, Chiang VW et al. Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336(7642):488–91. DOI: 10.1136/bmj.39469.763218.BE
31. Sonneck G, Etzersdorfer E, Nagel-Kuess S. Imitative suicide on the Viennese subway. *Social Science & Medicine*. 1994;38(3):453–7. DOI: 10.1016/0277-9536(94)90447-2
32. Soler JK, Yaman H, Esteva M, Dobbs F, Asenova RS, Katic M et al. Burnout in European family doctors: the EGPRN study. *Family Practice*. 2008;25(4):245–65. DOI: 10.1093/fampra/cmn038
33. Ogus ED, Grenglass ER, Burke RJ. Gender-role differences, work stress and depersonalization. *Journal of Social Behavior and Personality*. 1990;5(5):387–98
34. Evdokimov V.I., Esaulenko I.E., Gubin A.I., Popov V.I. Assessment of professional burnout in healthcare workers. *Methodological Recommendations*. -SPb.: Polytechnic;2009. - 82 p. [Russian: Евдокимов В.И., Есауленко И.Э., Губин А.И., Попов В.И. Оценка профессионального выгорания у медицинских работников. Методические Рекомендации. – СПб.: Политехника, 2009. - 82с]. ISBN 978-5-904031-08-4
35. Logutova E.V. Gender features of the professional burnout syndrome in medical workers. *Azimuth of Scientific Research: pedagogy and psychology*. 2017;6(2):268–71. [Russian: Логутова Е.В. Гендерные особенности проявления синдрома профессионального выгорания у медицинских работников. Азимут Научных Исследований: педагогика и психология. 2017;6(2):268-71]
36. Vodopyanova N.E., Starchenkova E.S. Burnout syndrome: diagnosis and prevention. -М.: Piter;2005. - 336 p. [Russian: Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. - М.: Питер, 2005. - 336с]. ISBN 978-5-469-00289-5
37. Volobaev V.M. On the question of the clinical approach to the diagnosis of burnout syndrome. *Psychotherapy*. 2008;6:23–4. [Russian: Волобаев В.М. К вопросу о клиническом подходе к диагностике синдрома эмоционального выгорания. Психотерапия. 2008;6:23-4]
38. del Carmen MG, Herman J, Rao S, Hidrue MK, Ting D, Leh-rhoff SR et al. Trends and Factors Associated With Physician Burnout at a Multispecialty Academic Faculty Practice Organization. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e190554. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0554

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Больные с фибрилляцией предсердий (ФП) старческого возраста подвержены большому риску тромбоэмболии и кровотечения, чем более молодые пациенты. Три прямых пероральных антикоагулянта (ПОАК) – апиксабан, дабигатран и ривароксабан зарегистрированы в Российской Федерации и широко назначаются для предотвращения инсульта у пациентов с ФП. Применение ПОАК у больных с ФП старческого возраста требует учета особенностей пациентов, клинических ситуаций и свойств отдельных препаратов для достижения баланса эффективности и безопасности, комплексной защиты при проведении антикоагулянтной терапии. Согласно исследованиям реальной клинической практики ПОАК могут иметь преимущества в сравнении с варфарином (снижение риска переломов, сахарного диабета, деменции). Приверженность и постоянство лечения ПОАК важны для обеспечения его результативности, особенно у людей старческого возраста. Результаты клинических исследований и исследований реальной клинической практики подтверждают, что ривароксабан может создавать комплексную защиту пожилого пациента с ФП, которая обеспечивается благоприятными показателями эффективности и безопасности, положительным влиянием на риски коронарных событий и риски ухудшения функции почек, а дозирование ривароксабана 1 раз в сутки способствует улучшению приверженности лечению и постоянству терапии.

Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; старческий возраст; прямые пероральные антикоагулянты; режим дозирования; приверженность
Для цитирования	Kanorski S.G. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants. Kardiologiia. 2021;61(6):79–87. [Russian: Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. Кардиология. 2021;61(6):79–87]
Автор для переписки	Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Введение

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), не являющиеся антагонистами витамина К, все шире применяются для предотвращения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В отличие от антагонистов витамина К (АВК) эти препараты имеют заранее установленные дозы и режим приема, не требуют мониторинга коагуляции. Три ПОАК – апиксабан, дабигатран и ривароксабан зарегистрированы в Российской Федерации для предупреждения тромбоэмболий при ФП после подтверждения высокой эффективности и безопасности в сравнении с АВК в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III [1–3].

Согласно прогнозам распространенность ФП значительно возрастет в будущем по причине наблюдающегося увеличения продолжительности жизни населения и доли людей пожилого (65–74 года) и старческого (75–89 лет) возраста в популяции [4]. В этой связи возрастет актуальность проблемы лечения пациентов старческого возраста с ФП, которые подвержены большому риску ишемических осложнений и кровотечений, чем более молодые пациенты [5]. Хотя ПОАК имеют лучший профиль безопасности по сравнению с АВК варфарином, пациенты старческого возраста часто не получают эту более современную антикоагулянтную терапию из-за предпола-

гаемого риска кровотечения или несоблюдения пациентом назначенного режима лечения [6].

Целью обзора литературы является обобщение доказательной базы и особенностей использования ПОАК у больных старческого возраста с ФП.

Особенности антикоагулянтной терапии в пожилом и старческом возрасте

Использование антикоагулянтов у больных старческого возраста необходимо для профилактики инсульта при ФП. Возраст является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ФП, от него существенно зависит риск тромбоэмболии, оцениваемый по шкале CHA₂DS₂-VASc [7]. Проведение антикоагулянтной терапии дополнительно осложняется тем, что пожилой и старческий возраст является фактором риска кровотечения. Пациенты старческого возраста подвержены риску падений, часто имеют более низкую массу тела по сравнению с более молодыми людьми, гипоальбуминемии. В старческом возрасте изменяется соотношение мышечной и жировой ткани в организме – доля первой снижается, а второй увеличивается. Люди старческого возраста чаще имеют много сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения и деменция),

принимают комбинации лекарственных средств, создающие риск лекарственного взаимодействия, зависимы от лиц, осуществляющих уход, у них затруднен регулярный контроль международного нормализованного отношения [6]. Совокупность перечисленных факторов вызывает необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с ФП старческого возраста, что официально рекомендовано как Европейским обществом кардиологов, так и российскими экспертами [8, 9].

Хотя нельзя недооценивать риски применения ПОАК у людей старческого возраста, следует помнить, что возрастное увеличение частоты тромбоэмболических событий у пациентов с ФП при отсутствии терапии пероральными антикоагулянтами (ПОАК) перевешивает риск кровотечения [10]. Польза от приема ПОАК при ФП повышается с возрастом, что применимо также и для пациентов старше 90 лет [11].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП 2020 года риск кровотечений, в отсутствие абсолютных противопоказаний к ПОАК, не должен сам по себе влиять на решение о назначении терапии ПОАК для профилактики инсульта (класс III).

Для снижения риска кровотечений эксперты предлагают выявлять и устранять изменяемые факторы риска кровотечений у всех пациентов с ФП (класс I) [9].

Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у больных старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Антитромбоцитарные средства не рекомендуются для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от возраста [8, 9], поскольку уступают варфарину в эффективности при сопоставимой безопасности. ПОАК имеют в целом лучшее соотношение риска и пользы в сравнении с варфарином [1–3]. При применении ПОАК у пациентов с ФП старческого возраста особое внимание уделяется безопасности лечения.

Пациенты старческого возраста участвовали в крупных рандомизированных клинических исследованиях ПОАК в сравнении с варфарином. Из-за установленно-го в исследовании RE-LY высокого риска кровотечения [12] у пациентов старше 80 лет дабигатран рекомендовано применять в сниженной дозе [13]. В исследовании ARISTOTLE при применении апиксабана не было выявлено различий между возрастными группами по критерию безопасности [14].

В рандомизированном исследовании ROCKET-AF участвовало наибольшее число больных с ФП в возрасте ≥ 75 лет – 44%. Среди пациентов, включенных в рандомизированные исследования ПОАК, наибольший риск ин-

сульта наблюдался именно в исследовании ROCKET-AF, и это лучше всего соответствует характеристикам типичного больного с ФП, который приходит на прием к российскому врачу [15, 16]. В популяции «в соответствии с проводимым лечением» ривароксабан снижал риск инсульта и системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином (отношение рисков (ОР) 0,79 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,65 до 0,95; $p=0,02$ для гипотезы о большей эффективности ривароксабана) [3]. При этом лечение ривароксабаном сопровождалось высокими показателями безопасности в сравнении с варфарином: риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31% (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,53 до 0,91; $p=0,007$), внутричерепных кровотечений – на 33% ниже (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,47 до 0,93; $p=0,02$), смертельных кровотечений – на 50% ниже (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79; $p=0,003$). Заранее запланированный анализ результатов лечения пациентов с ФП разных возрастных групп показал, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет одновременно повышались частота инсульта и больших кровотечений в сравнении с более молодыми (< 75 лет) больными, но не наблюдалось различий между возрастными группами в отношении эффективности и безопасности ривароксабана против варфарина [17]. В субанализе исследования ROCKET-AF у больных с ФП (средний возраст 79 лет) и умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) терапия ривароксабаном по сравнению с варфарином продемонстрировала эффективность в отношении профилактики инсульта (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,63 до 1,17), а также сопровождалась меньшим риском фатальных кровотечений (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,15 до 0,99). Анализ чистой клинической выгоды от предотвращения ишемического инсульта, большого/опасного для жизни кровотечения, в том числе внутричерепного кровоизлияния, и смертности от всех причин показал большую пользу ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов старческого возраста, по сравнению с более молодыми [18].

Таким образом, у пациентов с ФП старческого возраста представляется разумным вместо АВК использовать ПОАК, в большей степени снижающие риск инсульта у больных в возрасте ≥ 75 лет, чем < 75 лет [19].

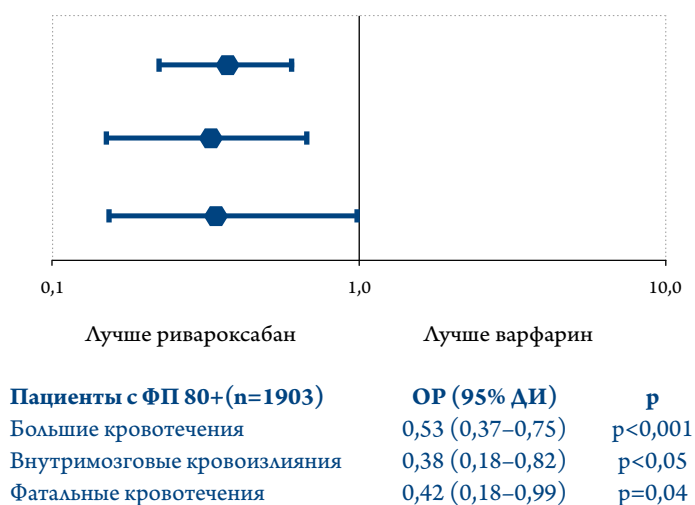
Проспективные исследования реальной клинической практики PREFER in AF и PREFER in AF PROLONGATION, сравнивавшие ПОАК с АВК, суммарно включали 3825 пациентов старческого возраста с ФП [10]. Частота комбинированной конечной точки (большое кровотечение и ишемические сердечно-сосудистые события) составляла 6,6% в год в группе ПОАК по сравнению с 9,1% в год в группе АВК (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,51 до 0,99; $p=0,042$). Эти данные подтверждают безопасность ПОАК у больных с ФП старческого возрас-

та, но целесообразны дальнейшие исследования подобной направленности.

Представляют интерес результаты двух недавних исследований ривароксабана у пациентов старческого возраста.

В первом из них – ретроспективном исследовании баз данных страховых заявок, проведенном на Тайване, принял участие 15 361 пациент с ФП, получавший пероральные антикоагулянты, в возрасте ≥ 85 лет с очень высоким риском эмболических (CHA₂DS₂-VASc 5,8 баллов) и геморрагических (HAS-BLED 3,7 баллов) осложнений. Группы сравнения были сбалансированы по основным вмешивающимся факторам, способным исказить результаты исследования, с помощью метода идеального уравнивания (propensity score matching). У больных, получавших ривароксабан, регистрировалось снижение риска ишемического инсульта на 22%, внутримозгового кровоизлияния – на 55%, смерти от любой причины – на 44%, суммы неблагоприятных событий (большое кровотечение, внутримозговое кровоизлияние, смерть от любой причины) на 36% по сравнению с варфарином ($p < 0,05$ для всех сравнений). В этом же исследовании лечение дабигатраном или апиксабаном не сопровождалось статистически значимым снижением риска ишемического инсульта в сравнении с приемом варфарина [20]. До недавнего времени для принятия решения об антикоагулянтной терапии пациентов старческого возраста можно было использовать преимущественно данные ретроспективных анализов, имеющих ряд недостатков и уступающих по уровню доказательности данным проспективного характера. В настоящий момент в единственном для ПОАК проспективном наблюдательном когортном исследовании SAFIR AC получены результаты безопасности применения ривароксабана в сравнении с АВК у гериатрических пациентов с ФП. Полученные результаты дополняют данные, полученные в РКИ ПОАК для малопредставленной популяции очень пожилых пациентов с ФП: критерием включения являлся возраст от 80 лет, и почти каждый четвертый больной в этой работе был старше 90 лет [21]. Исследование проводилось в 33 гериатрических центрах Франции, участники получали терапию ривароксабаном ($n=995$) или АВК ($n=908$). У пациентов отмечались крайне высокие индекс коморбидности и риск инсульта. В результате риск большого кровотечения оказался значительно ниже у больных, получавших ривароксабан (7,4/100 пациенто-лет), по сравнению с пациентами, принимавшими АВК (14,6/100 пациенто-лет). После коррекции влияния ряда вмешивающихся факторов с помощью модели пропорциональных рисков риск большого кровотечения при применении ривароксабана был на 47% ниже (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,37 до 0,75; $p < 0,001$). Внутримозговое кровоизлияние у больных, получавших ривароксабан, так-

Рисунок 1. Профиль безопасности применения ривароксабана у пациентов с ФП старческого возраста согласно результатам исследования SAFIR AC [21]



Частота событий представлена с помощью модели регрессии Кокса с коррекцией по возрасту, полу, расчетной скорости клубочковой фильтрации и индексу коморбидности Чарльсона. ФП – фибрилляция предсердий; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

же возникало реже (1,3/100 пациенто-лет), чем у пациентов, получавших АВК (4,0/100 пациенто-лет); скорректированный риск был ниже на 62% (ОР 0,38 при 95% ДИ от 0,18 до 0,82; $p < 0,05$). Следует отметить статистически значимо меньший риск развития фатальных кровотечений (на 58%; ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,18 до 0,99, $p = 0,04$), тенденцию к снижению риска инсульта (ОР 0,62, 95% ДИ от 0,29 до 1,33) и общей смертности (ОР 0,81, 95% ДИ от 0,65 до 1,01) при лечении ривароксабаном в сравнении с терапией АВК, достигавшиеся в наиболее уязвимой популяции пациентов с ФП (рис. 1).

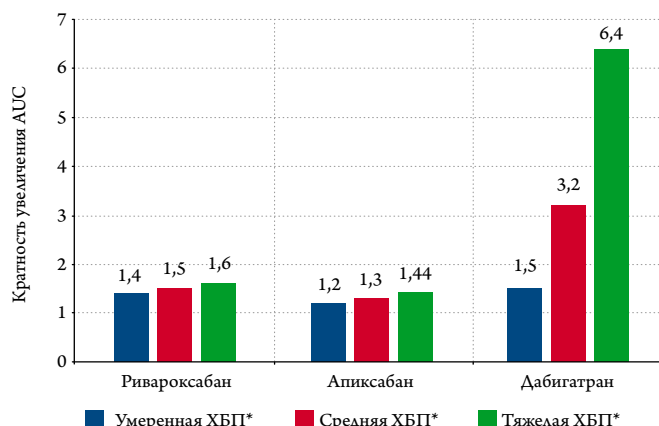
ФП и коморбидные состояния: какие есть возможности для всесторонней защиты пациента при применении антикоагулянтной терапии?

Одна из распространенных патологий у больных с ФП старческого возраста – хроническая болезнь почек, которая ассоциируется с повышенным риском как тромботических событий, так и кровотечений. ПОАК могут принести пользу пациентам с ФП старческого возраста с умеренным снижением функции почек. Тем не менее беспокойство в такой ситуации вполне обосновано, потому что некоторые ПОАК, например, дабигатран, преимущественно выводятся через почки, а недостаточная элиминация препарата у пациента с хронической болезнью почек может приводить к его накоплению и повышению риска кровотечения. Ингибиторы Ха фактора в меньшей степени выводятся через почки, хотя требуется корректировка их дозы в соответствии с функцией почек (табл. 1, рис. 2) [13, 22–24].

Кроме вопроса безопасности терапии пациентов с ФП и хронической болезнью почек, важной является задача предотвращения прогрессирования ухудшения функции почек. В обновлении американских рекомендаций по ФП упоминается возможность уменьшения риска ухудшения функции при лечении ПОАК (в особенности ривароксабаном и дабигатраном) по сравнению с варфарином [25]. Основой для этого послужили результаты ретроспективного анализа базы данных Market Scan о 6670 больных с ФП (средний возраст 73 года), у которых только при применении ривароксабана наблюдалось уменьшение частоты случаев снижения скорости клубочковой фильтрации на $\geq 30\%$ (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,62 до 0,87; $p < 0,001$), удвоения уровня креатинина сыворотки (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,28 до 0,75; $p < 0,01$) и острого повреждения почек (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,57 до 0,84; $p < 0,001$) по сравнению с использованием варфарина. При применении дабигатрана было показано влияние на снижение скорости клубочковой фильтрации на $> 30\%$ и острого почечного повреждения, апиксабан не показал статистической значимости по данным исходам в сравнении с варфарином [26]. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с ФП и хронической болезнью почек 4-й стадии ($n=109$) наблюдались разнонаправленные изменения показателей функции почек (клиренс креатинина, скорость клубочковой фильтрации) при лечении ривароксабаном (улучшение) или варфарином (ухудшение) с достижением значительных различий ($p < 0,001$) в пользу ПОАК в среднем через 18 месяцев наблюдения [27].

Для пациентов старческого возраста с ФП характерно увеличение риска не только инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Наблюдение за 77752 пациентами с диагностированным атеросклерозом или факторами его риска и ФП в течение 4 лет позволило установить, что суммарный риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) повышался по мере увеличения количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [28]. Это указывает на предпочтительное проведение антикоагулянтной терапии, способной предупредить не только инсульт, но и коронарные осложнения. В крупных мета-анализах продемонстрировано снижение риска инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома при лечении ривароксабаном по сравнению с другими антикоагулянтами или плацебо на 18–22% [29–31]. А. Tornqvist с соавт. [32] проанализировали 12 рандомизированных исследований варфарина и ПОАК с участием 100 524 пациентов и пришли к заключению о том, что ривароксабан является ПОАК выбора для предупреждения инфаркта миокарда. В ретроспективном исследовании С. I. Coleman с соавт. [33] у больных с ФП и ишемической болезнью сердца и/или за-

Рисунок 2. Кратность увеличения AUC при различных степенях почечной недостаточности по сравнению с нормальной функцией почек при применении различных ПОАК [13, 22, 23]



* Степень нарушения функции почек в зависимости от уровня клиренса креатинина на основании инструкций по применению AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой концентрации. ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, ХБП – хроническая болезнь почек.

болеванием периферических артерий лечение ривароксабаном в дозе 15–20 мг 1 раз в сутки ($n=3257$) по сравнению с приемом варфарина ($n=5046$) сопровождалось снижением суммарной частоты тромботических сосудистых событий (ишемический инсульт, инфаркт миокарда или необходимость реваскуляризации/обширной ампутации нижних конечностей) на 32% (95% ДИ: от 8 до 50%) без увеличения риска большого кровотечения.

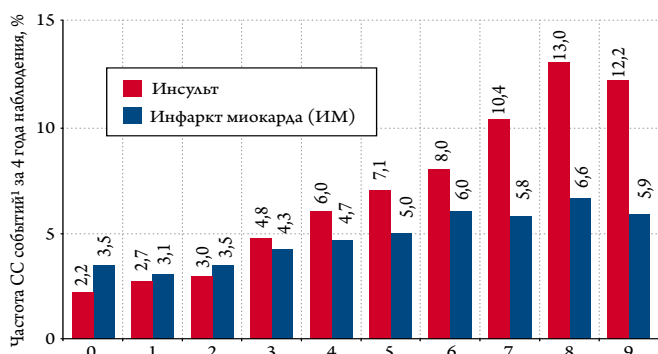
После длительной терапии варфарином, создающей дефицит витамина К в организме, переход на прием ривароксабана может вызвать быстрое восстановление уровня витамина К и снижение жесткости артерий. В многоцентровом проспективном исследовании у пациентов с ФП (средний возраст 74 года), получавших АВК в среднем 90 ± 87 месяцев, после рандомизации проводилось лечение ривароксабаном ($n=38$) или АВК ($n=39$). Через 3 месяца отмечалось замедление плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны только в группе ривароксабана ($p=0,02$) [34].

Витамин К предположительно обладает антидиабетогенным эффектом [35], что согласуется с результатами ретроспективного когортного исследования Н. К. Huang с соавт. [36] у 10 746 больных с ФП. В течение среднего

Таблица 1. Выведение ПОАК через почки [24]

Показатель	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Процент выведения действующего вещества в неизменном виде через почки	35%	27%	80%

Рисунок 3. Частота развития СС событий¹ у пациентов с ФП и атеросклеротическим заболеванием или факторами риска атеросклероза² [28]



¹ – СС смерть, ИМ или ишемический инсульт; ² – установленная ишемическая болезнь сердца; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе или заболевание периферических артерий; или ≥ 3 другими факторами риска атеросклероза, такими как сахарный диабет, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, пожилой возраст (≥ 65 лет для мужчин и ≥ 70 лет для женщин), стеноз сонных артерий, гиперхолестеринемия, курение. ФП – фибрилляция предсердий; СС – сердечно-сосудистый; ИМ – инфаркт миокарда.

периода наблюдения 2,4 года лечение ПОАК ассоциировалось с меньшим риском развития сахарного диабета, по сравнению с приемом варфарина (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,94; $p=0,007$). При этом наибольшее преимущество ПОАК отмечалось у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,62 до 0,89; $p=0,002$) и пациентов с высокой приверженностью к лечению (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,58 до 0,84; $p<0,001$).

Антикоагулянтная терапия и гериатрические синдромы

Среди пациентов старческого возраста распространены гериатрические синдромы, которые могут приводить к развитию старческой астении, отражающей нарушения во многих органах и системах, приводящие к потере резервов адаптации и поддержания гомеостаза [37]. По данным регистра ORBIT-AF ($n=9974$), больные с ФП и старческой астенией реже получали лечение ПОАК, чем не имевшие старческой астении (3,5% против 6,0% соответственно; $p=0,0005$) [38]. Вероятно, это происходило из-за предположения о более высоком риске кровотечения среди пациентов со старческой астенией, и возможность использования ПОАК у такого контингента больных требует дальнейшего изучения. Известны результаты ретроспективного исследования лечения пациентов с ФП и старческой астенией различными ПОАК или варфарином в течение 2 лет [39]. В отличие от аписабана и дабигатрана, ривароксабан ($n=5270$) в сравнении с варфарином существенно уменьшал риск инсульта или системной эмболии (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,49 до 0,95) без повышения риска больших кровотечений (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,81 до 1,32).

Высказывались опасения по поводу использования ПОАК у пациентов старческого возраста из-за возможности летальных исходов в результате падений. Однако в исследовании травмы головы у пожилых пациентов ($n=1365$) обнаруживалась более низкая частота внутричерепных кровоизлияний на фоне приема ПОАК по сравнению с варфарином [40]. Эксперты Европейской ассоциации сердечного ритма в своем недавнем документе подчеркивают, что, как и старческая астения, риск падений относится к потенциально модифицируемым факторам риска, который не должен быть причиной отмены или назначения антикоагулянтной терапии [24]. Коррекция этих факторов возможна с помощью соответствующих мероприятий, в частности, мультидисциплинарной оценки риска, лечения поддающейся коррекции патологии, таких профилактических вмешательств, как специальные упражнения, оценка домашней среды и т. д. [8, 9]. С использованием аналитической модели принятия решений Markov установлено, что пациенту с ФП, получающему АВК, необходимо упасть 295 раз для того, чтобы риск развития субдуральной гематомы превысил преимущества, полученные в результате антикоагулянтной терапии [41]. Из-за сравнительно меньшего риска внутричерепного кровотечения во время лечения ПОАК соответствующее расчетное количество падений окажется еще большим. Следовательно, повышенная вероятность падения не должна являться ограничивающим фактором при выборе оптимальной антитромботической терапии у пациентов с ФП старческого возраста.

Не только старческий возраст, но и дефицит витамина К предрасполагают к развитию остеопороза [42]. В когортном исследовании с использованием базы данных Market Scan у 167275 пожилых пациентов с ФП при лечении ПОАК по сравнению с применением варфарина наблюдалось снижение риска переломов, потребовавших госпитализации (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,79 до 0,96; $p=0,007$), и всех переломов, диагностированных по клиническим признакам (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,88 до 0,98; $p=0,009$) [43]. По-видимому, варфарин, являясь АВК, нарушает минерализацию костей и способствует остеопорозу. ПОАК имеют иной механизм действия, не связанный с антагонизмом к витамину К, поэтому не нарушают метаболизм костной ткани [44]. Авторы другого ретроспективного когортного исследования также наблюдали снижение риска остеопороза у больных с ФП, получавших ПОАК ($n=8504$), по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин ($n=8504$) (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,97; $p=0,024$) [45]. В этой работе частота остеопороза была статистически значимо ниже у пациентов, получавших терапию ривароксабаном и аписабаном, но не дабигатраном, что может указывать

на преимущество ПОАК, относящихся к ингибиторам фактора Ха.

В старческом возрасте нередко диагностируется деменция, а наличие ФП повышает риск ее развития в результате макро-, микроэмболии сосудов мозга, ухудшения церебральной гемодинамики, что позволяет надеяться на благоприятный эффект раннего применения ПОАК [46]. В наблюдательном исследовании с участием 53 236 больных с ФП (средний возраст 70,7 лет), исходно не имевших деменции, она диагностировалась у 2194 человек в течение среднего периода наблюдения в 20,2 месяца. Лечение ПОАК по сравнению с приемом варфарина сопровождалось меньшей частотой развития деменции (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,90; $p=0,001$) [47].

Приверженность к терапии и постоянство лечения

Приверженность к ПОАК и постоянство их приема в долгосрочной перспективе – критически важные факторы результативности современной антикоагулянтной терапии, необходимые для получения пациентами максимальной пользы от эффективных методов лечения, основанных на доказательствах [24]. Приверженность определяется как добровольное активное участие пациента в сотрудничестве с медицинским работником в ходе лечения (прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) для получения желаемого результата терапии. Согласно общепринятым представлениям, пациент признается приверженным к лечению, если принимает назначенное лекарственное средство >80% дней в течение определенного периода времени [48]. Постоянство отражает продолжительность времени от начала до прекращения приема препарата [49].

Сообщалось о плохой приверженности к терапии варфарином, что существенно влияло на определявшиеся показатели антикоагуляции [50]. По данным регистра больных с ФП пожилого и старческого возраста в Германии ($n=7265$), показатель постоянства приема оказался значительно выше у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с принимавшими варфарин через 180 дней (66,0% против 58,1%; $p<0,001$) и через 360 дней (53,1% против 25,5%; $p<0,001$) после начала терапии [51].

Недостаточная приверженность способна серьезно снижать потенциальные преимущества ПОАК в эффективности лечения. Решающее значение для достижения высокой приверженности к терапии играют обеспечение надлежащего информирования пациента о вариантах лечения, разъяснение его цели, назначенной схемы и возможных последствий ее несоблюдения, регулярный контроль соблюдения больным врачебных рекомендаций.

Даже в случае развития кардиоэмболического инсульта у пациента с ФП адекватная приверженность к лече-

нию ПОАК ассоциируется с уменьшением тяжести инсульта при поступлении в стационар и улучшением функционального результата при выписке [52]. М. Alberts с соавт. [53] при среднем периоде наблюдения 27 месяцев отмечали снижение риска инсульта на 19% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,68 до 0,96), в том числе тяжелого инсульта (балл по шкале тяжести инсульта NIHSS 16–42) на 48% (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,33 до 0,82), у больных с ФП, получавших ривароксабан ($n=6876$), по сравнению с принимавшими варфарин ($n=13597$). Кроме того, в случаях развития инсульта смертность за первые 30 дней оказывалась на 59% ниже (ОР 0,41 при 95% ДИ от 0,28 до 0,60) в группе ривароксабана.

Рекомендованная частота приема лекарственных средств является одним из важных факторов приверженности к лечению. Процент принятых доз препарата обычно выше при меньшей частоте необходимых приемов в сутки, и простые схемы дозирования, как правило, предпочтительнее для больных. Поскольку соблюдение назначенного режима лечения способно повлиять на отдаленные исходы, логично предполагать, что ПОАК с однократным приемом в сутки может улучшить результаты профилактики инсульта у пациентов с ФП. В канадском исследовании изучались предпочтения пациентов с ФП ($n=266$) и врачей ($n=178$) при выборе ПОАК для профилактики инсульта. Врачи называли предпочтительным антикоагулянтом ривароксабан, а пациенты наиболее высоко оценивали в лекарственном средстве однократный прием в сутки и благоприятный профиль безопасности, что позволяло надеяться на постоянство терапии. Наибольшая приверженность к лечению наблюдалась после назначения препаратов с приемом 1 раз в сутки (ривароксабан, варфарин) [54]. Более высокая приверженность к лечению при режиме приема ПОАК 1 раз в сутки отмечалась в ряде других работ [55–57], причем упоминалось преимущество ингибиторов фактора Ха по сравнению с дабигатраном, часто вызывавшим диспепсию [58].

Заключение

Проведенные клинические исследования показали, что пациенты с ФП старческого возраста получают пользу от терапии антикоагулянтами, так как у большинства из них риск тромбоэмболии преобладает над риском кровотечения. При этом ПОАК более предпочтительны для профилактики инсульта у пациентов с ФП, чем АВК, так как они имеют ряд клинических и практических преимуществ.

Среди ПОАК выделяется ривароксабан, изученный у пожилых пациентов с ФП, имеющих наибольшие, среди популяций исследований других ПОАК, риски инсульта и кровотечений. При применении в такой «тяжелой»

популяции терапия ривароксабаном продемонстрировала возможность защиты пациентов с ФП пожилого и старческого возраста от инсульта и системных эмболий со значительно меньшим риском развития жизнеугрожающих и смертельных кровотечений по сравнению с варфарином, даже при сопутствующей хронической болезни почек. Высокие показатели безопасности ривароксабана, отмечавшиеся в рандомизированных контролируемых исследованиях, были дополнены уникальными данными реальной клинической практики.

Более того, в отличие от других ПОАК, применение ривароксабана может помочь обеспечить всестороннюю

защиту пациентов с ФП пожилого и старческого возраста, которая, кроме профилактики инсульта, включает снижение риска развития инфаркта миокарда и ухудшения почечных исходов, а также достижение высокой приверженности терапии с помощью однократного режима дозирования и календарной упаковки, что напрямую связано с результатами лечения.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-XAR RU-0765-1).

Статья поступила 19.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Calaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *Journal of geriatric cardiology*. 2017;14(3):195–203. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011
- Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologica*. 2018;66(3):301–13. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04553-4
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
- Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1. 2020. [Russian: Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1]
- 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of FThromboembolic Events–European Registry in Atrial Fibrillation). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e005657. DOI: 10.1161/JAHA.117.005657
- Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared with Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- Pradaxa®. Instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/. [Russian: Прадакса®. Инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/]
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelsky A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366–77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом “фибрилляция предсердий” в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366–77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
- Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V. et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):211–9. [Russian: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):211–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2680
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa In-

- hibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
18. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
19. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019; 81: 209–14. DOI: 10.1016/j.archger.2018.12.013
20. Tsai C, Liao J, Chen S, Jiang Y, Chen T, Chao T. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients ≥ 85 years. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(6): e13488. DOI: 10.1111/eci.13488
21. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2020; heartjnl-2020-317923. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
22. Xarelto® 15/20 mg. Instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/. [Russian: Ксарелто® 15/20 мг. Инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/]
23. Eliquis® 5 mg. Instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg_16589/. [Russian: Эликвис® 5 мг. Инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/elikvis5mg_16589/]
24. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler 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
25. 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
26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
27. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
28. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, Alberts MJ, Coleman CI, Baker WL. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2020;43(5):S24–31. DOI: 10.1002/clc.23344
29. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
30. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
31. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
32. Tornøys A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
33. Coleman CI, Baker WL, Meinecke A-K, Eriksson D, Martinez BK, Bunz TJ et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(3):159–66. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz047
34. Ikari Y, Saito F, Kiyooka T, Nagaoka M, Kimura M, Furuki T et al. Switching from Warfarin to rivaroxaban induces sufficiency of vitamin K and reduction of arterial stiffness in patients with atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 2020;35(12):1727–33. DOI: 10.1007/s00380-020-01651-8
35. Varsamis NA, Christou GA, Kiortsis DN. A critical review of the effects of vitamin K on glucose and lipid homeostasis: its potential role in the prevention and management of type 2 diabetes. *Hormones*. 2021; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s42000-020-00268-w
36. Huang H, Liu PP, Lin S, Hsu J, Peng CC, Munir KM et al. Risk of developing diabetes in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin: A nationwide cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):499–507. DOI: 10.1111/dom.14243
37. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *Journal of geriatric cardiology*. 2019;16(1):49–53. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005
38. Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, Fonarow GC et al. Early Adoption of Dabigatran and Its Dosing in US Patients with Atrial Fibrillation: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6): e000535. DOI: 10.1161/JAHA.113.000535
39. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643
40. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, de Guise E, Troquet J-M, Marcoux J. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2020;133(2):486–95. DOI: 10.3171/2019.4.JNS19252
41. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(7):677–85. PMID: 10218746
42. Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(12):3625. DOI: 10.3390/nu12123625
43. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, MacLehose RF, Diem SJ, Chen LY et al. Association of Anticoagulant Therapy with Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(2):245–53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.5679
44. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, Franchini M, Minno G. Oral Anticoagulant Drugs and the Risk of Osteoporosis: New Anticoagulants Better than Old? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015;41(04):382–8. DOI: 10.1055/s-0034-1543999
45. Huang H, Liu PP, Hsu J, Lin S, Peng CC, Wang J et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(2): e013845. DOI: 10.1161/JAHA.119.013845
46. Bunch TJ. Atrial Fibrillation and Dementia. *Circulation*. 2020;142(7):618–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045866

47. Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184–95. DOI: 10.1093/europace/eaal192
48. Mentias A, Heller E, Vaughan Sarrazin M. Comparative Effectiveness of Rivaroxaban, Apixaban, and Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Polypharmacy. *Stroke*. 2020;51(7):2076–86. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029541
49. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*. 2008;11(1):44–7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
50. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(2):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
51. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150–7. DOI: 10.1093/europace/euv421
52. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K et al. Adequate Adherence to Direct Oral Anticoagulant is Associated with Reduced Ischemic Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1773–80. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019
53. Alberts M, Chen Y-W, Lin JH, Kogan E, Twyman K, Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549–55. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025554
54. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
55. Wilke T, Meinecke A-K, Schaefer B, Buchwald S, Eriksson D, Müller S. Patient Preferences for Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Stroke Prevention: A Multicountry Discrete Choice Experiment. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019: 5719624. DOI: 10.1155/2019/5719624
56. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
57. Hwang J, Han S, Bae H-J, Jun S-W, Choi S-W, Lee C-H et al. NO-AC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(2):306–13. DOI: 10.1055/s-0039-1697954
58. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(3): e005969. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969

Сусеков А. В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯМИ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Наряду с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, к липидным факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) относится гипертриглицеридемия, особенно повышение уровня в плазме крови ремнантных частиц. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) необходимы организму для нормального функционирования клеточных мембран, сетчатки глаза, нервной ткани, скелетной мускулатуры и т.д. Из большого семейства жирных кислот (ЖК) наиболее хорошо изучены эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) ЖК. Положительное влияние потребления ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему связано с улучшением реологических свойств крови, антиаритмическими эффектами, противовоспалительными эффектами, снижением уровня триглицеридов. Большинство рандомизированных исследований с ω -3 ПНЖК (смесь ЭПК и ДГК или только ЭПК) продемонстрировали эффективность, безопасность и возможность снижения частоты развития ССО, случаев внезапной смерти и улучшение прогноза в различных популяциях пациентов. В исследовании STRENGTH (комбинация омега-3 карбоновых кислот со статинами) не было достигнуто достоверного снижения риска развития ССО у пациентов с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Лечение препаратами ω -3 ПНЖК регламентировано в современных международных Рекомендациях и согласительных документах в составе комбинированной терапии со статинами для снижения риска развития ССО и коррекции выраженной гипертриглицеридемии.

Ключевые слова ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, жирные кислоты, эйкозапент эфир, гипертриглицеридемия, холестерин не липопротеинов высокой плотности

Для цитирования Susekov A.V. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Hypertriglyceridemias and Atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(6):88–96. [Russian: Сусеков А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом. Кардиология. 2021;61(6):88–96]

Автор для переписки Сусеков Андрей Владимирович. E-mail: asus99@mail.ru

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – самый важный модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза [1, 2]. Наряду с гиперхолестеринемией в последние годы много внимания уделяется и другим липидным факторам риска – повышению уровня в плазме крови триглицеридов (ТГ), холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) и/или снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [3, 4]. Помимо статинов в клинической практике широко применяются и другие классы гиполипидемических препаратов – ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) [5], ингибиторы PCSK9 (кумабы) [6, 7], дериваты фиброевой кислоты (фибраты) [8, 9]. С момента открытия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в 1929 г. английскими биохимиками J. Evans и M. Burr [10] было установлено, что у млекопитающих, включая человека, отсутствуют ферменты, которые способствуют синтезу двойных связей в позициях n-3 и n-6 углеродной цепочки жирных кислот (ЖК). Следовательно, человек должен получать природные ЖК (линоленовую C18:2n-6, альфа-линоленовую C18:3n-3) из пищи. Другие жизненно важные ЖК – эйкозапентаеновая

(C20:5-n-3, ЭПК) и докозагексаеновая (C22:6-n-3, ДГК) получают в результате пролонгации и десатурации из альфа-линоленовой кислоты. Естественные источники ЭПК и ДГК – рыбий жир, рыба жирных сортов, пищевые добавки, содержащие ω -3 ПНЖК. Настоящий обзор посвящен анализу данных литературы по биохимии, классификации, физиологической роли ω -3 ПНЖК, механизмам действия, результатам основных исследований и мета-анализам препаратов ω -3 ПНЖК, а также месту этих лекарственных средств в клинической практике.

1.0. Омега-3 ПНЖК: биохимия, классификация, физиологическая роль и механизмы действия

ω -3 ПНЖК – ключевой строительный материал клеточных мембран у млекопитающих и человека – привлекали внимание ученых и клиницистов на протяжении многих десятилетий [11]. Среди огромного семейства ЖК основное внимание в клинических исследованиях и использовании в практике было обращено к небольшой группе – ω -3 ПНЖК. Омега 3 ПНЖК (ω -3 жирные кислоты – ЖК, или ω -3 ПНЖК) – гетерогенная группа ЖК с двойной связью между 3-м и 4-м атомами углерода с ме-

тильного конца [12]. Они подразделяются на мононенасыщенные ЖК – одна двойная связь в цепочке углерода и ПНЖК – две или более ненасыщенные связи в углеводной цепочке [12]. В природе существует огромное количество ЖК (по крайней мере 10 мононенасыщенных от 9-лауриновой кислоты $C_{12}H_{22}O_2$ до 15Е-октадек-15-еновой кислоты $C_{18}H_{34}O_2$) и 53 вида ПНЖК (от гениекозапентаеновой кислоты $C_{21}H_{32}O_2$ до ПНЖК с очень длинной углеводной цепочкой $C_{36}H_{60}O_2$) [12]. Из мононенасыщенных ЖК большой популярностью среди адептов здорового образа жизни пользуется олеиновая кислота (содержится в оливковом масле, формула 18:1 ω -9), из полиненасыщенных ω -3 растительных ЖК – α -линоленовая кислота (C18-3n-3), ЭПК (C:20-5n-3) и ДГК (C:22-6n-3). Незаменимая для организма альфа-линоленовая кислота (C:18-3n-3) содержится в льняном, тыквенном, рапсовом маслах, масле грецкого ореха и т.д., ЭПК и ДГК – в рыбьем жире. К семейству ПНЖК также относятся ω -6 ЖК. Это линоленовая кислота (C:18-2n-6), содержится в сафлоровом, подсолнечном, конопляном, соевом маслах; γ -линоленовая кислота (C:18-3n-6), содержится в масле энотеры и масле семян смородины, и арахидоновая кислота (C:20-4n-6) – содержится в говяжьем, свином, бараньем жире. В здоровом рационе идеальное соотношение между потреблением ω -6 и ω -3 должно быть 5:1, однако в настоящее время это соотношение значительно смещено в пользу большего потребления ω -6 ПНЖК (по некоторым данным, 10:1 и даже 20:1) за счет преимущественного питания мясными продуктами, подсолнечным и кукурузным маслом [11].

2.0. Механизмы кардиопротекции при применении ω -3 ПНЖК

В научной литературе описаны разноплановые механизмы кардиопротекции ω -3 ПНЖК по влиянию на сердечно-сосудистую систему [13–22]. По составу все длинноцепочечные ЖК (C>17 атомов) – важные составляющие биологических мембран (сетчатки, центральной нервной системы, мускулатуры), ω -3 и ω -6 ПНЖК – предшественники простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, активные модуляторы тромбогенеза, артериального давления, воспаления и иммунных процессов. Влияние ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему реализуется через гиполипидемические эффекты, улучшение реологических свойств крови, антиаритмическое действие и через влияние на сосудистую стенку [11]. ω -3 ПНЖК снижают содержание арахидоновой кислоты в фосфолипидной мембране тромбоцитов, эндотелиальных клеток и уменьшают продукцию провоспалительных медиаторов (простагландина PG-E₂, тромбоксана TX-kB₂ и лейкотриенов LT-B₄) [11]. Эйкозапентаеновая кислота – субстрат для синтеза ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы, которые повышают уровни эйкозанои-

дов (простагландины 3-й серии и лейкотриены 5-й серии) [23]. Противовоспалительная функция ω -3 ПНЖК реализуется также через снижение активности транскрипционного фактора NF- κ B [13, 23], что связано с активацией рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR- α) [13–15]. В клинической практике препараты ω -3 ПНЖК в большей степени используются для снижения уровня ТГ [1, 2], влияя почти на все звенья катаболизма богатых ТГ липопротеинов. К ним относятся:

- 1) снижение количества ферментов для синтеза ТГ, в частности, фермента диглицеридацилтрансферазы;
- 2) снижение синтеза и секреции холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП);
- 3) снижение липогенеза в печени;
- 4) повышение активности липопротеиновой липазы;
- 5) снижение концентрации апоБелка апо С-III и содержания в нем ТГ;
- 6) повышение бета-окисления ЖК в гепатоцитах, что уменьшает количество субстрата (ЖК) для синтеза ТГ в печени.

Антиаритмический эффект ω -3 ПНЖК реализуется через несколько механизмов [11, 23], а именно:

- 1) удлинение относительного рефрактерного периода и повышение напряжения, необходимого для деполяризации мембраны клетки;
- 2) влияние на работу кальциевых каналов L-типа, в результате чего снижается содержание ионов кальция во внутриклеточной жидкости;
- 3) уменьшение риска развития фибрилляции желудочков, индуцированной ишемией, у свиней *in vivo* путем подавления калиевых каналов, чувствительных к АТФ [14].

3.0. Омега-3 ПНЖК: основные исследования и мета-анализы

3.1. Наблюдательные/когортные исследования о связи приема рыбы/мяса морских животных или капсул ω -3 ПНЖК и сердечно-сосудистой смертности

Первые работы о положительном влиянии потребления ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему были завершены в середине XX века в популяциях эскимосов в северо-западной Гренландии и жителей Дании [15–17]. В работе N. Kromann и соавт. [15] была проанализирована смертность аборигенов из Гренландии за 25-летний период (1950–1974 г.) и установлено достоверное увеличение частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) в Дании по сравнению с таковыми показателями населения Гренландии. У гренландцев была выше частота развития апоплексии и эпилепсии, но практически не встречались такие заболевания, как ИМ, бронхиальная астма, тиреотоксикоз, псориаз и рассеянный склероз [15]. Частота развития всех видов рака была одинаковой в этих попу-

ляциях, хотя по видам/локализации онкологических заболеваний были найдены некоторые различия [15]. Было высказано предположение, что значительное снижение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Гренландии связано с подвижным образом жизни аборигенов, а также с питанием преимущественно рыбой и мясом морских животных (киты, тюлени), богатыми ω -3 ПНЖК. В другой работе изучалась сердечно-сосудистая смертность среди аборигенов Аляски за 1980–1986 гг. по сравнению с показателями смертности приезжих (мигрантов) [16]. Оказалось, что аборигены, которые родились и жили на Аляске, имели более низкие показатели смертности от ССЗ, отношение риска (ОР) составило 0,67 (95% доверительный интервал – ДИ 0,55–0,81), но у аборигенов была несколько выше частота развития геморрагического инсульта (ОР 1,36) [16]. Вместе с тем этой элегантно научной гипотезе несколько противоречат данные современных исследований муний гренландских инуитов [18]. Установлено, что у муний молодых мужчин были проявления коронарного и каротидного атеросклероза, найденные с помощью метода компьютерной томографии. Существует точка зрения, что это могло быть из-за длительной экспозиции дыма костров в пещерах («indoor fire»), по аналогии с курением табака [18]. С середины 80-х годов прошлого века было опубликовано много проспективных исследований и мета-анализов, в которых изучался вопрос о связи количества потребляемой рыбы и частоты развития ССЗ [19–22, 24–27]. Концепция пользы рыбной диеты в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) появилась после публикации результатов английского исследования Diet and Re-Infarction Trial (DART), в которое были включены 2033 мужчин, перенесших ИМ [27]. В группе мужчин, получивших рекомендации увеличить потребление рыбы, было зафиксировано 29% снижение общей смертности [27]. Однако в исследовании DART-II, в котором принимали участие 3114 мужчин со стабильной стенокардией, наблюдавшихся на протяжении 3–9 лет, в группе исследуемых, также получивших совет увеличить потребление рыбы до 2 порций в неделю, снижения общей смертности получено не было. Кроме того, в одном из ранних исследований Chicago Western Electric Study было установлено, что потребление рыбы более 35 г в день было ассоциировано с повышением риска развития инсульта у мужчин на 34% [20].

3.2. Основные рандомизированные

«исследования-интервенции» с ω -3 ПНЖК

Помимо этих ранних работ в научной литературе представлены результаты еще нескольких исследований, в которых применялись ω -3 ПНЖК в различных популяциях пациентов: ALPHA-OMEGA [28],

OMEGA [29], SU.FOL.OM3 Study [30], ORIGIN [31], Risk and Prevention Study [32] EVOLVE-I [33], EVOLVE-II [34], ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [35], The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) [36], ECLIPSE [37], ESPRIT [38], MARINE [39], ANCHOR [40]. В ряде исследований (EVOLVE-I, II, MARINE, ANCHOR) изучалось влияние терапии ω -3 ПНЖК на уровень ТГ и безопасность лечения, в ряде крупных рандомизированных исследований (ALPHA-OMEGA, ASCEND, ORIGIN, Risk and Prevention Study, STRENGTH) – влияние на «твердые» конечные точки. Исследования ALPHA-OMEGA (n=4837, маргарин с 400 мг ω -3 ПНЖК), Risk and Prevention Study (n=125130, 1 г ω -3 ПНЖК с не менее 85% ЭПК и ДГК) и ORIGIN (n=12536, инсулин-гларгин и 1 г ω -3 ПНЖК (ЭПК 465 мг и 375 мг ДГК) закончились с отрицательными результатами по первичной комбинированной конечной точке (ССО + смерть), что, несомненно, повлияло на результаты ранних мета-анализов с ω -3 ПНЖК (см. далее). Подробный анализ этих исследований представлен автором в предыдущей публикации по ω -3 ПНЖК [41]. Доказательная база применения ω -3 ПНЖК в исследованиях с «твердыми» конечными точками выстраивалась в четырех важных проектах – эпохальное (landmark) итальянское исследование GISSI-PREVENZIONE [42, 43], японское исследование JELIS [44], GISSI-HF [45], исследование REDUCE-IT [46] и STRENGTH [47], а также обсуждалась в ряде мета-анализов [48–54].

GISSI PREVENZIONE – самое крупное исследование эффективности ω -3 ПНЖК (Омакор) в клинической практике, в которое были включены 11324 пациента, перенесших ИМ [42, 43]. После рандомизации больные получали четырехкомпонентную стандартную терапию, включавшую омакор (n=2836), витамин Е (n=2830), омакор/витамин Е (n=1280) и стандартную терапию (n=2828) [42]. Средний период наблюдения составил 3,5 года. Лечение омакором 1000 мг/сут (содержание ЭПК 46%, ДГК – 38%) достоверно снизило риск по первичной комбинированной первичной точке на 10%. Прием Омакора 1 г/сут у пациентов после ИМ уже через 90 дней способствовал достоверному снижению общей смертности на 28% (p=0,027) и частоты внезапной смерти на 47% (p=0,0136) [55]. В этом исследовании статины принимали всего 29% пациентов (период набора – середина 90-х годов XX века). Это важно учитывать при позиционировании ω -3 ПНЖК в современной вторичной профилактике, при которой назначение статинов в средних и высоких дозах обязательно [1, 2].

В японском исследовании JELIS участвовали 18645 пациентов с уровнем ХС не менее 6,5 ммоль/л, которые были рандомизированы на прием ЭПК 1800 мг/сут со статином (n=9326) или только статинотерапию (n=9319)

[44]. За 4,6 года наблюдения уровень ХС ЛНП умеренно снизился на 25%, что, вероятно, не позволило добиться достоверного снижения частоты развития ССО, в отличие от исследований со статинами. В группе больных, получавших ЭПК + статины, было достигнуто 19% снижение риска частоты развития ССО ($p=0,011$) [44]. В исследовании GISSI-HF у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV класса по классификации NYHA ($n=3494$) на фоне стандартной терапии одна группа исследуемых получала омакор 1 г/сут, другая группа – плацебо в течение 3,9 года. По первичной конечной точке ОР составило 0,91 ($p=0,0041$) в пользу пациентов, принимавших омакор.

В исследовании REDUCE-IT [46] участвовали пациенты с установленными ССЗ или с сахарным диабетом 2-го типа на фоне базовой терапии статинами и уровнем ТГ $\leq 5,6$ ммоль/л, уровнем ХС ЛНП в диапазоне 1,0–2,6 ммоль/л. После рандомизации 8 179 пациентов стали получать лечение эйкозапент эфиром 4 г/сут или плацебо в течение 4,9 года. Большинство пациентов до рандомизации принимали терапию статинами умеренной (61,9%) и высокой (31,5%) интенсивности. В ходе исследования среднее снижение уровня ТГ в группе, получавшей эйкозапент эфир, составило 18%, в группе плацебо – 2,2%, уровень ХС ЛНП в основной группе повысился на 3,1%. В конце исследования по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, операция коронарной реваскуляризации, нестабильная стенокардия) было получено 25% снижение ОР ($p<0,001$). Согласно результатам вторичного анализа в подгруппе, получавшей эйкозапент эфир, было достоверно меньше сердечно-сосудистых смертей (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,98; $p=0,03$), но эти больные чаще госпитализировались по поводу мерцательной аритмии (3,1% против 2,1%; $p=0,004$) [47].

STRENGTH – крупное международное исследование с «твердыми» конечными точками, в котором изучалось влияние ω -3 карбоновых кислот (ω -3 КК) у 13 078 пациентов из 675 исследовательских центров 22 стран (включая РФ) с атерогенной дислипидемией [47]. После рандомизации пациенты получали 4 г ω -3 КК ($n=6 539$) или кукурузное масло в качестве контроля ($n=6 539$) в дополнение к стандартной терапии, включая статины. Исследование было закончено досрочно ввиду отсутствия эффективности ω -3 КК по первичной конечной точке. Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, операции коронарной реваскуляризации, нестабильная стенокардия) была зарегистрирована у 785 (12%) больных основной группы и у 12,2% в группе контроля (ОР 0,99; 95% ДИ 0,90–1,09; $p=0,84$). В группе пациентов, принимавших ω -3 КК, чаще встречались желудочно-кишечные

побочные реакции (24,7%) по сравнению с контролем (14,7%), а также был повышен риск развития мерцательной аритмии (ОР 1,69; 95% ДИ 1,29–2,21; $p<0,01$) [47]. Не было пользы от приема ω -3 КК ни в первичной, ни во вторичной профилактике. На результаты STRENGTH могли также повлиять такие факторы, как пациенты с более легким течением ССЗ, чем в REDUCE-IT, правильно выбранный контроль (кукурузное, а не минеральное масло, как в REDUCE-IT). Было высказано мнение, что ДГК (в составе ω -3 КК) может оказывать токсическое действие на сосудистую стенку (персональные контакты М. Linkoff, АНА, 2020). Вторичные анализы данных и последующие публикации по STRENGTH позволят определить место КК в профилактике/лечении больных с высоким риском развития ССО с гипертриглицеридемиями.

3.3. Мета-анализы по оценке эффективности ω -3 ПНЖК у больных с ССЗ

В научной литературе опубликовано большое количество мета-анализов по оценке эффективности и безопасности ω -3 ПНЖК [48–55]. В одном из первых мета-анализов 2006 г. (48 исследований, 36 913 пациентов) показано, что у пациентов, соблюдающих диету с высоким содержанием ω -3 ПНЖК, которые принимали их не менее 6 мес, по сравнению с диетой контроля, не было найдено достоверного эффекта в снижении общей смертности [55]. В мета-анализе Н. Leon и соавт. [49] оценивался эффект капсул, содержащих ЭПК+ДГК, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ИМ [49]. В 3 исследованиях, включенных в этот мета-анализ, прием суточных доз 0,9–2,8 г ω -3 ПНЖК способствовал снижению риска развития аритмий на 10% (95% ДИ 0,55–1,46) [49]. В 8 исследованиях (содержание ω -3 ПНЖК в капсулах 0,9–2,8 г/сут) было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 20% (95% ДИ 0,59–0,92) [49]. В мета-анализе К. Maki и соавт. [52] (14 исследований, $n=71 899$) оценивалось влияние приема длинноцепочечных ω -3 ПНЖК на риск развития ССО по сравнению с группами контроля [52]. Найдено 8% снижение ОР в пользу пациентов, принимавших ω -3 ПНЖК ($p=0,015$) [52]. В мета-анализе Т. Aung и соавт. [53] (10 исследований, $n=77 917$) оценивался эффект лечения ω -3 ПНЖК на общую смертность, частоту тяжелых ССО, фатальных/нефатальных ИМ и инсультов. Было установлено, что прием ω -3 ПНЖК (ЭПК 226–1800 мг/сут) не был связан со снижением риска смерти от коронарной болезни сердца, а также снижением частоты развития нефатального ИМ, любых коронарных осложнений [53]. В систематическом мета-анализе А. Sekikawa и соавт. оценивалось влияние высокодозовой терапии ω -3 ПНЖК (≥ 3 г/сут, >6 мес) на атеросклероз коронарных и сонных артерий [54]. По основ-

Таблица 1. Лекарственные формы ω -3 ПНЖК, применяемые в РФ, Европейском Союзе и США

Параметр	Препарат		
	ловаза (lovaza) США, омакор (omacor) ЕС и РФ	эпадель (epadel) Японии, васцепа (vascera) США	эпанова (epanova) * США
Генерическое название	Этиловые эфиры ω -3 ПНЖК	Эйкозопент этил	Омега-3 карбоновые кислоты
Доступность на территории РФ	Да	Нет	Нет
ЭПК/капсулы	0,465	1,0 г	Капсула 1 г Эпановы 850 мг ω -3 ПНЖК, главным образом ЭПК и ДГК
ДГК/капсулы	0,375	–	
Суточная доза	1–4 капсулы	4 капсулы	2–4 капсулы

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ЭПК –эйкозопентаеновая кислота; ДГК – докозотетраеновая кислота;

* – торговое название в США.

ным результатам, высокодозовая терапия ω -3 ПНЖК способствовала замедлению прогрессии атеросклероза [54]. Эти результаты могут объяснить комплексное воздействие лечения ω -3 ПНЖК на течение атеросклероза и хорошо согласуются с результатами исследования REDUCE-IT по снижению сердечно-сосудистой смертности [46]. Впрочем, научные данные по высокодозовой терапии ω -3 (≥ 3 г/сут) пока недостаточны для каких-либо категоричных выводов или рекомендаций.

4.0. Лекарственные формы ω -3 ПНЖК в клинической практике

Администрация США по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами (Food and Drug Administration) утвердила 3 лекарственных препарата, содержащих ω -3 ПНЖК, для применения в клинической практике (табл. 1). Омакор – хорошо зарекомендовавший себя препарат, который изучен в клинических исследованиях GISSI Prevenzione, GISSI-HF, ORIGIN [31, 42–44].

4.1. Омакор, комбинация этиловых эфиров ω -3 ПНЖК, ЭПК и ДГК

Препарат омакор производится в Норвегии, в процессе производства рыбий жир проходит многоступенчатый процесс очистки. Омакор зарегистрирован более чем в 40 странах, включая США (торговое название ловаза), Европейский Союз и РФ. Показания к назначению омакора в клинической практике следующие:

- 1) эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (номер согласно МКБ-10 ВОЗ E78.1) в качестве дополнения к диете, если последняя недостаточно эффективна;
- 2) другие виды гипертриглицеридемий (IIb, III типа, МКБ-10 ВОЗ E78.2; E78.4) в виде монотерапии и в комбинации со статинами (если монотерапия статинами недостаточно эффективна для снижения уровня ТГ);
- 3) вторичная профилактика у больных с ИМ.

Омакор принимается внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание возможных нежелательных реакций желудочно-кишечного тракта препарат может принимать-

ся и во время еды. Если для профилактики повторного ИМ омакор назначается в дозе 1 г/сут в составе комбинированной терапии, то для коррекции гипертриглицеридемии минимальная доза омакора составляет 2 г, а нередко и 4 г/сут вместе с фибратами и/или со статинами. В современных Рекомендациях по дислипидемиям [1, 2] применение омакора больше регламентировано в комбинированной терапии для коррекции гипертриглицеридемии. Опыт применения препарата омакор для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии 1-го типа) отсутствует. Опыт применения препарата омакор при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете).

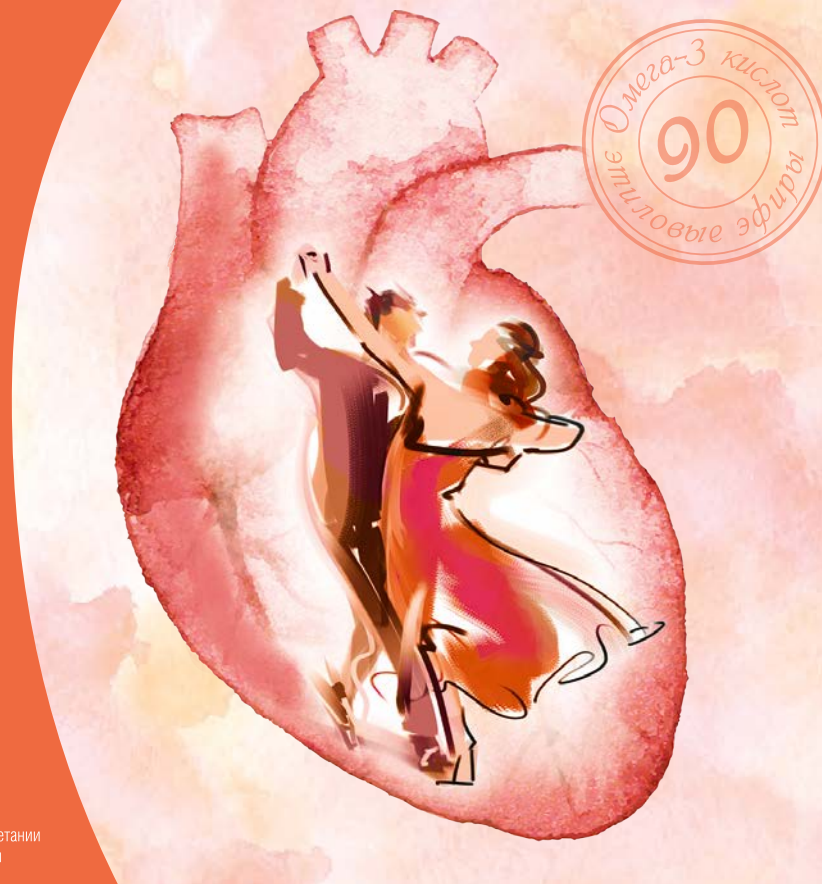
4.2. Эйкозопент эфир (эпадель, васцепа)

Применение ЭПК в качестве монотерапии для лечения дислипидемии одобрено в Японии более 2 десятков лет назад, коммерческое название этого препарата в Японии эпадель (epadel), в США – васцепа. В исследовании MARINE у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (ТГ 2,3–22,5 ммоль/л) назначение васцепы в монотерапии (4 г/сут) приводило к достоверному снижению уровня ТГ на 33,1% и уровня холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) на 17,7% [39]. Дозировки ЭПК, применяемые в Японии и Европе, несколько различаются. Эпадель (Япония) назначается в дозах от 1,8 и до 2,7 г/сут (если уровень ТГ остается повышенным) [56]. Этот препарат выпускается в капсулах по 300, 600 и 900 мг, рекомендованный режим приема – до 3 раз в день после еды. Препарат васцепа одобрен в США для лечения гипертриглицеридемии и снижения риска развития ССЗ, режим приема – 500 или 1000 мг 2 раза в день вместе с пищей [56]. Безопасность применения ЭПК хорошо изучена в двух крупных исследованиях – JELIS (Япония) [44] и REDUCE-IT (европейская и американская популяция) [46]. Наиболее частые побочные эффекты эйкозопент эфира – мышечные боли, боли в суставах, отечность рук, ног, стоп, запоры, обострение подагры и мерцательная аритмия (<https://www.vascepa.com/>). Пока нет информации, будет ли компания «Амарин Фарма»



- 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^{1, 6}

Омакор. Регистрационный номер: ЛО-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 ТМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы.

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

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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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

регистрировать васцепу в России, однако стоимость этого лекарства для пациентов может быть высокой – не менее 20 000 руб. на месяц терапии, в большинстве случаев – вместе со статинами.

4.3. Эпанова (ЭПК + карбоновые кислоты ДГК)

Новая форма ω -3 ПНЖК (торговое название эпанова) – это смесь ЭПК и карбоновых кислот, зарегистрированная в США в мае 2014 г. У больных с уровнем триглицеридов 2,3–22,5 ммоль/л назначение 4 г эпановы позволяет снизить уровень ТГ на 31% и уровень ХС-неЛВП на 9,6% [33, 34, 37, 38]. В исследовании ESPRIT у 627 пациентов с умеренной гипертриглицеридемией (ТГ (2,3–5,6 ммоль/л), получавших базовую терапию статинами, снижение уровня ТГ было более значительным (20,6%), а уровня ХС-неЛВП – умеренным (6,9%), без статистически значимых изменений концентрации ХС ЛНП и ХС ЛВП [38]. При лечении этим препаратом в монотерапии иногда повышается уровень ХС ЛНП, очень редко отмечается повышение активности аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы, особенно у больных с печеночной недостаточностью. Наиболее частые побочные реакции ($\geq 3\%$) – тошнота, абдоминальные боли или дискомфорт, а также отрыжка рыбьим жиром. Маловероятно, что препарат эпанова будет зарегистрирован в РФ, хотя это лекарство было бы полезно для пациентов с очень высоким уровнем ТГ (исследования EVOLVE I, II) [33, 34]. Исследование с твердыми конечными точками STRENGTH [47] с препаратом эпанова было досрочно остановлено в январе 2020 г. из-за отсутствия эффективности, результаты были доложены на сессиях американской Ассоциации Сердца осенью 2020 г. [47].

Заключение

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – ключевой строительный материал клеточных мембран у млекопитающих и человека. Многочисленные наблюдательные/когортные исследования показали, что увеличение потребления рыбы/рыбных продуктов ассоциировано со снижением частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшения числа случаев аритмий. Хотя триглицериды (пока) не получили соответствующего целевого уровня, их значения более 2,3 ммоль/л на фоне терапии статинами требуют усиления терапии статинами или перехода на комбинированное лечение (+ фибраты или ω -3 ПНЖК. В клинической практике лучше пользоваться целевыми уровнями холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС-неЛВП $< 2,2$; $< 2,6$ и $< 3,4$ ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного СС риска, соответственно. Доказательная база по ω -3 полиненасыщенным жир-

ным кислотам представлена крупными исследованиями GISSI Prevenzione, GISSI-HF, JELIS, REDUCE-IT, в которых показаны эффективность и безопасность различных по составу ω -3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов группы очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализы с вовлечением высоких доз и исследования REDUCE-IT демонстрируют достоверную обратную связь между приемом ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В мире зарегистрированы три рецептурных препарата, содержащих ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты – смесь ЭПК и ДГК омакор (США, ЕС и РФ), только эйкозапентаеновой кислоту – васцепа (ЕС); эпадель (Япония) и ω -3 карбоновые кислоты эпанова (только США). В РФ доступен и широко используется препарат омакор 1–4 г/сут как в виде монотерапии, так и комбинации со статинами. С учетом международных рекомендаций диапазон использования омакора в монотерапии при лечении гипертриглицеридемии весьма ограничен (пациенты низкого/умеренного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с гипертриглицеридемией, не отвечающей на диету). В остальных случаях – вторичная профилактика у больных после инфаркта миокарда в комбинации со статинами и фибратами, в том числе у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией и синдромом гиперхиломикронемии (триглицериды более 11–22 ммоль/л) [1, 2]. Препараты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот широко представлены в российских и международных рекомендациях для лечения пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, со степенью доказательности IIaB и используются для лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, у больных с аритмиями и повышением уровня ХС-неЛВП и триглицеридов на фоне терапии статинами. Несмотря на результаты исследования STRENGTH (в котором изучалась эффективность карбоновых кислот, а не этиловых эфиров), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омакор) продолжают оставаться в арсенале кардиологов, терапевтов, эндокринологов как надежное средство вторичной профилактики у больных из группы очень высокого и высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Потенциальный конфликт интересов автора.

Лекции/гранты на клинические исследования/экспертные советы: АстраЗенека, Пфайзер, Амген, Санофи, Тева, КОВА Ресерч, Семпер, Янссен-Силаг, КРКА, Сервье, Акрихин, Эсперион

Статья поступила 15.02.2021

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
- Brahm A, Hegele R. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 2013;5(3):981–1001. DOI: 10.3390/nu5030981
- Varbo A, Benn M, Smith GD, Timpson NJ, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Blood Pressure as Mediators From Obesity to Ischemic Heart Disease. *Circulation Research*. 2015;116(4):665–73. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304846
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(8):618–28. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5
- Fruchart J-C, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2001;3(1):83–92. DOI: 10.1007/s11883-001-0015-x
- Fruchart J-C. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):124. DOI: 10.1186/s12933-017-0602-y
- Burr ML. Lessons from the story of n-3 fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(1):397s–8s. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.397s
- Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *European Heart Journal*. 2012;33(4):436–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs362
- Cholewicki M, Tomczyk M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(11):1662. DOI: 10.3390/nu10111662
- de Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear Factor κ B Signaling in Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):904–14. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160340.72641.87
- Tsuburaya R, Yasuda S, Ito Y, Shiroto T, Gao JY, Ito K et al. Eicosapentaenoic acid reduces ischemic ventricular fibrillation via altering monophasic action potential in pigs. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;51(3):329–36. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.05.018
- Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950–1974. *Acta Medica Scandinavica*. 1980;208(5):401–6. PMID: 7457208
- Middaugh JP. Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980–86. *American Journal of Public Health*. 1990;80(3):282–5. DOI: 10.2105/AJPH.80.3.282
- Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, Rogers DR. Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. *The Lancet*. 1993;341(8852):1056–7. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92413-N
- Wann LS, Narula J, Blankstein R, Thompson RC, Frohlich B, Finch CE et al. Atherosclerosis in 16th-Century Greenlandic Inuit Mummies. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1918270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18270
- de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–85. DOI: 10.1161/01.CIR.99.6.779
- Orencia AJ, Daviglus ML, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J. Fish Consumption and Stroke in Men: 30-Year Findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke*. 1996;27(2):204–9. DOI: 10.1161/01.STR.27.2.204
- Stone NJ. Fish Consumption, Fish Oil, Lipids, and Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1996;94(9):2337–40. DOI: 10.1161/01.CIR.94.9.2337
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM et al. Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *JAMA*. 2002;287(14):1815–21. DOI: 10.1001/jama.287.14.1815
- Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F et al. Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:313570. DOI: 10.1155/2014/313570
- Marckmann P, Grønbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53(8):585–90. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600832
- Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-Analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(9):1119–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.038
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR et al. Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation*. 2004;109(22):2705–11. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B
- Burr ML. Secondary prevention of CHD in UK men: the Diet and Reinfarction Trial and its sequel. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;66(1):9–15. DOI: 10.1017/S0029665107005241
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(21):2015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1003603
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562
- Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273. DOI: 10.1136/bmj.c6273
- The ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L et al. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):309–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859
- The Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V et al. n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1800–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1205409
- Kastelein JJP, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: The EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(1):94–106. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.003

34. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(2):321–30. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.012
35. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Walendzus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
36. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
37. Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, Kyle ML, Kling DF. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: The ECLIPSE (Epanova® compared to Lovaza® in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(6):573–84. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.01.002
38. Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, Dunbar RL, Roth EM, Curcio D et al. A Highly Bioavailable Omega-3 Free Fatty Acid Formulation Improves the Cardiovascular Risk Profile in High-Risk, Statin-Treated Patients With Residual Hypertriglyceridemia (the ESPRIT Trial). *Clinical Therapeutics*. 2013;35(9):1400–1411.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420
39. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Patients With Very High Triglyceride Levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(5):682–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.015
40. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA et al. Efficacy and Safety of Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Statin-Treated Patients With Persistent High Triglycerides (from the ANCHOR Study). *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(7):984–92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.031
41. Susekov A.V. The place of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with atherosclerosis and lipid metabolism disturbances. *Medical business*. 2020;2:32–45. [Russian: Место омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении больных с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. *Лечебное дело*. 2020;2:32–45]. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12209
42. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* (London, England). 1999;354(9177):447–55. PMID: 10465168
43. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105(16):1897–903. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014682.14181.F2
44. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
45. GISSI-HF investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1223–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
46. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
47. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268–80. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
48. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7544):752–60. DOI: 10.1136/bmj.38755.366331.2F
49. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2931. DOI: 10.1136/bmj.a2931
50. Zhao Y-T, Chen Q, Sun Y-X, Li X-B, Zhang P, Xu Y et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*. 2009;41(4):301–10. DOI: 10.1080/07853890802698834
51. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*. 2002;112(4):298–304. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01114-7
52. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(5):1152–1160.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.07.010
53. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):225–34. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205
54. Sekikawa A, Cui C, Sugiyama D, Fabio A, Harris WS, Zhang X. Effect of High-Dose Marine Omega-3 Fatty Acids on Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2019;11(11):2599. DOI: 10.3390/nu11112599
55. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Cardiology*. 2009;32(7):365–72. DOI: 10.1002/clc.20604
56. Generic Drugs. Epadel generic. Price of epadel. Uses, Dosage, Side effects. [Internet] Available at: <https://www.ndrugs.com/?s=epadel>

Шария А. М., Мартынюк Т. В., Терновой С. К., Шария М. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
Научно-исследовательский центр кардиологии им. А. А. Мясникова, Москва, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Появление все более эффективных методов терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) повысило необходимость в надежных неинвазивных методах диагностики, мониторинга течения заболевания и ответа на лечение. Появляется все больше данных об актуальности использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) для обследования пациентов с ЛАГ. В обзоре приведены данные исследований, показывающие значение МРТ для неинвазивной оценки структуры и функции сердца у пациентов с ЛАГ, а также для оценки ремоделирования легочного сосудистого русла и визуализации легочного кровотока. Согласно результатам исследований, представленных в обзоре, данные, полученные с помощью различных современных технологий МРТ, могут быть использованы для отслеживания эффекта терапии и проведения стратификации риска у пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова Магнитно-резонансная томография; легочная артериальная гипертензия; деформация миокарда; жесткость легочной артерии

Для цитирования Shariya A.M., Martynyuk T.V., Ternovoy S.K., Shariya M.A. Possibilities of Magnetic Resonance Tomography in Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2021;61(6):97–104. [Russian: Шария А.М., Мартынюк Т.В., Терновой С.К., Шария М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике легочной артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2021;61(6):97–104]

Автор для переписки Шария Арчил Мерабович. E-mail: achishar@yandex.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний с гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к дисфункции правого желудочка (ПЖ) и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [1].

Современная классификация ЛГ выделяет 5 групп в зависимости от причин развития и патофизиологических механизмов. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это прекапиллярная форма ЛГ, которая относится к 1-й группе и развивается в отсутствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), других редких заболеваний в качестве возможных причин повышения ДЛА [1]. Она объединяет несколько заболеваний: идиопатическую, или первичную, ЛГ (ИЛГ), наследуемую ЛГ, ЛАГ, индуцированную приемом лекарственных препаратов и токсинов, ЛАГ, ассоциированную с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом [2].

Самые последние изменения в диагностических подходах к ЛАГ были представлены на VI Всемирном симпозиуме по ЛГ. Опубликованные данные указывают, что нормальное среднее ДЛА (срДЛА) составляет $14,0 \pm 3,3$ мм рт. ст. Уровень срДЛА > 25 мм рт. ст. был выбран для того, чтобы отличить ЛАГ от других причин повышенного легочного давления, таких как заболевания

легких, которые обычно имеют более низкие значения [3]. Тем не менее возможно, что порог срДЛА ≥ 20 мм рт. ст. мог бы помочь выявить пациентов с ЛГ на ранних стадиях заболевания.

Подходы к стратификации риска у больных ЛГ обычно включают несколько переменных, однако считается, что функция ПЖ является основным фактором, определяющим заболеваемость и смертность при ЛАГ [4]. Визуализация играет важную роль в диагностике заболевания, установлении его этиологии, оценке ответа на терапию и определении прогноза. В настоящее время трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее широкодоступный, дешевый и часто используемый способ визуализации, однако имеются ограничения, связанные с меж- и внутриоператорской воспроизводимостью, а также качеством акустического окна.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца – признанный «золотой стандарт» для оценки анатомии и функции ПЖ. Достоинствами метода являются неинвазивность, отсутствие ионизирующей радиации, использование безопасных, малотоксичных контрастных веществ на основе гадолиния. Последние достижения в области МРТ привели к разработке методик неинвазивной оценки сердечно-сосудистой системы, в том числе гемодинамических параметров легочного кровотока. Эти преимущества делают МРТ привлекательным методом для диагностики, динамического наблюдения и оценки прогноза у пациентов с ЛАГ [5].

Количественная оценка камер сердца

Для количественного определения объемов камер и систолической функции требуются синхронизированные с электрокардиограммой киноизображения. МРТ дает возможность точно оценить размеры камер сердца и крупных сосудов, а также толщину стенок. Контраст между миокардом и полостью позволяет легко делать планиметрические измерения. Для получения изображения в кинорежиме используются градиентные последовательно-сти свободной прецессии, которые представляют собой видеозапись из 15–20 кадров, в которых можно увидеть полный сердечный цикл; каждый кадр фильма длится 30–40 мс цикла. Изображения по короткой оси, захватывающие весь объем желудочков, загружаются в специализированное программное обеспечение для расчета различных количественных параметров, таких как фракция выброса (ФВ), объемы желудочков, масса миокарда и др. [4].

Рядом авторов показано, что исходные объемы желудочков и показатели систолической функции, а также их оценка в динамике на фоне лечения имеют высокую прогностическую ценность у пациентов с ЛАГ [5, 6]. Коррекция этих показателей по площади поверхности тела (ППТ), полу и возрасту усиливает их прогностическую ценность. Так, в исследовании A.J. Swift и соавт., включавшем 80 пациентов с ИЛГ, конечный систолический объем (КСО) ПЖ, скорректированный по возрасту, полу и ППТ, достоверно прогнозировал смертность ($p=0,004$), независимо от функционального класса, среднего давления в правом предсердии, сердечного индекса (СИ) и насыщения кислородом венозной крови. Увеличение КСО ПЖ подразумевает расширение ПЖ в сочетании со сниженной систолической функцией, что может объяснить большую прогностическую значимость КСО ПЖ по сравнению с конечным диастолическим объемом (КДО) левого желудочка (ЛЖ). В данном исследовании также подчеркивается, что ударный объем (УО) ЛЖ имеет большую прогностическую ценность, чем УО ПЖ. Это связано с трудностью в определении точных границ и трабекул ПЖ [7].

При использовании МРТ в качестве инструмента стратификации риска возможно выявить значительный процент пациентов с высоким риском смертности в течение 1 года. Однако несмотря на то, что показатели систолической функции и объемы желудочков МРТ сердца имеют высокую прогностическую ценность, они пока не включены в шкалу стратификации риска ЛАГ Европейского общества кардиологов и европейского респираторного общества [8]. В недавнем исследовании R.A. Lewis и соавт., включавшем 438 больных ЛАГ, авторы показали, что можно использовать показатели систолической функции и объемы желудочков, полученные с помощью МРТ, для стратификации риска, а также установили пороговые

значения. Около 85% включенных пациентов имели ИЛГ, наследуемую ЛАГ или ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани. Портолегочная гипертензия и ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца, отмечались у 14% пациентов, 1% включал пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЛАГ, вызванной применением наркотиков, и ятрогенные. По данным исследователей, ФВ ПЖ $>54\%$ указывала на наличие низкого риска, ФВ ПЖ 54–37% – промежуточного риска и ФВ ПЖ $<37\%$ – высокого риска смерти в течение года. КСО ПЖ, индексированный по ППТ и выраженный в процентах, прогнозируемых по возрасту и полу (иКСО ПЖ%), и КДО ЛЖ использовались для стратификации только в группы низкого и высокого риска. КДО ЛЖ >58 мл/м² и иКСО ПЖ% $<227\%$ указывали на низкий, а КДО ЛЖ <58 мл/м² и иКСО ПЖ% $<227\%$ – на высокий риск смерти в течение года [8].

Данные МРТ хорошо воспроизводимы и используются в исследованиях как конечные точки, в том числе для оценки эффекта терапии. Так, в открытом многоцентровом исследовании REPAIR, в котором оценивалось влияние антагониста рецепторов эндотелина мацитентана на сердечно-легочную гемодинамику, ремоделирование и функцию ПЖ, первичными конечными точками были изменения УО ПЖ по данным МРТ и ЛСС по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) через 26 нед от начала исследования. Вторичные конечные точки включали изменения в объемах полостей и массе миокарда, рассчитанные с помощью МРТ, тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) и функциональный класс (ФК). УО ПЖ увеличился в среднем на 12 мл, а ЛСС снизилось при этом на 38% ($p<0,0001$). Достигнуты обе первичные конечные точки, а также наблюдались значительные улучшения в показателях МРТ, включенных во вторичные точки [9].

В исследовании RESPIRE оценивали воспроизводимость и чувствительность измерений МРТ у 40 пациентов с ЛАГ. МРТ проводилась при включении в исследование и через 6 мес наблюдения. За время исследования у 27 пациентов проводилась эскалация терапии. Коэффициент корреляции (ИСС) более 0,75 отражал хорошую воспроизводимость. У всех пациентов средние значения ИСС для КСО ПЖ, ФВ ПЖ и массы миокарда ПЖ составили соответственно 0,98, 0,83 и 0,87 при получении показателей в сечении по короткой оси ЛЖ и 0,99, 0,94 и 0,98 – при получении данных из четырехкамерного сечения. После начала или усиления терапии КСО ПЖ снизился ($p<0,05$), ФВ ПЖ увеличилась ($p<0,05$) [10].

Масса миокарда и межжелудочковое взаимодействие

Гипертрофия ПЖ у пациентов с ЛГ является следствием увеличения постнагрузки, тогда как масса ЛЖ существенно не отличается от нормы. Гипертрофия ПЖ

по данным МРТ диагностируется в случае, если толщина стенки ПЖ превышает 4 мм. Массу миокарда получают из объема миокарда, умноженного на удельную мышечную плотность ($1,05 \text{ г/см}^3$). Индекс массы миокарда (ИММ) рассчитывается как отношение массы ПЖ к массе ЛЖ и является предиктором ЛГ. В регистре ASPIRE, включавшем пациентов, которым проводились МРТ и КПОС в течение 48 ч, ИММ продемонстрировал наиболее сильную корреляцию среди всех количественных измерений МРТ с срДЛА ($r=0,78$; $p<0,0001$) и ЛСС ($r=0,74$; $p<0,0001$), а также, по данным анализа ROC-кривой (AUC 0,91), обладал самой высокой диагностической точностью для идентификации ЛГ [11].

В одном из ранних исследований, включавшем 40 пациентов с подозрением на ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, также установили тесную корреляцию ИММ, полученного с помощью МРТ, с срДЛА ($r=0,79$) и выявили прогностическую ценность этого показателя. Когда были проанализированы все данные, 1- и 2-годичная выживаемость составила 100% у пациентов с ИММ $<0,56$, по сравнению с 75 и 64% у пациентов с ИММ $\geq 0,56$ [12].

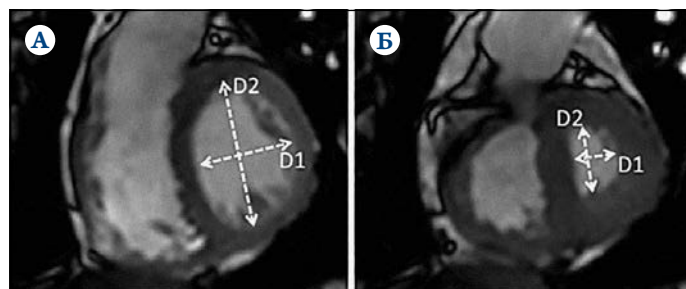
«Межжелудочковое взаимодействие» – это термин, который обозначает способность формы, размеров и податливости одного желудочка влиять на форму, размеры, соотношение давления и объема другого желудочка за счет того, что они связаны анатомически и электрофизиологически. Повышенное давление в полости ПЖ приводит к изгибу межжелудочковой перегородки (МЖП) в сторону полости ЛЖ, что вызывает ее уменьшение и D-образную деформацию, препятствует сердечному выбросу. В гипертрофированном миокарде ПЖ время сокращения увеличено по сравнению с таковым в ЛЖ, что также способствует этому процессу [13].

В модели на животных показано, что изгиб МЖП возникает в случае, если перепад давления между ПЖ и ЛЖ превышает 5 мм рт.ст.; кроме того, выявлена сильная связь между изгибом МЖП и градиентом давления ПЖ-ЛЖ по мере увеличения давления в ПЖ [14].

Уплощение и изгиб перегородки можно количественно выразить в виде кривизны, которая определяется как обратная величина радиуса изгиба. Отношение кривизны МЖП к кривизне свободной стенки ЛЖ (измеренное в конце систолы) в норме равно единице. Этот показатель, определяемый с помощью МРТ сердца, у пациентов с ЛГ или с подозрением на ЛГ коррелирует с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА), полученным при КПОС [15].

Существует более простой метод оценки кривизны МЖП – это индекс эксцентричности (ИЭ). Данный показатель измеряется в сечении по короткой оси ЛЖ и рассчитывается как отношение двух диаметров

Рисунок 1. Методика измерения индекса эксцентричности в систолу (А) и диастолу (Б)



полости ЛЖ. Первый диаметр измеряется параллельно МЖП, а второй – перпендикулярно первому (рис. 1, адаптировано по [15]).

В норме как в систолу, так и в диастолу, ИЭ равен 1. Увеличение данного показателя в систолу указывает на перегрузку ПЖ давлением, а в диастолу – на перегрузку объемом. А. Swift и соавт. выявили сильную корреляцию между средним ИЭ, рассчитываемым как $(\text{ИЭ}_{\text{сист}} + \text{ИЭ}_{\text{диаст}}) / 2$ и срДЛА ($r=0,95$; $p<0,0001$) [16]. Данные Y. Yamasaki и соавт. подтвердили взаимосвязь между срДЛА и систолическим ИЭ ($r=0,81$; $p<0,0001$), который к тому же оказывался значительно выше у пациентов с участками позднего контрастирования гадолинием ($1,45 \pm 0,05$), чем у пациентов без него ($1,15 \pm 0,07$; $p<0,001$). Кроме того, была обнаружена умеренная отрицательная корреляция между диастолическим ИЭ и ФВ ПЖ ($r=-0,62$; $p<0,0001$) [17].

Отсроченное контрастирование с гадолинием

Динамическое контрастное усиление – это внутривенное введение болюса контрастного вещества на основе гадолиния (около $0,1\text{--}0,2 \text{ ммоль/кг}$) с последующим применением T1-взвешенной импульсной последовательности. Гадолиний является цитотоксичным, но не в хелатной форме с диэтилтриаминпентауксусной кислотой. Он обладает сходными фармакокинетическими свойствами с йодированным рентгеноконтрастом, но с минимальными нефротоксичностью и риском развития анафилаксии. В дополнение к оценке первого прохождения контрастного вещества получают изображения через 10–15 мин после введения болюса. Гадолиний задерживается в зонах фиброза, некроза или отека миокарда, что приводит к укорочению времени T1 и увеличению интенсивности сигнала [18].

Контрастирование в участках соединения ПЖ с МЖП со стороны как передней, так и задней стенки – типичный паттерн у пациентов с ЛГ различной этиологии. Степень отсроченного контрастирования связана с объемом ПЖ, массой и положением МЖП, ее механическим напряжением и структурной перестройкой, которые вызваны повышенным давле-

нием в ПЖ и связано с неблагоприятными исходами ($p=0,026$). В результате многофакторного анализа степень отсроченного контрастирования ПЖ выступала в качестве независимого предиктора клинического ухудшения ($p=0,036$) наряду с хорошо установленными прогностическими параметрами, такими как толерантность к физической нагрузке ($p=0,010$) и срДЛА ($p=0,001$) [19].

В одном небольшом исследовании, включавшем пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ (группы 1 и 4 в клинической классификации), участки контрастирования миокарда наблюдались у 28 из 30 пациентов. Масса фиброза в среднем составила 9,9 (0–20,2) г. Показатель степени фиброза миокарда (в среднем 6,17%) выявлял пациентов, у которых риск смерти уже был подтвержден клиническими, функциональными (ФК IV и Т6МХ <300 м) или гемодинамическими параметрами – давление в правом предсердии (ДПП) ≥ 15 мм рт. ст. и СИ <2,0 л/мин/м². На основании анализа ROC-кривых было обнаружено, что фиброз миокарда >5,99% позволяет идентифицировать пациентов с правожелудочковой СН с чувствительностью 82% и специфичностью 92%, а пациентов с ДПП ≥ 15 мм рт. ст. и СИ <2,0 л/мин/м² – с чувствительностью 84% и специфичностью 81% [20].

Таким образом, позднее усиление гадолинием выявляет ремоделирование ПЖ и МЖП и связано с неблагоприятными исходами. В целях оценки возможности использования этого метода для распределения пациентов в группы риска необходимы дополнительные исследования.

Картирование миокарда

При визуализации с отсроченным усилением гадолинием выявляются очаговые поражения, но невозможно оценить диффузное поражение миокарда. Это послужило основой для развития новой МР-методики – картированию миокарда по временам релаксации T1 и T2. T1- и T2-картирование позволяют качественно оценить диффузные изменения в миокарде. С помощью T1-картирования при проведении контрастирования можно измерить фракцию внеклеточного объема (myocardial extracellular volume- ECV) и количественно оценить состояние интерстициальной ткани, и представить все это в виде карты. Эти последовательности можно получить за один цикл задержки дыхания, что актуально у тяжелых пациентов. Наиболее широкое применение находит T1-картирование. Увеличиваясь по мере роста содержания коллагена в миокарде, T1-картирование позволяет выявлять как очаговый, так и диффузный фиброз миокарда как на глобальном, так и на региональном уровнях. Локализация зон увеличенного T1 коррелирует с гистологическим фиброзом [21].

У пациентов с ЛГ время T1 релаксации во всех сегментах ЛЖ значительно больше, чем в отсутствие ЛГ. Время релаксации в области МЖП ($r=0,81$ при 95% доверительном интервале – ДИ 0,64–0,90), свободной стенки ЛЖ ($r=0,59$ при 95% ДИ 0,32–0,77) и глобальное ($r=0,75$ при 95% ДИ 0,54–0,86) коррелирует с временем релаксации области соединения ПЖ с МЖП (там, где обычно накапливается контрастное вещество), а также с ИЭ ($r=0,72$; $p<0,0001$) [22].

В исследовании, включавшем 490 пациентов с разными группами ЛГ, в том числе 2-й и 3-й групп, несмотря на клиническую гетерогенность, не было обнаружено существенных различий по времени T1-релаксации между подтипами этой популяции. Области соединения ПЖ с МЖП были участками миокарда с самым большим временем T1-релаксации, и они значительно коррелировали с показателями дисфункции и ремоделирования ПЖ: КСО ПЖ ($r=0,290$; $p<0,001$), ФВ ПЖ ($r=-0,238$; $p<0,001$) и ИММ ($r=0,180$; $p=0,001$). Установлено также, что региональное увеличение времени T1-релаксации в области соединения ПЖ с МЖП значительно связано с кривизной МЖП при ЛАГ [23].

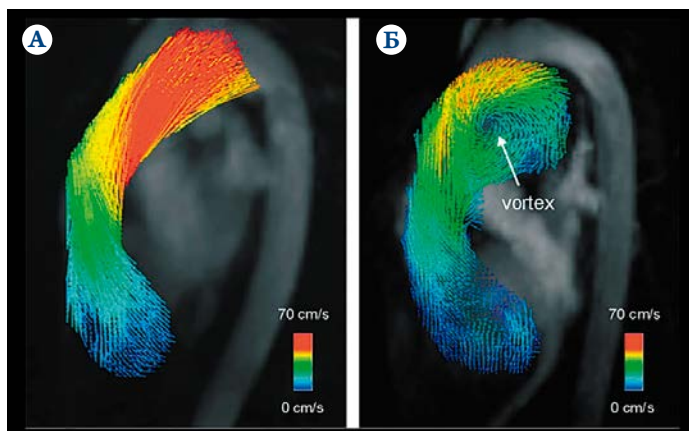
Увеличенное время T1-релаксации по всему миокарду ЛЖ у пациентов с ЛГ может быть связано с интерстициальным фиброзом. В свою очередь такой фиброз может служить объяснением повышения жесткости стенки ЛЖ и снижения продольной сократимости у пациентов с хронически повышенным ДЛА, однако пока нет данных, указывающих на прогностическое значение этого показателя у больных с разными формами ЛГ.

Отслеживание деформации миокарда (Feature Tracking)

В последние годы растет количество фактических данных, свидетельствующих о том, что изучение сердечной функции с помощью анализа деформации сердечной мышцы может выявлять патологические изменения на субклиническом уровне, улучшать стратификацию риска у пациентов и потенциально контролировать эффект лечения. Feature Tracking (FT) (буквально – функция слежения) – это новый программный инструмент отслеживания деформаций миокарда на МР-изображениях. Обрисовка миокарда с применением инструмента FT происходит на томограммах, полученных в стандартном кинорежиме (импульсная последовательность SSFP – steady-state free precession), которая входит в программное обеспечение любого МР-томографа с кардиопакетом.

В работе М.Е. М. de Siqueira и соавт., которая включала пациентов с различными формами ЛГ, в том числе 70 (75%) пациентов с ЛАГ, из них 25 – с заболеваниями соединительной ткани, 23 – с ИЛГ, 11 – с портолегочной гипертензией, 10 – с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, и 1 –

Рисунок 2. 4D-фазово-контрастная МРТ



Цветовые векторные изображения кровотока у здорового донора (А) и пациента с ЛГ (Б). В стволе ЛА у здорового донора движение крови равномерно направлено вперед, тогда как у пациента с ЛГ (справа) отмечается вихревой кровоток (белая стрелка) и снижение скорости кровотока в стволе ЛА. МРТ – магнитно-резонансная томография, ЛГ – легочная гипертензия, ЛА – легочная артерия.

с ЛАГ, ассоциированной с приемом аноректиков. В данном исследовании показатели деформации ПЖ, особенно циркулярной деформации, коррелировали с тяжестью заболевания, а снижение продольной ($p=0,026$) и циркулярной ($p=0,01$) деформации оказалось связано с комбинированной конечной точкой (смерть, трансплантация легких, снижение ФК) [24].

Увеличение ПЖ в объеме, а также уменьшение его ФВ ухудшают механику ЛЖ, поэтому деформация ЛЖ также коррелирует с дисфункцией ПЖ. Показатели деформации ЛЖ изучались в исследовании, включавшем 43 пациентов с прекапиллярной ЛАГ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выживаемости (выжившие/умершие). В обеих группах глобальная продольная деформация ЛЖ достоверно коррелировала с ФВ ПЖ ($r=0,444$; $p<0,003$). Глобальная продольная деформация ЛЖ была значительно снижена в группе умерших: в среднем $-12,4\%$ (от $-19,0$ до $-7,8\%$) против $-18,4\%$ (от $-22,5$ до $-15,5\%$) в группе выживших ($p=0,009$). Анализ ROC-кривых показал, что глобальная продольная деформация ЛЖ $> -14,2\%$ ($p<0,001$) является надежным предиктором смерти у пациентов с ЛГ. Выраженное снижение этого показателя (более $-14,2\%$) с чувствительностью 77,8% и специфичностью 93,5% свидетельствовало о повышении риска смерти в 11 раз [25].

Исследование легочного кровотока с помощью фазово-контрастной МРТ

Фазово-контрастная МРТ – методика, с помощью которой осуществляют количественную оценку кровотока. В результате получают две серии изображений – анатомическую и фазовую. Фазовые изображения используют-

ся для количественного обсчета. Критериями правильности полученного изображения являются круглое сечение сосуда и однородный черный или белый (в зависимости от направления тока крови) сигнал от кровотока в просвете сосуда. Для изучения ЛГ используется как двумерная (2D) фазово-контрастная МРТ, количественно оценивающая кровоток через плоскостное сечение сосуда, так и четырехмерная (4D), которая оценивает кровоток в трехмерном разрешении во времени [18].

Снижение скорости кровотока в стволе легочной артерии (ЛА) подробно описано у пациентов с ЛГ. В то время как пиковые скорости лишь умеренно коррелируют с срДЛА или ЛСС, средняя скорость, по данным МРТ, взаимосвязана с срДЛА ($r=-0,73$) и ЛСС ($r=-0,86$) у пациентов с ЛАГ, а ее уменьшение обычно сопровождается дилатацией сосуда. Значение средней скорости в стволе ЛА менее $11,7 \text{ см/с}^{-1}$ выявляло наличие срДЛА $\geq 25 \text{ мм рт. ст.}$ с чувствительностью 93% и специфичностью 82% или ЛСС > 3 единиц Вуда с чувствительностью 91% и специфичностью 93% [25].

Исследования у пациентов с ЛГ с помощью ЭхоКГ и компьютерной томографии выявляли гетерогенный профиль потока в ЛА с систолическим ретроградным течением, который не наблюдался у здоровых людей. Благодаря 4D-фазово-контрастной МРТ были установлены точная локализация и характер этого потока [26]. В исследовании группы авторов продемонстрировано наличие вихревого кровотока вдоль ствола ЛГ, который не визуализировался у пациентов с нормальным ДЛА (рис. 2, адаптировано по [26]).

Типичным направлением вращения вихря является антеградный поток на вентральной стороне ствола ЛА и ретроградный на его дорсальной стороне. Длительность вихревого кровотока (T_{vortex}) по отношению к сердечному циклу, выраженная в процентах, оказалась тесно связанной с уровнем срДЛА. Значение $T_{\text{vortex}} 14,3\%$ и более, означало наличие у исследуемого срДЛА более 25 мм.рт.ст. и выявляло ЛГ с чувствительностью 97% и специфичностью 96% [27].

F. Helderман и соавт. изучали время начала ретроградного потока относительно сердечного цикла ($r\text{ROT}$). Была обнаружена прямая корреляция между $r\text{ROT}$ и срДЛА ($r=0,62$), а пороговое значение $r\text{ROT}=25\%$ разделяло пациентов с ЛАГ и субъектов без ЛГ с чувствительностью и специфичностью 100% [28].

Известно, что ЛГ служит частой причиной трикуспидальной регургитации, которая является независимым фактором риска смерти как в целом, так и у пациентов с ЛГ. Как описано выше, фазово-контрастная МРТ позволяет количественно определять объемы крови через произвольное томографическое сечение и, следовательно, через внутрисердечные клапаны. В то же время непрерывное движение кольца

трикуспидального клапана усложняет оценку. При сравнении с ЭхоКГ было показано, что временная задержка между трикуспидальными и митральными раннедиастолическими Е-волнами была достоверно связана со срдЛА и ЛСС [26].

Оценка СДЛА по модифицированному уравнению Бернулли:

$$(СДЛА=4 \times V_{peak}^2 + ДПП)$$

также возможна с помощью 2D-фазово-контрастной МРТ. М. Nogami и соавт. сравнили СДЛА, полученное с помощью МРТ, с данными КПОС и продемонстрировали небольшой уровень недооценки показателя СДЛА (–3,2 мм рт. ст.) и высокую корреляцию ($r=0,94$) между разными методами [29].

ЛСС имеет большое значение для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ЛГ. На поздних стадиях у пациента с хронической ЛГ по мере прогрессирования недостаточности ПЖ, ДЛА может уменьшаться, в то время как ЛСС продолжает увеличиваться. С помощью МРТ можно точно оценивать анатомию и функцию ПЖ и ЛА, что дает возможность для количественного определения ЛСС.

А. García-Alvarez и соавт. [30] сравнили ЛСС, полученное с помощью МРТ, и ЛСС, полученное с помощью КПОС, у пациентов с различными формами ЛГ. Для расчета ЛСС была выбрана формула:

$$ЛСС = 19,38 - [4,62 \times \ln \text{РА средняя скорость (в см/с)}] - [0,08 \times RVEF \text{ (в \%)}].$$

В результате в группе исследования ($n=80$) оценка ЛСС с использованием МРТ надежно коррелировала с рассчитанным при катетеризации правых отделов сердца ($r=0,83$; $p<0,001$). В группе контроля корреляция между значениями, рассчитанными с помощью этих двух методов, оставалась высокой ($r=0,84$; $p<0,001$). Анализ в подгруппах продемонстрировал одинаковую точность для неинвазивной оценки независимо от пола, возраста или этиологии ЛГ. Однако точность была снижена у пациентов с сильно увеличенным ЛСС ($r=0,41$ против $r=0,79$; $p<0,01$). Скорость кровотока в ЛА продемонстрировала наиболее сильную корреляцию с ЛСС и самую высокую прогностическую ценность (почти 2 раза больше, чем ФВ ПЖ). С точки зрения патофизиологии, скорость кровотока в ЛА имеет преимущество в том, что является динамическим параметром, и это позволяет отслеживать изменения ЛС. Скорость снижается из-за дилатации ЛА, а также из-за наличия ретроградного потока в ЛА; кроме того, по мере увеличения ЛСС транзит крови через легочное русло затрудняется, что также приводит к замедлению кровотока.

Исследование жесткости легочного сосудистого русла

В норме в легочном сосудистом русле наблюдаются низкое давление и сосудистое сопротивление, а сосудистая стенка очень эластична. Эластические свойства ЛА

играют важную роль в передаче пульсовой волны от ПЖ до уровня легочных капилляров с минимальными затратами энергии. Сохранение связи ПЖ–ЛА имеет основополагающее значение для поддержания гемодинамики по всему легочному сосудистому дереву [31].

Повышение жесткости легочных артерий является ключевым компонентом в патогенезе ЛАГ. На гистологическом уровне изменение сосудистого русла при ЛАГ характеризуется активацией и пролиферацией клеток всех типов в трех слоях сосудистой стенки, продукцией ими экстрацеллюлярного матрикса, что ведет к концентрической гиперплазии интимы. Этот процесс реконструкции легочной сосудистой сети приводит к прогрессирующему снижению эластичности артерий и увеличению ригидности сосудистой стенки как в проксимальном, так и в дистальном отделах ЛА. Неясно, является ли повышение жесткости центральных отделов легочного сосудистого русла следствием ремоделирования микроциркуляторного русла или представляет собой самостоятельный признак заболевания [32].

Раннее выявление ЛГ имеет большое значение, поскольку чем раньше начато лечение, тем выше выживаемость и функциональные возможности пациентов. К сожалению, ранняя диагностика остается сложной задачей. Измерение индексов жесткости ЛА может обеспечить более точный прогноз риска развития тяжелой ЛАГ и смертности, а также выявление заболевания в начальной стадии.

МРТ в дополнение к расширенной оценке ПЖ позволяет надежно оценивать ремоделирование и повышенную жесткость ЛА. Параметры жесткости могут быть получены путем измерения ударного объема ПЖ, пульсового давления, изменения площади ЛА. Используются несколько легко рассчитываемых параметров жесткости, представленных в табл 1.

Информативность МРТ в измерении индексов жесткости ЛА исследована в работе J. C. Ray и соавт. [33]. Следует отметить, что в этом исследовании практически отсутствовали отличия между пациентами с легкой степенью ЛАГ и группой контроля в различных показателях

Таблица 1. Параметры оценки ремоделирования и жесткости легочной артерии (ЛА) с помощью МРТ

Параметр	Единицы измерения	Формула
Сопrotивляемость	%	$(\max A - \min A) / \min A$
Податливость	см ² /мм рт. ст.	$(\max A - \min A) / PP$
Емкостное сопротивление	мл/мм рт. ст.	SV / PP
Растяжимость	%/мм рт. ст.	$[(\max A - \min A) / PP \times \min A] \times 100$

МРТ – магнитно-резонансная томография; $\max A$ – максимальная площадь сечения ЛА; $\min A$ – минимальная площадь сечения легочной артерии; PP – пульсовое давление; SV – ударный объем.

структуры и функции ПЖ. В частности, не наблюдалось достоверных различий по величине КДО ПЖ, ФВ ПЖ и массе ПЖ, в то время как пациенты с легкой и средне-тяжелой стадией заболевания имели значительные различия. Все показатели жесткости значительно коррелировали с срдЛА ($p < 0,001$), а самая высокая корреляция была выявлена для показателя растяжимости ($r = -0,83$). Однако взаимосвязь этих параметров была криволинейной, в результате чего за пределами определенного срдЛА не было значительного изменения параметров жесткости. ЛСС достоверно коррелировало с сопротивляемостью ($r = -0,57$), растяжимостью ($r = -0,76$), податливостью ($r = -0,76$) и емкостным сопротивлением ($r = -0,78$). Авторы отметили, что показатели растяжимости были самыми высокими для здоровых пациентов – 53% (34–91%), за которыми следовал резкий спад у пациентов с легкой формой ЛАГ – 22% (7–43%) и среднетяжелой формой – 17% (2–27%; $p < 0,001$). Растяжимость $\leq 40\%$ с чувствительностью 95,0% и специфичностью 94,4% отличала пациентов с легкой степенью ЛАГ от здоровых людей (AUC 0,99; $p < 0,001$). Для первичного анализа пациенты, у которых по данным ЭхоКГ было выявлено повышение ДЛА, что не подтвердилось при КПОС, были исключены. Однако, когда данная группа была включена в финальный анализ, было показано, что растяжимость ЛА $< 40\%$ указывала с высокой точностью на наличие ЛАГ.

Заключение

Очевидно, что наличие новых эффективных методов терапии легочной артериальной гипертензии повы-

сило необходимость в надежных, предпочтительно неинвазивных, методах диагностики. Среди преимуществ метода магнитно-резонансной томографии следует отметить хорошую воспроизводимость, независимость качества визуализации от характеристик пациента, отсутствие ионизирующего излучения, что позволяет повторять исследование. Визуализация с помощью магнитно-резонансной томографии дает уникальную комбинацию морфофункциональной оценки правого желудочка и легочного кровообращения. Магнитно-резонансная томография считается «золотым стандартом» оценки структуры и функции правого желудочка, а постоянные улучшения в технологии получения изображений, пространственном и временном разрешении привели к тому, что в настоящее время магнитно-резонансная томография у пациентов с легочной артериальной гипертензией может быть использована для оценки фиброза миокарда, как очагового, так и диффузного, нарушений его деформации, а также для изучения легочного кровообращения и ремоделирования сердечно-сосудистого русла. Данные, полученные с помощью различных техник магнитно-резонансной томографии, позволяют выявить легочную гипертензию на ранних стадиях и в сочетании с современными подходами могут облегчить стратификацию риска и мониторинг лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;1(30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Азизов В. А., Барбараш О. Л., Веселова Т. Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1(30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
- Chazova I.E., Yarovoy S.Yu., Danilov N.M. Evolution of pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):4–9. [Russian: Чазова И. Е., Яровой С. Ю., Данилов Н. М. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):4–9]. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000475
- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018
- Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2011;20(122):243–53. DOI: 10.1183/09059180.00006511
- Baggen VJM, Leiner T, Post MC, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Boersma E et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2016;26(11):3771–80. DOI: 10.1007/s00330-016-4217-6
- Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth KG, Vizza CD, Poscia R et al. Changes in Right Ventricular Function Measured by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients Receiving Pulmonary Arterial Hypertension-Targeted Therapy: The EURO-MR Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):107–14. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000629
- Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C et al. Magnetic Resonance Imaging in the Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(2):228–39. DOI: 10.1164/rccm.201611-2365OC
- Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA et al. Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(4):458–68. DOI: 10.1164/rccm.201909-1771OC
- Noordegraaf AV, Channick R, Cottrell E, Kiely D, Martin N, Moiseeva O et al. Results from the REPAIR Study Final Analysis: Effects of Macitentan on Right Ventricular (RV) Remodelling in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(4):S16–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.01.1140
- Swift A, Cogliano M, Oram C, Kendall L, Capener D, Garg P et al. Repeatability and Sensitivity to change of right ventricular analysis methods using cardiac magnetic resonance imaging in PAH: results from the RESPIRE Study. *European Respiratory Journal*. 2019;54(Suppl 63):PA3164 [DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3164] Av.

- at: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2019.PA3164>.
11. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):40. DOI: 10.1186/1532-429X-14-40
12. Hagger D, Condliffe R, Woodhouse N, Elliot CA, Armstrong IJ, Davies C et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology*. 2009;48(9):1137–42. DOI: 10.1093/rheumatology/kep187
13. Belevskaya A.A., Dadacheva Z.Kh., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. The role of echocardiography in diagnosis of pulmonary hypertension and assessment of heart remodeling. *Medical business*. 2015;1:111–21. [Russian: Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело*. 2015;1:111–21]
14. Beyar R, Dong SJ, Smith ER, Belenkie I, Tyberg JV. Ventricular interaction and septal deformation: a model compared with experimental data. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1993;265(6):H2044–56. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.265.6.H2044
15. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez JF, Sulica R, Goyenechea M et al. Pulmonary Hypertension: Accuracy of Detection with Left Ventricular Septal-to-Free Wall Curvature Ratio Measured at Cardiac MR. *Radiology*. 2007;243(1):63–9. DOI: 10.1148/radiol.2431060067
16. Swift A, Rajaram S, Condliffe R, Marshall H, Capener D, Hurdman J et al. Mean eccentricity index strongly reflects mPAP in patients with IPAH using CINE cardiac MRI. *European Respiratory Journal*. 2011;38(Suppl 55):1442. [Av. at: https://erj.ersjournals.com/content/38/Suppl_55/1442]
17. Yamasaki Y, Nagao M, Kamitani T, Yamanouchi T, Kawanami S, Yamamura K et al. Clinical impact of left ventricular eccentricity index using cardiac MRI in assessment of right ventricular hemodynamics and myocardial fibrosis in congenital heart disease. *European Radiology*. 2016;26(10):3617–25. DOI: 10.1007/s00330-015-4199-9
18. Ternovoy S.K. Heart tomography. -M.: GEOTAR-Media;2018. –296 p. [Russian: Терновой С.К. Томография сердца. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 296с]. ISBN 978-5-9704-4608-9
19. Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, Mor-Avi V, Rich S, Archer SL et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):11. DOI: 10.1186/1532-429X-14-11
20. Bessa LGP, Junqueira FP, Bandeira ML da S, Garcia MI, Xavier SS, Lavall G et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Use of Delayed Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance in Risk Assessment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(4):336–45. DOI: 10.5935/abc.20130168
21. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):75. DOI: 10.1186/s12968-017-0389-8
22. Reiter U, Reiter G, Kovacs G, Adelsmayr G, Greiser A, Olschewski H et al. Native myocardial T1 mapping in pulmonary hypertension: correlations with cardiac function and hemodynamics. *European Radiology*. 2017;27(1):157–66. DOI: 10.1007/s00330-016-4360-0
23. Saunders LC, Johns CS, Stewart NJ, Oram CJE, Capener DA, Puntmann VO et al. Diagnostic and prognostic significance of cardiovascular magnetic resonance native myocardial T1 mapping in patients with pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):78. DOI: 10.1186/s12968-018-0501-8
24. de Siqueira MEM, Pozo E, Fernandes VR, Sengupta PP, Modesto K, Gupta SS et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):39. DOI: 10.1186/s12968-016-0258-x
25. Padervinskienė L, Krivickienė A, Hoppenot D, Miliauskas S, Basevičius A, Nedzelskienė I et al. Prognostic Value of Left Ventricular Function and Mechanics in Pulmonary Hypertension: A Pilot Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Study. *Medicina*. 2019;55(3):73. DOI: 10.3390/medicina55030073
26. Reiter U, Reiter G, Fuchsjaeger M. MR phase-contrast imaging in pulmonary hypertension. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1063):20150995. DOI: 10.1259/bjr.20150995
27. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, Olschewski H, Fuchsjaeger M. Blood Flow Vortices along the Main Pulmonary Artery Measured with MR Imaging for Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Radiology*. 2015;275(1):71–9. DOI: 10.1148/radiol.14140849
28. Helderman F, Mauritz G-J, Andringa KE, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33(6):1362–8. DOI: 10.1002/jmri.22581
29. Nogami M, Ohno Y, Koyama H, Kono A, Takenaka D, Kataoka T et al. Utility of phase contrast MR imaging for assessment of pulmonary flow and pressure estimation in patients with pulmonary hypertension: Comparison with right heart catheterization and echocardiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009;30(5):973–80. DOI: 10.1002/jmri.21935
30. Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Mirelis JG, Sawit S, Nair A, Kallman J et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2438–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr173
31. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V et al. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):286–95. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.08.007
32. Tan W, Madhavan K, Hunter KS, Park D, Stenmark KR. Vascular Stiffening in Pulmonary Hypertension: Cause or Consequence? *Pulmonary Circulation*. 2014;4(4):560–80. DOI: 10.1086/677370
33. Ray JC, Burger C, Mergo P, Safford R, Blackshear J, Austin C et al. Pulmonary arterial stiffness assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging is a predictor of mild pulmonary arterial hypertension. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(10):1881–92. DOI: 10.1007/s10554-018-1397-y

Балыкова Л. А.¹, Макаров Л. М.², Ивянский С. А.¹, Варлашина К. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия

² ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России»,
Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, Москва, Россия

РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ СТИМУЛЯТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

В настоящее время увеличивается число лиц, привлеченных к регулярным занятиям физической культурой и спортом. Зачастую данное явление сопровождается приемом спортивных пищевых биологически активных добавок – БАДов, а также стимуляторов физической работоспособности. Приводятся данные о частоте приема стимуляторов физической работоспособности среди профессиональных спортсменов, а также данные об использовании наиболее популярных спортивных пищевых добавок у лиц молодого возраста. Особое внимание уделяется влиянию подобных средств на сердечно-сосудистую систему спортсменов. Описываются негативные кардиальные эффекты допинговых средств, а также приводятся описания клинических случаев смерти спортсменов в результате употребления подобных средств.

Ключевые слова	Спортсмены; стимуляторы физической работоспособности; патология сердца; внезапная сердечная смерть
Для цитирования	Balykova L.A., Makarov L.M., Ivyanskiy S.A., Varlashina K.A. Cardiovascular Risks Associated With the use of Performance-Enhancing Stimulants. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(6):105–112. [Russian: Балыкова Л.А., Макаров Л.М., Ивянский С.А., Варлашина К.А. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при употреблении стимуляторов физической работоспособности. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):105–112]
Автор для переписки	Балыкова Лариса Александровна. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Сегодня мы являемся свидетелями бурного развития спортивного движения в России среди лиц всех возрастных групп. В рамках Национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» взят курс на увеличение доли граждан, привлеченных к занятиям физической культурой, фитнесом и массовыми видами спорта до 55% к 2025 г. Однако само понятие «здоровый образ жизни», особенно среди молодых людей, помимо физических тренировок нередко ассоциируется с употреблением продуктов спортивного питания и биологических добавок, не всегда безопасных для здоровья атлетов. При этом беспрецедентные успехи российских атлетов, продемонстрировавшие всему миру статус России как спортивной державы, вызвали целую волну допинговых скандалов и последовавших за этим санкций в отношении наших спортсменов. Это еще раз подтверждает, что грамотное фармакологическое сопровождение тренировочного и соревновательного процесса является одной из главных составляющих не только профессионального, но и массового спорта. Все это диктует необходимость информирования врачей разных специальностей о влиянии препаратов, употребляемых спортсменами (в том числе стимуляторов работоспособности), на состояние здоровья.

Проблема использования различных средств для улучшения спортивных результатов не нова. Первое упоминание о применении древнегреческими олимпийцами

грибов, фиников, стрихнина относится к 776 г. до н.э. [1]. Понятие «допинг» впервые вошло в употребление в середине XVIII века для характеристики средств, повышающих результативность выступлений скаковых лошадей. Позднее им стали обозначать средства для стимуляции физической работоспособности атлетов, а точнее, для того «чтобы искусственно и нечестно повысить результат спортсмена во время выступления на соревнованиях» [2].

Долгое время факты употребления спортсменами различных стимулирующих (эргогенных) субстанций и их взаимосвязь с серьезными, нередко фатальными, осложнениями для здоровья, особенно сердечно-сосудистой системы, оставались без внимания [3–5]. И лишь когда в 1967 г. на велогонке Тур-де-Франс прямо на трассе на глазах у миллионов телезрителей внезапно скончался любимец публики Томми Симпсон, употреблявший амфетамин и другие стимуляторы, Международный Олимпийский комитет (МОК) всерьез задумался над проблемой осложнений допинга, и на следующий год на олимпиаде в Мехико был впервые введен допинг-контроль.

Современный официальный перечень запрещенных фармакологических веществ впервые был утвержден медицинской комиссией МОК в 1988 г. и ежегодно пересматривается [2]. В настоящее время список Всемирного антидопингового агентства включает следующие запрещенные средства [2]: субстанции, не допущенные

к применению; анаболические стероиды и другие гормональные анаболизующие средства; пептидные гормоны, факторы роста и подобные субстанции; бета₂-агонисты; гормональные антагонисты и модуляторы; диуретики и другие маскирующие агенты; усилители переноса кислорода; химические и физические манипуляции; генный допинг; стимуляторы (стимуляторы центральной нервной системы – ЦНС, симпатомиметики, аналептики); наркотики; каннабиноиды; глюкокортикостероиды; алкоголь; бета-адреноблокаторы.

При этом понятно, что некоторые запрещенные средства не оказывают прямого влияния на физическую и психическую работоспособность, но могут быть полезны для достижения результатов в отдельных видах спорта (например, бета-адреноблокаторы – в стрелковом спорте), а также помогать в контроле массы тела или маскировать прием других стимулирующих субстанций (диуретики). В то же время стимулирующую (эрогенную) цель в широком смысле слова реализуют все вещества, лекарственные средства и диетические субстанции, способствующие повышению мышечной силы, выносливости и/или ускорению восстановления после интенсивных физических нагрузок, даже питьевая вода. Это частично объясняет логику отнесения к разряду допинга метаболитических средств милдроната и триметазидина [6, 7].

Однако несмотря на подобные исключения, абсолютное большинство запрещенных эрогенных субстанций и некоторые разрешенные вещества в сочетании с интенсивными физическими нагрузками могут вызвать серьезные осложнения, в том числе кардиальные [6, 7].

При этом использование запрещенных средств не является прерогативой российских атлетов. Следует напомнить всемирно известный опрос призеров Олимпийских игр, проведенный А. Goldman в 1984 г. и получивший название «дилемма Голдмана». Элитным атлетам было предложено ответить на 2 вопроса.

«Вопрос I. Вам предлагается запрещенное вещество, повышающее эффективность выступлений, с двумя гарантиями:

- 1) Вас не поймут;
- 2) Вы победите.

Вы примете это вещество?

Вопрос II. Вам предлагается запрещенное вещество, повышающее эффективность выступлений, с двумя гарантиями:

- 1) Вас не поймут;
- 2) Вы выиграете каждое соревнование, в котором будете участвовать в течение следующих 5 лет, но затем умрете от побочных эффектов этого вещества.

Вы примете это вещество?»

Из 198 опрошенных американских атлетов положительно на оба вопроса ответили 103 (52%) [8].

Информирование спортсменов и врачей о вреде стимуляторов привело к отказу от открытого использования допинга. Недавно опубликованные J. Сонног и соавт. [9] результаты анкетирования 212 элитных североамериканских атлетов (119 мужчин, 93 женщин, средний возраст 20,9 года) показали, что только 2 спортсмена положительно ответили на вопросы классической дилеммы Голдмана. Однако если от употребления допинга не будет летальных последствий, то 25 (11,8%) опрошенных сообщили, что будут его принимать. Если же субстанция официально не запрещена и обеспечит достижение высоких спортивных результатов (даже при условии, что возможным последствием приема будет смерть!), ее согласились принимать 13 (6,1%) спортсменов.

Поэтому ни информация о подобных эффектах допинга, ни развитие контролирующих технологий не снижают популярность стимуляторов работоспособности среди спортсменов [10]. На протяжении спортивной карьеры те или иные эрогенные средства используют 47–93% атлетов, а число и спектр принимаемых субстанций практически не зависят от возраста спортсмена [11]. В некоторых видах спорта возраст начала приема запрещенных субстанций (в частности, анаболических стероидов) приближается к 10–12 годам.

Однако основными потребителями запрещенных стимуляторов являются даже не профессиональные спортсмены, а подростки и молодые люди, ведущие «псевдоздоровый» образ жизни, наращивающие мышечную массу с помощью тренировок, белковых и энергетических коктейлей и других пищевых добавок, стремящиеся улучшить свою физическую форму и повысить внешнюю привлекательность. Именно они создают основной спрос на стимулирующие субстанции и побуждают фармацевтические компании к дальнейшим дорогостоящим исследованиям [12, 13].

Одними из наиболее популярных средств, стимулирующих физическую работоспособность, по праву являются анаболические андрогенные стероиды (ААС) [14]. Их эффективность в плане повышения мышечной силы и выносливости с лихвой «компенсируется» многочисленными побочными эффектами, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, включая внезапную сердечную смерть (ВСС) [15–19]. К сожалению, частота развития осложнений практически не поддается точной оценке, вследствие того, что атлеты тщательно скрывают факт использования допинга, и доступными для анализа остаются лишь описания отдельных, в основном фатальных, осложнений у молодых бодибилдеров и пауэрлифтеров, употреблявших стероиды, а также «откровения» спортсменов, закончивших карьеру [20, 21].

J.L. Luke и соавт. [22] представили историю ВГС во время силовых занятий 21-летнего спортсмена, в течение

ние нескольких месяцев употреблявшего ААС (нандролон). R. D. Dickerman и соавт. [23] также проанализировали случай ВСС 20-летнего бодибилдера, принимавшего стероиды. В другой публикации R. D. Dickerman и соавт. [24] описан случай внезапной смерти 26-летнего культуриста, умершего в результате легочной тромбоэмболии. Авторы полагают, что в основе кардиотоксического действия ААС лежат их влияние на свертывающую систему крови и стимуляция процессов тромбообразования. Кроме того, в ряде наблюдений установлена взаимосвязь приема ААС и развития тяжелых психозов и суицидов [25].

Некоторые исследователи, напротив, настаивают на отсутствии у ААС значимого кардиотоксического эффекта, демонстрируя отсутствие влияния на уровень артериального давления (АД), массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) и показатель его раннего диастолического расслабления. При этом комбинация ААС и соматотропного гормона продемонстрировала более выраженное нарастание массы миокарда и ухудшение диастолической функции [26].

Без сомнения, кардио- и нейротоксические побочные эффекты стероидов дозозависимы и, как правило, проявляются на фоне комбинированного приема 2 ААС и более, повторными курсами, в дозах, в десятки раз превышающих физиологическую норму (1000–3000 мг/нед в пересчете на тестостерон) [26, 27]. Кроме того, влияние ААС на состояние органов и систем во многом зависит от уровня эндогенного тестостерона и состояния липидного обмена [28].

Одной из причин летальных исходов у лиц, принимающих ААС, специалисты считают формирование выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) в сочетании с фиброзом и разрушением кардиомиоцитов, с нарушением диастолической, а затем и систолической функции и электрофизиологии миокарда [20, 21, 27, 29–31]. Согласно наблюдениям M. C. Kennedy и C. Lawrence [32], именно выраженная ГМЛЖ стала непосредственной причиной внезапной остановки сердца у двух молодых футболистов, употреблявших ААС, поскольку другие патологоанатомические находки были исключены.

Роль стероид-индуцированной ГМЛЖ, а не спортивного ремоделирования, как причины ВСС, доказывают результаты сравнительной аутопсии 87 спортсменов, использовавших ААС, и 187 спортсменов, не употреблявших ААС. После исключения таких факторов, как масса тела, травма, возраст и др., у лиц, употреблявших стероиды, установлена более выраженная, патологическая гипертрофия миокарда с фиброзом и апоптозом кардиомиоцитов [33], в формирование которой определен вклад вносит стероид-индуцированная активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [34]. Причем сформировавшаяся

в подростковом и юношеском возрасте патологическая гипертрофия в дальнейшем повышает восприимчивость миокарда к ишемическому повреждению [35]. С развитием подобной (но менее выраженной) патологической ГМЛЖ и угрожаемых жизни аритмий связывают кардиотоксические эффекты гормона роста [25], также весьма популярного запрещенного стимулятора работоспособности.

Кардиотоксические эффекты ААС реализуются на уровне как самого сердца, так и сосудов (мозговых, коронарных, легочных, периферических) посредством вазоспастических, тромбогенных и атерогенных реакций, и характеризуются развитием лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, острой и хронической сердечной недостаточности (СН), тромбоэмболических осложнений и аритмий, включая ВСС [36, 37].

В качестве примера можно привести наблюдение E. Martinez-Quintana и соавт. [37] молодого человека, занимавшегося непрофессиональным спортом, поступившего в стационар с клинической картиной гипертонического криза. В анамнезе выявлено употребление кокаина, амфетамина и стероидов. При эхокардиографии выявлены дисфункция и дилатация ЛЖ, гипертрофия межжелудочковой перегородки. Рекомендованы изменение образа жизни, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов и антагонистов альдостерона. Однако через 4 мес пациент самостоятельно отменил терапию и возобновил употребление стероидов, на фоне чего развился эпизод критической ишемии нижних конечностей, потребовавшей оперативного лечения. Выписан с улучшением, однако рекомендации не соблюдал. Умер внезапно через 2 года, на аутопсии – тромбоэмболия легочной артерии.

Другой клинический пример, описанный A. B. Мелеховым и соавт., демонстрирует пациента, ведущего «псевдоздоровый» образ жизни, посещавшего спортивный зал 3 раза в неделю, более 5 лет принимавшего ААС (тренболон, болденон), соматотропин и мелатонин [38]. Пациент обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке. При обследовании выявлена эксцентрическая ГМЛЖ с расширением левых и правых камер сердца (межжелудочковая перегородка – 1,87 см, задняя стенка ЛЖ – 1,59 см, конечный диастолический размер ЛЖ – 7,08 см, размер левого предсердия – 6,4 см), умеренная легочная гипертензия (среднее АД в легочной артерии 41 мм рт. ст.), выраженная диффузная гипокинезия и снижение сократимости миокарда ЛЖ (фракция выброса 21%). Был выписан из стационара по собственному настоянию, однако спустя 2 сут вновь был доставлен в больницу в связи с резким ухудшением состояния, где скончался еще через 2 сут.

Проаритмогенные эффекты ААС реализуются благодаря развитию очаговой ишемии миокарда (на фоне симпатико-зависимого повышения потребности миокарда в кислороде и ограничения коронарного кровотока), электролитных нарушений, автономной дисфункции и гипертрофии ЛЖ, изменяющей функционирование ионных каналов кардиомиоцитов. Последнее проявляется снижением порога деполяризации, повышением автоматизма желудочков, изменением длительности потенциала действия (удлинением или укорочением реполяризации) [39–44].

Довольно эффективными «заменителями» синтетических ААС могут быть прогормоны – андростендион и дигидроэпиандростендион (которые в организме превращаются в тестостерон и эстрон), а также растительные анаболики, например экдистерон [45]. В связи с этим среди профессиональных атлетов и любителей спорта набирает популярность шпинат как один из наиболее богатых источников растительных ААС. Однако для того, чтобы поддержать эффективную терапевтическую дозу экдистерона, необходимо употреблять 4–6 кг шпината ежедневно.

Другим, не менее популярным стимулирующим средством, является рекомбинантный эритропоэтин (ЭПО). В невысоких дозах ЭПО не только стимулирует эритропоэз (в том числе в ответ на гипоксию), но и дает нейропротекторный, кардиопротекторный, противоишемический и иммуностимулирующие эффекты [46, 47]. Однако в высоких дозах вызывает ряд побочных реакций, которые в совокупности с интенсивными физическими нагрузками за счет повышения чувствительности к катехоламинам, активации РААС, увеличения концентрации эндотелина-1 и серотонина, роста содержания внутриклеточного кальция, спазма гладкой мускулатуры и ремоделирования сосудистой стенки, могут приводить к фатальным последствиям [48–50]. При этом отсутствие рецепторов к ЭПО на поверхности кардиомиоцитов ведет к уменьшению плотности капилляров, прогрессированию ГМЛЖ, индуцированной АГ и физическими нагрузками, развитию сократительной дисфункции и застойной сердечной недостаточности (СН). Опосредованные ЭПО реологические и водно-электролитные нарушения в условиях интенсивных спортивных нагрузок повышают риск тромбозов и наряду с патологической ГМЛЖ могут стать причиной ВСС [51, 52].

В последние годы популярность у спортсменов набирают недопинговые стимуляторы. При этом юниоры обосновывают их прием стремлением к достижению высоких результатов, а более взрослые спортсмены – заботой о сохранении здоровья [53]. Однако в современных реалиях ни сами спортсмены, ни их тренеры и врачи не могут быть абсолютно уверены в том, какую именно субстанцию они принимают, поскольку в 25–30% случаев

имеется несоответствие между декларируемым и реальным составом спортивных БАДов, а в качестве «дополнения» нередко фигурируют запрещенные или неидентифицируемые вещества [54].

Кроме того, по данным С. Blank и соавт. [55], прием энергетиков и спортивных добавок в начале спортивной карьеры положительно коррелирует с приемом допинга, и в ряде случаев наркотиков, взрослыми спортсменами. Как бы то ни было, абсолютное большинство внезапно умерших атлетов самостоятельно принимали те или иные стимулирующие субстанции. И это серьезный аргумент в пользу того, что в условиях, измененных интенсивными тренировками и спортивным стрессом, морфофункциональных характеристик миокарда (гипертрофия ЛЖ с нарушением вегетативной регуляции ритма сердца), прием стимулирующих субстанций может оказать проаритмогенное действие и спровоцировать ВСС [56].

Еще одним распространенным запрещенным в спорте стимулирующим средством является эфедрин. Он повышает работоспособность за счет активации ЦНС, сосудодвигательного, дыхательного центров и прямого симпатомиметического действия на сердце и сосуды. По структуре и действию на организм эфедрин имеет много общего с амфетамином и метамфетамином. Основной причиной запрета этого препарата и отнесения его к наркотическим послужило развитие зависимости от эфедрина. При длительном приеме высоких доз эфедрин может вызывать серьезные повреждения миокарда, вплоть до некроза, и провоцировать развитие угрожаемых жизни аритмий [57]. Использование эфедрина и других алкалоидов эфедры с эргогенной целью в настоящее время не столь актуально, но они продолжают пользоваться популярностью как сжигатели жира (в том числе в сочетании с кофеином, потенцирующим кардиотоксические эффекты эфедрина), и зачастую обнаруживаются во множестве спортивных диетических добавок, не являясь заявленными в официальной прописи.

Довольно популярное вещество – амфетамин, известный как «легкий» наркотик, способствует развитию инфаркта миокарда, АГ, инсульта, аритмий и ВСС [58]. Другое вещество из этого же ряда – кокаин, являясь мощным симпатомиметиком, способствует развитию кардиомиопатии с отеком легких и шоком, оказывает на сердце эффект, подобный местным анестетикам, вызывая замедление интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) и аритмию [59, 60].

Другими, не менее популярными, запрещенными стимуляторами являются бета₂-агонисты (сальмотерол, кленбутерол и др.). Данные средства имеют схожие с эфедрином показания к применению и побочные эффекты. Установлено, что при длительном применении кленбутерол может вызывать ишемически-подобные нарушения

в миокарде, СН и ВСС, вследствие симпатико-зависимых аритмий [61]. Однако следует помнить, что эти препараты достаточно широко применяются у спортсменов с бронхиальной астмой физического усилия (при наличии «терапевтического исключения»), хотя этичность их использования вызывает в настоящее время жаркие споры среди общественности и специалистов [62].

Наиболее часто используемыми недопинговыми стимуляторами являются составляющие «энергетических» напитков – кофеин, глюкоза, таурин и другие субстанции [63]. Безусловно, кофеин является лидером по популярности среди легальных эргогенных средств, уже начиная с детского возраста. Несмотря на активацию некоторых видов деятельности (краткосрочная выносливость, координация движений, мотивация), он оказывает ряд побочных эффектов. Хотя в большинстве своем они носят проходящий характер (тремор, тошнота, диарея, учащенное мочеиспускание, чувство сердцебиения), в литературе представлено крайне мало данных об отдаленных эффектах употребления кофеина.

Кофеин оказывает мощное стимулирующее действие [64], которое обусловлено конкуренцией к аденозиновым рецепторам в ЦНС и в миокарде. Кофеин стимулирует образование цАМФ, увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, при этом повышая потребность миокарда в кислороде. Кроме того, кофеин способен стимулировать накопление внутриклеточного кальция, что также является одним из ведущих аритмогенных механизмов. Допустимой дневной дозой кофеина для взрослых здоровых лиц является 300–400 мг, но при этом необходимо учитывать весь потребляемый кофеин (с продуктами питания, шампунями, кремами и т. д.). Учитывая, что содержание кофеина в продуктах лимитируется далеко не всеми производителями, а употребление энергетиков является нередко бесконтрольным, фактически дневная норма употребления кофеина превышает спортсменами многократно. Особую опасность представляют комбинации кофеина с гуараной, йохимбином, эфедрой, алкоголем и др. [65].

Данные комбинации составляют основу многочисленных энергетических напитков и могут пролонгировать интервал QTc на ЭКГ, увеличивая риск развития фатальных аритмий [66, 67]. Провокация желудочковой тахикардии возможна на фоне приема известного стимулятора йохимбина (блокатора центральных альфа- и бета-адренорецепторов) [68]. Авторы объясняют аритмогенный эффект йохимбина антагонизмом к альфа₂-адренорецепторам волокон Пуркинье и бета-адренорецепторам коронарных сосудов с развитием ишемии миокарда. Данный факт особенно актуален в случае приема йохимбина (или его комбинации с кофеином) на фоне интенсивных физических нагрузок [69].

При употреблении спортсменами различных энергетиков описаны случаи манифестации каналопатий (например, синдрома Бругада) [69–72]. В. Gray и соавт. [71] приведен пример развития тяжелой стрессорной кардиомиопатии на фоне приема энергетика, содержащего помимо кофеина 1,3-диметиламина – вещество, имеющее структурное сходство с амфетамином и столь же мощно стимулирующее выброс эpineфрина. Известна способность кофеина стимулировать тромбообразование и вызывать расстройство гемодинамики, что в сочетании с интенсивными физическими нагрузками и обезвоживанием также может провоцировать угрожаемые жизни состояния [67, 69–72].

Ввиду наличия у кофеина собственных кардиотоксических эффектов и их возможного потенцирования другими компонентами, входящими в состав энергетических напитков, во многих странах ограничивается возраст продажи стимулирующих напитков и содержание кофеина в энергетиках [5].

Другой популярной группой эргогенных субстанций являются протеиновые коктейли. С одной стороны, при однократном приеме они не несут очевидных угроз здоровью, а с другой – избыток экзогенного белка способен вызвать серьезные нарушения метаболизма, создавая дополнительную нагрузку на почки и поджелудочную железу. Самостоятельное негативное последствие может иметь присутствие в смеси незаявленных веществ [73].

В качестве примера приводим наблюдение, предоставленное проф. А. М. Макаровым, изучавшим случай смерти молодого человека 25 лет, который был обнаружен мертвым в своем доме без признаков насильственной смерти. Известно, что погибший вел «здоровый» образ жизни, активно посещал тренажерный зал, употреблял продукты спортивного питания, преимущественно протеинсодержащие, которые были в большом количестве обнаружены рядом с его телом. При посмертном исследовании установлено увеличение массы сердца до 390 г. По передней поверхности и походу коронарных артерий сердце покрыто жировой тканью толщиной до 0,5 см. Толщина стенки ЛЖ 1,4 см, правого желудочка – 0,3 см, межжелудочковой перегородки – 1,1 см. Миокард дряблый, на разрезе глинистого цвета, с очагами неравномерного кровенаполнения. При судебно-химическом исследовании крови выявлено значительное повышение маркера миокардиального некроза – тропонина I. На основании перечисленного сделано заключение, что причиной смерти стала вторичная недифференцированная кардиомиопатия. Однако ретроспективный анализ единственной ЭКГ умершего позволил установить укорочение интервала QTc до 328 мс при норме до 330 мс. Синдром короткого интервала QT ассоциирован с высоким риском ВСС, носит как первичный (врожденный), так

и вторичный характер, и может развиваться, в частности, при гиперкальциемии, использовании содержащих эфедрин субстанций, карнитиновой недостаточности (к которой могут привести интенсивные нагрузки, прием ААС и метаболических препаратов типа милдроната. Карнитин, являясь интермедиатом аэробного обмена, повышает переносимость интенсивных нагрузок и предупреждает стресс-опосредованное нарушение функции миокарда, тогда как карнитиновая недостаточность (вызванная, в том числе, приемом блокаторов окисления свободных жирных кислот) может приводить к нарушению сократительных и электрофизиологических свойств миокарда) [73]. Возможно, несанкционированное содержание перечисленных субстанций в смеси или их самостоя-

тельный бесконтрольный прием могли спровоцировать как дисфункцию миокарда и относительную коронарную недостаточность, так развитие фатальных аритмий.

Таким образом, недостаточные знания врачей, тренеров и самих пользователей о негативных кардиотропных эффектах стимулирующих субстанций в условиях их комбинированного бесконтрольного приема на фоне интенсивных физических нагрузок могут сделать опасными даже разрешенные средства повышения работоспособности.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grivetti LE, Applegate EA. From Olympia to Atlanta: A Cultural-Historical Perspective on Diet and Athletic Training. *The Journal of Nutrition*. 1997;127(5):860S-868S. DOI: 10.1093/jn/127.5.860S
2. WADA. World Anti-Doping Code. V. 3.0. 2003. [Russian: ВАДА. Всемирный антидопинговый кодекс. Версия 3.0. 20 февраля 2003 г. Доступно на: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_code_2003_en.pdf]
3. Overbye M, Wagner U. Between medical treatment and performance enhancement: An investigation of how elite athletes experience Therapeutic Use Exemptions. *International Journal of Drug Policy*. 2013;24(6):579–88. DOI: 10.1016/j.drugpo.2013.03.007
4. Mazzeo F, Monda V, Santamaria S, Nigro E, Valenzano A, Villano I et al. Antidoping program: an important factor in the promotion and protection of the integrity of sport and athlete's health. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2018;58(7–8):1135–45. DOI: 10.23736/S0022-4707.17.07722-2
5. Morente-Sánchez J, Zabala M. Doping in Sport: A Review of Elite Athletes' Attitudes, Beliefs, and Knowledge. *Sports Medicine*. 2013;43(6):395–411. DOI: 10.1007/s40279-013-0037-x
6. Angell PJ, Chester N, Sculthorpe N, Whyte G, George K, Somauroo J. Performance enhancing drug abuse and cardiovascular risk in athletes: implications for the clinician. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46(Suppl 1):i78–84. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091186
7. La Gerche A, Brosnan MJ. Cardiovascular Effects of Performance-Enhancing Drugs. *Circulation*. 2017;135(1):89–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022535
8. Goldman A, Basaria S. Adverse health effects of androgen use. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018;464:46–55. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.009
9. Connor JM, Mazanov J. Would you dope? A general population test of the Goldman dilemma. *British Journal of Sports Medicine*. 2009;43(11):871–2. DOI: 10.1136/bjsm.2009.057596
10. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and Athletic Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009;41(3):709–31. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31890eb86
11. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal Relation between Endogenous Testosterone and Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle-aged Men: A 13-Year Follow-up of Former Multiple Risk Factor Intervention Trial Participants. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(8):609–17. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009326
12. Bueno A, Carvalho FB, Gutierrez JM, Lhamas C, Andrade CM. A comparative study of the effect of the dose and exposure duration of anabolic androgenic steroids on behavior, cholinergic regulation, and oxidative stress in rats. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0177623. DOI: 10.1371/journal.pone.0177623
13. Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-Enhancing Substances in Sports: A Review of the Literature. *Sports Medicine*. 2015;45(4):517–31. DOI: 10.1007/s40279-015-0308-9
14. Kinahan A, Budgett R, Mazzoni I. Structure and Development of the List of Prohibited Substances and Methods. *Medicine and Sport Science*. 2017;62:39–54. DOI: 10.1159/000460699
15. Ljungqvist A. Brief History of Anti-Doping. *Medicine and Sport Science*. 2017;62:1–10. DOI: 10.1159/000460680
16. Turillazzi E, Perilli G, Di Paolo M, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. Side Effects of AAS Abuse: An Overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2011;11(5):374–89. DOI: 10.2174/138955711795445925
17. Di Paolo M, Agazzino M, Toni C, Luciani AB, Molendini L, Scaglione M et al. Sudden anabolic steroid abuse-related death in athletes. *International Journal of Cardiology*. 2007;114(1):114–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.033
18. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation*. 2017;135(21):1991–2002. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945
19. Donike M, Zimmermann J, Bärwald KR, Schänzer W, Christ V, Klostermann K et al. Routinebestimmung von Anabolika im Harn. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 1984;35(1):14–24. [Av. at: <https://www.bisp-surf.de/Record/PU198402020459/HierarchyTree?recordID=PU198402020459#solr>]
20. Donike M, Geyer H, Gotzmann A, Mareck-Engelke U, Rauth S. Evaluation of Longitudinal Studies, the Determination of Subject Based Reference Ranges of the Testosterone/Epitestosterone Ratio. P. 33–39. In: Donike M, Rauth S, Mareck-Engelke U, Geyer H, Nitschke R. Recent advances in doping analysis. - Köln: Sport und Buch Straub;1997. [Av. at: https://www.dshs-koeln.de/fileadmin/redaktion/Institute/Biochemie/PDF/Literatur_ID825.pdf]
21. Schänzer W, Geyer H, Gotzmann A, Mareck-Engelke U, Geyer H, Mareck-Engelke U, Schänzer W, Donike M. The Cologne protocol to follow up high testosterone/epitestosterone ratios. In: Recent advances in doping analysis-Köln: Sport und Buch Straub;1997. [Av. at: https://www.dshs-koeln.de/fileadmin/redaktion/Institute/Biochemie/PDF/Literatur_ID362.pdf]
22. Luke JL, Farb A, Virmani R, Sample RH. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *Journal of Forensic Sciences*. 1990;35(6):1441–7. PMID: 2148179
23. Dickerman RD, Schaller F, Prather I, McConathy WJ. Sudden Cardiac Death in a 20-Year-Old Bodybuilder Using Anabolic Steroids. *Cardiology*. 1995;86(2):172–3. DOI: 10.1159/000176867

24. Dickerman RD, McConathy WJ, Schaller F, Zachariah NY. Cardiovascular complications and anabolic steroids. *European Heart Journal*. 1996;17(12):1912–1912. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014812
25. Lindqvist Bagge AS, Rosén T, Fahlke C, Ehrnborg C, Eriksson BO, Moberg T et al. Somatic effects of AAS abuse: A 30-years follow-up study of male former power sports athletes. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2017;20(9):814–8. DOI: 10.1016/j.jsams.2017.03.008
26. Karila TA, Karjalainen JE, Mäntysaari MJ, Viitasalo MT, Seppälä TA. Anabolic Androgenic Steroids Produce Dose-Dependent Increase in Left Ventricular Mass in Power Athletes, and this Effect is Potentiated by Concomitant Use of Growth Hormone. *International Journal of Sports Medicine*. 2003;24(5):337–43. DOI: 10.1055/s-2003-40702
27. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Szednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynski P et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis*. 1996;121(1):35–43. DOI: 10.1016/0021-9150(95)05673-4
28. Donike M, Ueki M, Kuroda Y, Geyer H, Nolteernsting E, Rauth S et al. Detection of dihydrotestosterone (DHT) doping: alterations in the steroid profile and reference ranges for DHT and its 5 alpha-metabolites. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1995;35(4):235–50. PMID: 8776070
29. Sottas P-E, Baume N, Saudan C, Schweizer C, Kamber M, Saugy M. Bayesian detection of abnormal values in longitudinal biomarkers with an application to T/E ratio. *Biostatistics*. 2007;8(2):285–96. DOI: 10.1093/biostatistics/kxl009
30. Mareck U, Geyer H, Opfermann G, Thevis M, Schänzer W. Factors influencing the steroid profile in doping control analysis. *Journal of Mass Spectrometry*. 2008;43(7):877–91. DOI: 10.1002/jms.1457
31. Kennedy MC, Lawrence C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. *The Medical Journal of Australia*. 1993;158(5):346–8. PMID: 8474379
32. Piper T, Emery C, Saugy M. Recent developments in the use of isotope ratio mass spectrometry in sports drug testing. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011;401(2):433–47. DOI: 10.1007/s00216-011-4886-6
33. Becchi M, Aguilera R, Farizon Y, Flament M-M, Casabianca H, James P. Gas chromatography/combustion/isotope-ratio mass spectrometry analysis of urinary steroids to detect misuse of testosterone in sport. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 1994;8(4):304–8. DOI: 10.1002/rcm.1290080404
34. Dalton JT, Mukherjee A, Zhu Z, Kirkovsky L, Miller DD. Discovery of Nonsteroidal Androgens. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998;244(1):1–4. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8209
35. Van Renterghem P, Van Eenoo P, Van Thuyne W, Geyer H, Schänzer W, Delbeke FT. Validation of an extended method for the detection of the misuse of endogenous steroids in sports, including new hydroxylated metabolites. *Journal of Chromatography B*. 2008;876(2):225–35. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.10.047
36. Van Renterghem P, Van Eenoo P, Geyer H, Schänzer W, Delbeke FT. Reference ranges for urinary concentrations and ratios of endogenous steroids, which can be used as markers for steroid misuse, in a Caucasian population of athletes. *Steroids*. 2010;75(2):154–63. DOI: 10.1016/j.steroids.2009.11.008
37. Martínez-Quintana E, Sáiz-Udaeta B, Marrero-Negrín N, López-Mérida X, Rodríguez-González F, Nieto-Lago V. Androgenic Anabolic Steroid, Cocaine and Amphetamine Abuse and Adverse Cardiovascular Effects. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;11(4):e8755. DOI: 10.5812/ijem.8755
38. Melekhov A.V., Ryazanceva E.E., Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Serdakova O.V., Rodoman G.V. Cardiomyopathy due to prolonged use of anabolic steroids. *Atmosphere. News of Cardiology*. 2013;2:24–8. [Russian: Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Сердакова О.В., Родоман Г.В. Кардиомиопатия вследствие длительного приема анаболических стероидов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;2:24–8]
39. Geyer H, Braun H, Burke LM, Stear SJ, Castell LM. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance: Part 22. *British Journal of Sports Medicine*. 2011;45(9):752–4. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090180
40. Vernec A, Stear SJ, Burke LM, Castell LM. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance: Part 48. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;47(15):998–1000. DOI: 10.1136/bjsports-2013-092941
41. Guddat S, Fußhöller G, Geyer H, Thomas A, Braun H, Haenelt N et al. Clenbuterol - regional food contamination a possible source for inadvertent doping in sports. *Drug Testing and Analysis*. 2012;4(6):534–8. DOI: 10.1002/dta.1330
42. Thevis M, Geyer L, Geyer H, Guddat S, Dvorak J, Butch A et al. Adverse analytical findings with clenbuterol among U-17 soccer players attributed to food contamination issues. *Drug Testing and Analysis*. 2013;5(5):372–6. DOI: 10.1002/dta.1471
43. Nicoli R, Petrou M, Badoud F, Dvorak J, Saugy M, Baume N. Quantification of clenbuterol at trace level in human urine by ultra-high pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2013;1292:142–50. DOI: 10.1016/j.chroma.2012.12.008
44. Isenmann E, Ambrosio G, Joseph JF, Mazzarino M, de la Torre X, Zimmer P et al. Ecdysteroids as non-conventional anabolic agent: performance enhancement by ecdysterone supplementation in humans. *Archives of Toxicology*. 2019;93(7):1807–16. DOI: 10.1007/s00204-019-02490-x
45. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018;464:65–74. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.010
46. Bakshiev V.I., Kolomoec N.M. Erythropoietin in clinical practice. *Clinical Medicine*. 2007;85(9):30–7. [Russian: Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2007;85(9):30–7]
47. Qunini WY, Henrich WL. Hypertension following erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease. UpToDate. Internet. [Av. at: https://www.uptodate.com/contents/hypertension-following-erythropoiesis-stimulating-agents-esas-in-chronic-kidney-disease?search=Hypertension%20following%20erythropoietin%20in%20chronic%20kidney%20disease&source=search_result&selectdTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1]
48. Kanbay M, Akcay A, Delibasi T, Uz B, Kaya A, Koca C et al. Comparison of effects of darbepoetin alfa and epoetin alfa on serum endothelin level and blood pressure. *Advances in Therapy*. 2007;24(2):346–52. DOI: 10.1007/BF02849903
49. Smith K, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovascular Research*. 2003;59(3):538–48. DOI: 10.1016/S0008-6363(03)00468-1
50. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(8):2108–18. DOI: 10.1172/JCI24682
51. Hamid T, Prabhu SD. Erythropoietin and ventricular remodeling: a VEGF-dependent neovascularity. *Cardiovascular Research*. 2010;87(1):6–7. DOI: 10.1093/cvr/cvq127
52. Westenbrink BD, Ruifrok W-PT, Voors AA, Tilton RG, van Veldhuisen DJ, Schoemaker RG et al. Vascular endothelial growth factor is crucial for erythropoietin-induced improvement of cardiac function in heart failure. *Cardiovascular Research*. 2010;87(1):30–9. DOI: 10.1093/cvr/cvq041
53. Petróczy A, Naughton DP, Pearce G, Bailey R, Bloodworth A, McNamee M. Nutritional supplement use by elite young UK athletes: fallacies of advice regarding efficacy. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2008;5(1):22. DOI: 10.1186/1550-2783-5-22
54. Martínez-Sanz J, Sospedra I, Ortiz C, Baladía E, Gil-Izquierdo A, Ortiz-Moncada R. Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports. *Nutrients*. 2017;9(10):E1093. DOI: 10.3390/nu9101093

55. Blank C, Schobersberger W, Leichtfried V, Duschek S. Health Psychological Constructs as Predictors of Doping Susceptibility in Adolescent Athletes. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2016;7(4):e35024. DOI: 10.5812/asjsm.35024
56. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Cervellin G, Lippi G, Earnest CP. Energy Drink Overconsumption in Adolescents: Implications for Arrhythmias and Other Cardiovascular Events. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(5):572–5. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.019
57. Casella M, Dello Russo A, Izzo G, Pieroni M, Andreini D, Russo E et al. Ventricular arrhythmias induced by long-term use of ephedrine in two competitive athletes. *Heart and Vessels*. 2015;30(2):280–3. DOI: 10.1007/s00380-013-0455-6
58. George A. Comparison of sevoflurane and propofol. *Anaesthesia*. 2000;55(2):189–90. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.055002190.x
59. O'Leary ME. Inhibition of Human Ether-A-Go-Go Potassium Channels by Cocaine. *Molecular Pharmacology*. 2001;59(2):269–77. DOI: 10.1124/mol.59.2.269
60. Billman GE. Cocaine: A Review of Its Toxic Actions on Cardiac Function. *Critical Reviews in Toxicology*. 1995;25(2):113–32. DOI: 10.3109/10408449509021610
61. Fisher AA, Davis MW, McGill DA. Acute Myocardial Infarction Associated with Albuterol. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(12):2045–9. DOI: 10.1345/aph.1E150
62. Carlsen KH. Bronchial hyperreactivity in athletes. *Nordisk Medicin*. 1994;109(1):16–8. PMID: 8028991
63. Visram S, Cheetham M, Riby DM, Crossley SJ, Lake AA. Consumption of energy drinks by children and young people: a rapid review examining evidence of physical effects and consumer attitudes. *BMJ Open*. 2016;6(10):e010380. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010380
64. Wilk M, Filip A, Krzysztofik M, Maszczyk A, Zajac A. The Acute Effect of Various Doses of Caffeine on Power Output and Velocity during the Bench Press Exercise among Athletes Habitually Using Caffeine. *Nutrients*. 2019;11(7):E1465. DOI: 10.3390/nu11071465
65. Bertoia ML, Triche EW, Michaud DS, Baylin A, Hogan JW, Neuhouser ML et al. Long-term alcohol and caffeine intake and risk of sudden cardiac death in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(6):1356–63. DOI: 10.3945/ajcn.112.044248
66. Larsson SC, Drca N, Jensen-Ustad M, Wolk A. Coffee consumption is not associated with increased risk of atrial fibrillation: results from two prospective cohorts and a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2015;13(1):207. DOI: 10.1186/s12916-015-0447-8
67. Fletcher EA, Lacey CS, Aaron M, Kolasa M, Occiano A, Shah SA. Randomized Controlled Trial of High-Volume Energy Drink Versus Caffeine Consumption on ECG and Hemodynamic Parameters. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(5):e004448. DOI: 10.1161/JAHA.116.004448
68. Arnar DO, Xing D, Martins JB. Alpha-2 adrenergic antagonism enhances risk of ventricular tachycardia during acute ischemia. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2007;41(6):378–85. DOI: 10.1080/14017430701487713
69. Higgins J, Yarlagaadda S, Yang B. Cardiovascular Complications of Energy Drinks. *Beverages*. 2015;1(2):104–26. DOI: 10.3390/beverages1020104
70. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and Arrhythmias: Time to Grind the Data. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2018;4(4):425–32. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.01.012
71. Gray B, Ingles J, Medi C, Driscoll T, Semsarian C. Cardiovascular Effects of Energy Drinks in Familial Long QT Syndrome: A Randomized Cross-Over Study. *International Journal of Cardiology*. 2017;231:150–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.019
72. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81(3):578–82. DOI: 10.1093/ajcn/81.3.578
73. Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Soldatov Yu.O., Shirokova A.A., Shchekina N.V., Urzyaeva A.N. L-carnitine as a way to increase adaptation and correct health disorders in young athletes during intense exercising. *Practical Medicine*. 2014;9(85):140–6. [Russian: Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Солдатов Ю.О., Широкова А.А., Щечкина Н.В., Урзяева А.Н. L-карнитин как средство повышения адаптации и коррекции дисфункций организма подростков в ходе интенсивных физических нагрузок. *Практическая медицина*. 2014;9(85):140–6]



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с 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), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: 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 внутриспинальные 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) (эндоксабин, дабигатран и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию 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 или 5% водном растворе декстрозы 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 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином¹. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны 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 MIDAS³⁻⁵. *** Показание учитывалось при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmrc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбозия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К.



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 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 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). **СОСТОРОЖНОСТИ:** 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, судисудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие 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, кровоизлияние в десны, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор¹, диарея, рвота², кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях³, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁵), лихорадка⁶, 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.

¹ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

² наблюдались при лечении БТЭ 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., Tang N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. ¹ 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-XR-AR-0434-1

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН