

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

ВЛИЯНИЕ СУТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
АД И ЧСС НА ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ХСН
С НИЗКОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФВ ЛЖ

МЕХАНИЧЕСКАЯ ДИССИНХРОНИЯ
В ПРОГНОЗЕ ОТВЕТА
НА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ
ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ДКМП

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ВУНЕАРТ:
ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО
ФОСФОКРЕАТИНА
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ХСН

ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА
КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ КТ:
СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
С РЕЗУЛЬТАТАМИ
ИНВАЗИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

THE SHORT-TERM EFFECT
OF THE COVID-19 PANDEMIC
ON THE MANAGEMENT
OF WARFARIN THERAPY

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ
ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА
ОПУХОЛЕЙ СЕРДЦА

7'2021
Том 61



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

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Реклама ООО «Новартис Фарма». 2020. 125315 г. 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

7'2021

Том 61

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.07.2021. 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

- Влияние суточных показателей артериального давления
и частоты сердечных сокращений на прогноз больных с ХСН
с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка
Мареев В.Ю., Капанадзе Л.Г., Хеймец Г.И., Мареев Ю.В. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Механическая диссинхрония в прогнозе ответа
на ресинхронизирующую терапию у пациентов
с дилатационной кардиомиопатией
*Завадовский К.В., Саушкин В.В., Варламова Ю.В.,
Мишкина А.И., Шипулин В.В., Лебедев Д.И., Попов С.В.* 14

- Промежуточные результаты наблюдательного
исследования ВУНЕАТ: влияние экзогенного фосфокреатина
на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью
*Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А., Белов В.Н.,
Воллис Ю.А., Испирьян А.А., Гриднева Е.А., Исмаилова А.А.,
Мальцева М.Н., Мельникова Е.Г., Моисеева Ю.Н., Петренко М.И.,
Тахтамышева М.М., Титова Т.С., Хайдарова Ф.Р., Савенкова А.Н.* 22

- Оценка фракционного резерва кровотока по данным
компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей
с результатами инвазивных измерений
*Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М., Борисенко В.В., Гаврилов А.В.,
Благосклонова Е.Р., Долотова Д.Д., Миронов В.М., Арутюнян Г.К.* 28

- Прогностическая ценность показателя остаточного поражения
коронарных артерий по шкале SYNTAX Score у пациентов с острым инфарктом
миокарда без подъема сегмента ST на среднеотдаленном этапе наблюдения
Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Рогатова А.Н., Азаров А.В., Семитко С.П. 36

Уровень ростового фактора дифференцировки 15 в качестве предиктора тромбоза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мартыанова А.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е., Криночкин Д.В., Горбатенко Е.А.	44
---	----

The short-term effect of the COVID-19 pandemic on the management of warfarin therapy Doğan Tolga, Levent Fatih	55
--	----

Long-term Prognosis after Treatment of Total Occluded Coronary Artery is well Predicted by Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio: a Comparison Study Mehmet Ozgeyik, Mufide Okay Ozgeyik.	60
---	----

ОБЗОРЫ

Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления? Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Араблинский Н.А., Шаталова Н.А., Романовский Р.Р., Кириченко А.А.	68
--	----

Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С., Тодоров С.С.(мл.)	79
--	----

Эхокардиографическая диагностика опухолей сердца Домницкая Т.М., Сахно Ю.Ф., Седов В.П., Савина Н.М.	85
--	----

Мареев В.Ю.^{1,2}, Капанадзе Л.Г.³, Хеймец Г.И.⁴, Мареев Ю.В.^{5,6}

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

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

³ Центр неотложной кардиологии им. академика Чапидзе, Тбилиси, Грузия

⁴ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

⁶ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Цель	Оптимальная комбинированная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) сегодня подразумевает обязательное применение, как минимум, четырех классов лекарственных средств: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), β -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также ингибиторов натрий-глюкозного транспортера второго типа. При этом многие из этих препаратов могут снижать давление, вплоть до гипотонии, и уменьшать выраженность тахикардии. Цель исследования – взаимосвязь суточных показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом больных ХСН с синусовым ритмом и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%, а также предложение возможных вариантов безопасной терапии ХСН в зависимости от комбинации изучаемых факторов.
Материал и методы	У 155 больных с клинически выраженной ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом, чья судьба была известна в течение 5 лет после выписки из стационара, было оценено влияние на прогноз клинических данных, эхокардиографических показателей, параметров суточного АД и ритма сердца (данные суточных мониторов АД и ЭКГ).
Результаты	При однофакторном анализе статистически значимое влияние на прогноз пациентов с ХСН оказывали более тяжелый III функциональный класс (ФК) ХСН против II ФК, сниженная ФВ ЛЖ (<35%), более низкое суточное систолическое АД (САД) (<103 мм рт. ст.), отсутствие эпизодов гипотонии днем, низкая вариабельность АД ночью (<7,5 мм рт. ст.), более высокая суточная ЧСС (>71 уд./мин против <60 уд./мин), отсутствие терапии блокаторами РААС + БАБ и меньший индекс массы тела. При многофакторном анализе влияние на прогноз сохраняли более тяжелый ФК ХСН, более низкая ФВ ЛЖ и отсутствие лечения блокаторами РААС и БАБ. После устранения влияющего фактора «медикаментозная терапия» статистически значимое влияние на прогноз оказывали и показатели низкой вариабельности САД. Дополнительный анализ определил четыре группы пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией сердца соответственно показателям среднесуточной ЧСС и САД: самая частая (38,1% всех пациентов) – с контролируемой ЧСС (≤ 69 уд./мин), сохранным САД (>103 мм рт. ст.) и наименьшей смертностью, составляющей 15,3%; с повышенной ЧСС (>69 уд./мин), но сохранным САД (30,3% всех больных), у которых смертность составила 44,7%, что значимо выше, чем в первой группе; с нормальной ЧСС (≤ 69 уд./мин), но сниженным САД (≤ 103 мм рт. ст.), встречающимися у 16,1% больных и приводящих к смерти 40% пациентов, что сравнимо со второй группой и значимо хуже, чем в первой; с одновременно повышенной ЧСС (>69 уд./мин) и сниженным САД (≤ 103 мм рт. ст.), что регистрируется у 15,5% обследованных и приводит к максимальному риску смерти, составляющему 70,8% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <50%, что значимо выше в сравнении с тремя остальными группами.
Заключение	Низкое САД (в том числе суточное с уменьшенной его вариабельностью в дневные и ночные часы) в сочетании с высокой ЧСС (в том числе по данным Холтеровского мониторирования) дополнительно к низкой ФВ ЛЖ, более тяжелому клиническому течению ХСН и отсутствию адекватной терапии нейрогормональными модуляторами (блокаторами РААС и БАБ) оказывают значимое влияние на повышение риска смерти. Выделение четырех типов ХСН II–III ФК с синусовым ритмом и ФВ <50% по комбинации ЧСС и АД позволяет определять пациентов с неблагоприятным прогнозом, что поможет разработать дифференцированные подходы к терапии с учетом клинических особенностей.

Ключевые слова	СНнФВ; СНпФВ; терапия ХСН; прогноз; САД; вариабельность АД
Для цитирования	Mareev V. Yu., Kapanadze L. G., Kheimets G. I., Mareev Yu. V. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate on the prognosis of patients with reduced and midrange LVEF. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):4–13. [Russian: Мареев В. Ю., Капанадзе Л. Г., Хейметс Г. И., Мареев Ю. В. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):4–13]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Неблагоприятный прогноз и высокая смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ <50%) сохраняются даже в условиях изменившихся в лучшую сторону принципов лечения этого синдрома [1, 2]. Это диктует необходимость поиска несложных и информативных критериев, способных предсказывать прогноз таких пациентов и возможности эффективного и безопасного лечения.

Оптимальная комбинированная терапия ХСН с систолической дисфункцией сегодня подразумевает обязательное применение, как минимум, четырех классов лекарственных средств: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов ангиотензиновых рецепторов (иАПФ/АРА) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), плюс β -адреноблокаторов (БАБ), плюс антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) плюс ингибиторов натрий-глюкозного транспортера второго типа (ИНГТ-2), а также диуретиков при наличии застоя [для всех пациентов с сердечной недостаточностью и низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ), класс рекомендаций I, хотя эти же классы препаратов снижают смертность, госпитализации и рекомендованы для группы с сердечной недостаточностью с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ)] [3, 4]. Во многих случаях при синусовом ритме рассматривается дополнительное назначение ивабрадина, а при фибрилляции предсердий (ФП) дигоксина (для обоих классов рекомендаций IIa) [3, 5].

Традиционно предполагалось последовательное назначение сначала блокаторов РААС с постепенным титрованием дозы, затем БАБ, также с титрованием дозы, потом АМКР и, наконец, ИНГТ-2 [3, 4]. Это занимало до 12 недель, в то время как максимально быстрое одновременное применение всех четырех классов лекарств позволяет снижать риск смерти и повторных госпитализаций [6].

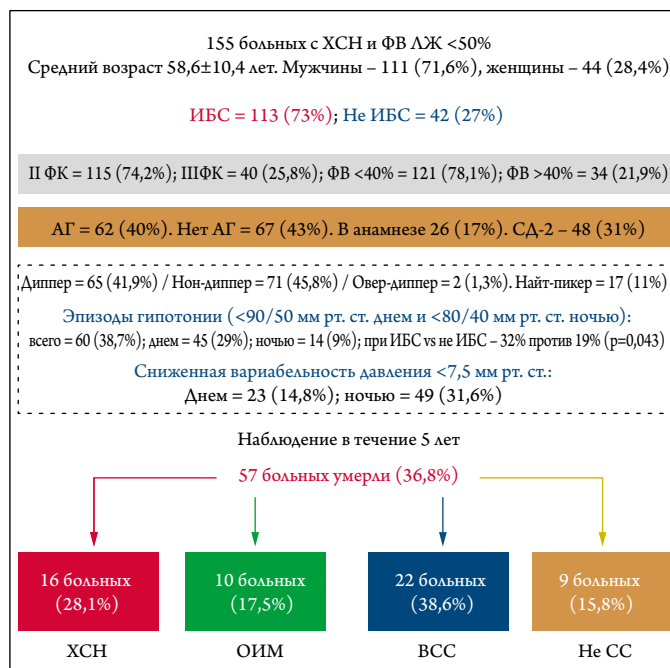
Поскольку многие из этих препаратов могут снижать давление, вплоть до гипотонии, и уменьшать выраженность тахикардии, важным представляется исследовать взаимосвязь суточных показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом больных ХСН с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ

<50%, а также предположить возможные варианты безопасной терапии ХСН в зависимости от комбинации изучаемых факторов, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 155 больных с клинически выраженной ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом, находившихся на лечении в отделении заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова в период 2002–2008 гг., чья судьба была известна в течение 5 лет после выписки из стационара (рис. 1). Средний возраст пациентов составил 58,6 (10,4) лет, преимущественно включались мужчины (71,6%), и главной причиной развития сердеч-

Рисунок 1. Общая характеристика обследованных пациентов* с ХСН



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, СД-2 – сахарный диабет 2 типа, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ВСС – внезапная сердечная смерть, не СС – не сердечно-сосудистая смерть.

* – протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова. Пациенты подписывали информированное согласие.

ной недостаточности послужила ИБС у 113 (73%) пациентов, из них у 75 (66,7%) в анамнезе имел место перенесенный острый инфаркт миокарда. Выраженность симптомов ХСН соответствовала II функциональному классу (ФК) у 115 (74,2%) и III ФК у 40 (25,8%), СНФВ (<40%) имела место у 121 (78,1%) и СНФВ (40–50%) у 34 (21,9%) пациентов. Оценка функционального статуса пациента включала определение ФК ХСН по классификации ОССН, с определением офисных ЧСС и АД стандартным методом Короткова.

Для оценки гемодинамики с определением объемов ЛЖ в систолу (конечно-систолический объем – КСО) и диастолу (конечно-диастолический объем – КДО) и ФВ ЛЖ по методу Simpson использовалось двухмерное эхокардиографическое исследование, которое проводилось по стандартной методике на приборе ATL-5000 (Philips, США) с датчиком 3,0 МГц.

Суточное ЭКГ мониторингирование проводилось с двухканальной записью ЭКГ в отведениях V_1 и V_5 с использованием системы «Rozin» США. Использовано программное обеспечение АО «Медитек» Astrocord.

Суточное мониторингирование АД (СМАД) проводилось в течение 24 часов на оборудовании фирмы AND (Япония). Регистрацию исследуемых параметров осуществляли с интервалом в 15 минут днем и 30 минут ночью. При анализе результатов период бодрствования (день) и сна (ночь) устанавливали индивидуально в соответствии с дневниками пациентов.

Анализировали традиционные показатели суточного профиля АД: средние показатели за сутки, дневное и ночное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). Выраженность суточного ритма АД определялась отдельно для САД и ДАД по следующей формуле: суточный индекс (СИ) = $(\text{АД}_{\text{день}} - \text{АД}_{\text{ночь}}) \times 100\% / \text{АД}_{\text{день}}$. Вариабельность АД ($\text{ВСАД}_{\text{день/ночь}}$, $\text{ВДАД}_{\text{день/ночь}}$) рассчитывалась на основании стандартного отклонения от среднего значения АД. Верхней границей нормы считали: для ВСАД 15/15 мм рт. ст. день/ночь; ВДАД – 14/12 мм рт. ст. день/ночь [7].

Для выявления эпизодов гипотонии изучался индекс времени гипотонии (ИВГ) – процент измерений, превышающих допустимое снижение уровня АД ниже пороговых значений. В данной работе мы применили достаточно низкие пороговые значения САД и ДАД, которые потенциально сопряжены с гипоперфузией жизненно важных органов: в дневное время это 90 мм рт. ст. и 50 мм рт. ст. для САД и ДАД и в ночное время 80 мм рт. ст. и 40 мм рт. ст. соответственно.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8,0 (StatSoft). Результаты исследования в таблицах представлены в виде Me (Iq; uq) или $M \pm SD$, где Me – медиана; Iq; uq – межквартиль-

ный размах; M – среднее; SD – стандартное отклонение. Нормальность распределения определялась тестом Шапиро–Уилка. Критическое значение уровня значимости принимали равными 0,05. Для исследования выживаемости пациентов с ХСН был выбран пятилетний период наблюдения. Для построения кривых дожития применялся метод Каплана–Мейера. Для сравнения кривых дожития в двух группах использовался критерий Cox–Mantel. Для определения прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных ХСН, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков смерти.

Результаты

Офисный показатель ЧСС составил 76 [71; 82] уд./мин, САД – 120 [115;130] мм рт. ст. и ДАД – 80 [70;80] мм рт. ст. При этом наличие АГ зарегистрировано у 62 (40%), данные о наличии АГ в анамнезе имелись у 26 (17%) пациентов, то есть в сумме АГ предшествовала или сочеталась с ХСН в 57% случаев. Отсутствие АГ отмечено у 67 (43%) обследованных больных. По данным СМАД нормальный профиль суточного САД типа «диппер» с адекватным ночным снижением отмечен лишь у 65 (41,9%) пациентов, а с чрезмерным снижением «овер-диппер» у 2 (1,3%) больных. Аномальный профиль суточного АД с отсутствием ночного снижения «нон-диппер» зарегистрирован у 71 (45,8%) и с ночным повышением АД «найт-пикер» у 17 (11%) пациентов. Иными словами, 88 больных ХСН (56,8%) в обследованной группе имели профиль суточного АД с отсутствием адекватного ночного снижения.

Вариабельность САД была умеренно сниженной, как днем 13 [11; 16] мм рт. ст., так и ночью 10 [8; 12] мм рт. ст. При этом наиболее информативными показателями профиля давления за сутки при ХСН оказалась достаточная вариабельность САД, определявшаяся по количеству эпизодов гипотонии (<90/50 мм рт. ст. днем и <80/40 мм рт. ст. ночью), отмеченная у 60 (38,7%) пациентов за 24 часа, у большинства из которых, у 45 (29%) – в дневное время. Интересно, что количество эпизодов гипотонии могло быть связано с адекватной терапией ХСН (блокаторы РААС + БАБ), применение которых ассоциировалось со снижением САД за 24 часа на 9 мм рт. ст. и ДАД за 24 часа на 4 мм рт. ст., при этом нормальный профиль суточного давления на оптимальной терапии встречался на 11% чаще по САД и на 7% по ДАД. В показателях вариабельности ритма значимых различий не было выявлено. Наличие эпизодов дневной гипотонии более часто выявлялось при ишемической этиологии ХСН – 32% против 19% у пациентов с дилатационной кардиомиопатией ($p=0,043$). Вторым параметром, связанным с прогнозом больных с ХСН, оказалась

Таблица 1. Сравнение больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% в зависимости от прогноза

Показатель	Выжившие, n=98	Умершие, n=57	p
Возраст, (лет)	58,7±10,3	57,7±10,7	0,566
Пол, (муж)	68 (69,4%)	43 (75,4%)	0,420
Этиология			
• ИБС	71 (72,4%)	42 (73,7%)	0,867
• Не ИБС	27 (27,6%)	15 (26,3%)	
• II ФК ХСН	82 (83,6%)	33 (57,9%)	0,002
• III ФК ХСН	16 (16,4%)	24 (42,1%)	
• АГ	48 (49%)	14 (24,6%)	0,004
• Нет АГ	33 (33,7%)	34 (59,6%)	
• АГ в анамнезе	17 (17,3%)	9 (15,8%)	
САД (мм рт. ст.)	122 [115;130]	116 [105;130]	0,009
ДАД (мм рт.ст.)	80 [72;80]	78 [70;80]	>0,05
ЧСС суточная	64 [58;72]	67 [60;78]	0,035
ЧСС <медианы (66 уд./мин)	56 (57,1%)	22 (38,6%)	0,027
ИМТ (кг/м²)	28,3 [26,1;31,6]	27,1 [25,0;29,4]	0,028
Нормальный индекс вариабельности САД 24 ч	45 (45,9%)	15 (26,3%)	0,042
ЭГ САД д (<90/50 мм рт. ст)	36 (36,7%)	9 (15,8%)	0,008
ЭГ САД н (<80/40 мм рт. ст)	10 (10,2%)	4 (7,0%)	0,505
Вар САД ночью <7,5%	10 (17,5%)	39 (39,8%)	0,013
Среднее САД ночь	113 (102-122)	112 (103-124)	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	36 [30;42]	29 [25;36]	<0,001
ФВ ЛЖ <40%	69 (70,4%)	52 (91,2%)	0,004
КДО (мл)	211 [162;254]	255 [213;289]	<0,001
КСО (мл)	136 [100;178]	180 [136;213]	<0,001
иАПФ/АРА n (%)	83 (84,7%)	38 (66,7%)	0,011
БАБ, n (%)	80 (81,6%)	45 (78,9%)	0,683
АМКР, n (%)	40 (40,8%)	18 (33,3%)	0,252
Дигоксин (%)	23 (23,5%)	14 (24,6%)	0,878

ФК ХСН – функциональный класс ХСН по NYHA, АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ЭГ САД – эпизоды гипотонии, Вар САД – вариабельность систолического АД; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, иАПФ – ингибиторы АПФ, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ – β-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

низкая вариабельность САД (<7,5 мм рт. ст.) ночью, зафиксированная у 49 (31,6%) больных.

Характеристика влияния профиля суточного АД («корытообразная» кривая с минимальным риском смерти при САД за 24 часа 121–134 мм рт. ст., ДАД за 24 часа 78–85 мм рт. ст.) и ЧСС («линейная зависимость» с минимальным риском смерти при суточной ЧСС <60 уд./мин) подробно анализировалась ранее [8].

За время наблюдения умерло 57 (36,8%) больных. Как видно из рисунка 1, около 85% больных имели сердечные причины смерти. Наиболее частой причиной гибели пациентов была внезапная сердечная смерть (ВСС) в 38,6% случаев; от необратимого прогрессирования ХСН умерло 28,2% пациентов и у 17,5% причиной смерти явилось обострение ишемической (коронарной) болезни сердца. Однако, принимая во внимание относительно небольшое количество неблагоприятных исходов в каждой подгруппе и условность определения причины смерти при отсутствии данных аутопсии у 31 (54,4%)

из 57 умерших, в дальнейшем анализ включил суммарный показатель – смертность от всех причин.

В настоящем исследовании нас интересовала связь прогноза больных с ХСН с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ <50% с клиническими, гемодинамическими показателями и вариабельностью суточного ритма и САД. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика 98 пациентов, оставшихся в живых, с 57 больными, умершими в процессе пятилетнего наблюдения.

Как видно из таблицы, группы статистически значимо не различались по возрасту, полу и частоте ишемической этиологии болезни. Умершие пациенты статистически значимо чаще имели более тяжелый ФК сердечной недостаточности, меньший индекс массы тела (ИМТ) и у них значимо реже ХСН была ассоциирована с АГ. В этой группе имел место более низкий уровень САД ($\Delta=6$ мм рт. ст., $p=0,009$) и большая ЧСС ($\Delta=$ уд./мин, $p=0,035$). Нормальный индекс вариабельности САД за 24 часа встречался чаще у выживших пациентов ($p=0,042$). Как вид-

Таблица 2. Однофакторный анализ влияния различных факторов на риск смерти при ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом

Показатели	ОР	95% ДИ	р
III ФК vs II ФК	2,76	1,44-4,30	0,0001
ФВ ЛЖ <35,3% vs >35,3%	3,57	2,17-5,88	0,0001
ИМТ >31,4 vs <25,9 г/м ² *	0,44	0,31-0,64	0,0002
ЧСС >71 vs <60 уд./мин*	1,50	1,15-1,97	0,002
САД <115 vs >115 мм рт. ст.	2,17	1,38-3,44	0,004
САД 24 ч ≤103 vs >103 мм рт. ст.	2,16	1,11-4,17	0,04
АГ + АГ в анамнезе vs нет АГ	0,34	0,17-0,67	0,0019
ВСАД ночью >15 vs <7,5 мм рт. ст.*	0,24	0,08-0,69	0,027
ЭГ САД днем (<90/50 мм рт. ст.)	0,46	0,25-0,86	0,042
Нет иАПФ+БАБ против иАПФ+БАБ	2,88	1,92-3,76	0,013

АГ – артериальная гипертония, ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ЭГ – эпизоды гипотонии; ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
* – верхняя тертиль против нижней.

Таблица 3. Многофакторный анализ Кокса по поиску факторов, значимо влияющих на прогноз больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом

Показатель	ОР	95% ДИ	р
III ФК ХСН	2,28	1,43–3,64	0,004
ФВ ЛЖ ниже медианы (<35,3%)	2,11	1,24–3,96	0,021
Отсутствие терапии иАПФ+ БАБ	2,41	1,46–3,96	0,004
Нет эпизодов гипотензии по САД днем	1,99	1,05–3,77	0,077
Вариабельность САД ночью <7,5 мм рт. ст.	1,79	1,06–3,03	0,064

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БАБ – β-адреноблокатор, САД – систолическое артериальное давление.

но из таблицы, эпизоды гипотонии (ЭГ) в дневное время (<90/50 мм рт. ст.), как маркер сохраненной вариабельности АД, статистически значимо более часто встречались у выживших пациентов (р=0,008), а сниженная вариабельность ночного САД (<7,5 мм рт. ст.) – у умерших. Среди 45 больных, имевших ЭГ в дневное время, 93,3% получали блокаторы РААС + БАБ, в то время как при отсутствии такого снижения АД днем только 71,8% пациентов получали указанную терапию (р=0,032). Статистически значимых различий в приеме других классов препаратов не было.

Медиана ФВ ЛЖ в исследуемой группе составила 35,3 (Q25; Q75) %. Среди выживших пациентов СНнФВ (ФВ <40%) регистрировалась у 70,4%, а среди умерших у 91,2% (р=0,004). По средней величине ФВ ЛЖ разли-

чия между группами выживших и умерших оказались статистически значимыми (36% против 29% соответственно), как и по объемам ЛЖ, которые были значимо большими у умерших пациентов.

В группе умерших пациентов реже – у 38/57 (66,7%), чем у выживших – у 83/98 (84,7%) назначались блокаторы РААС (р=0,011), а по частоте применения БАБ, АМКР и дигоксина значимых различий выявлено не было.

В таблице 2 представлены основные характеристики, имеющие статистически значимую связь с прогнозом больных ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ в исследуемой группе при однофакторном анализе.

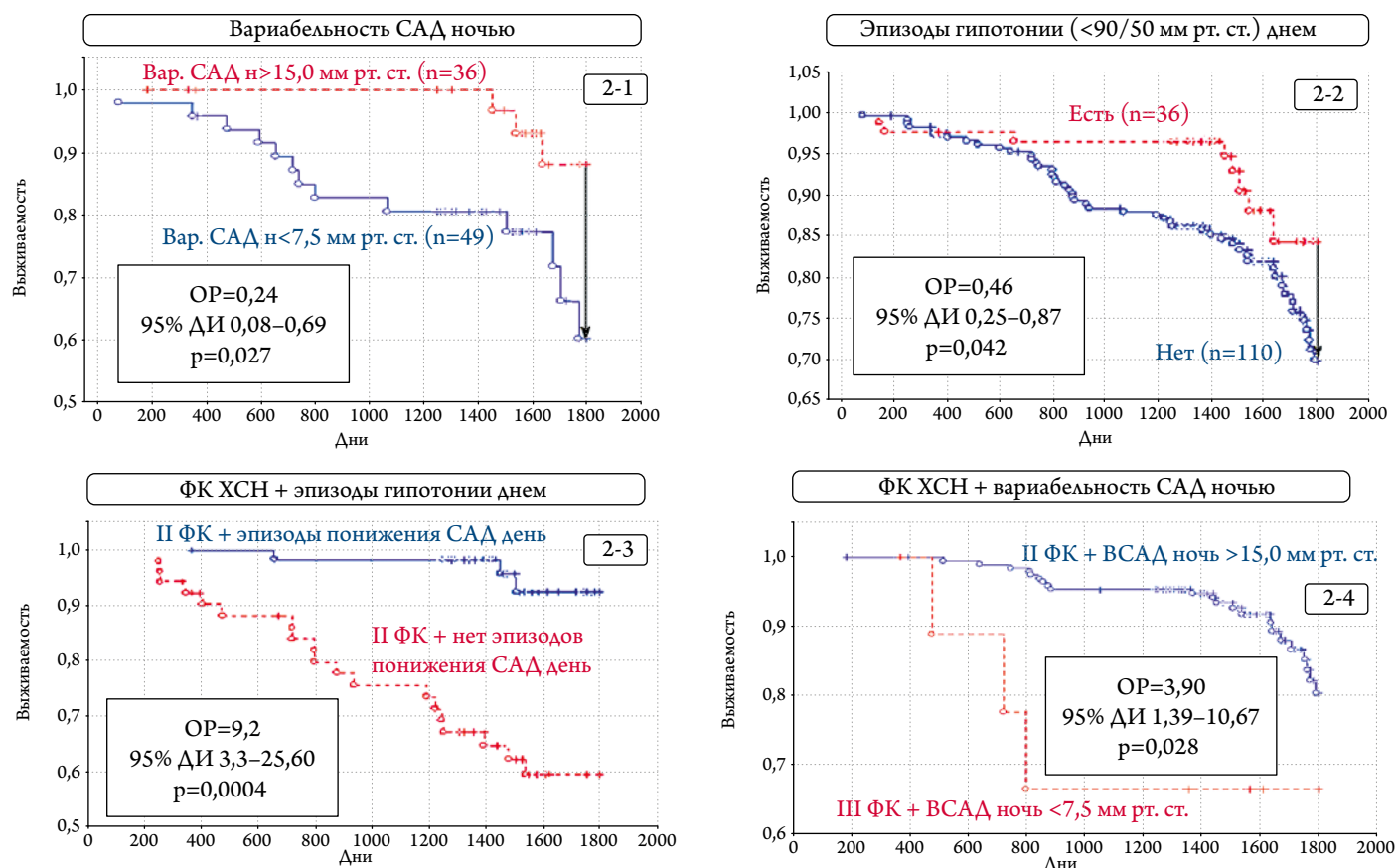
Как видно, прогноз пациентов статистически значимо ухудшался при более тяжелых клинических проявлениях ХСН (III ФК), снижении ФВ ниже 35%, увеличении суточной ЧСС выше 71 уд./мин в сравнении с ЧСС меньше 60 уд./мин и снижении офисного САД ниже 115 мм рт. ст. и суточного ≤ 103 мм рт. ст.

Факторами, статистически значимо улучшающими прогноз пациентов с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ <50%, выступили увеличение ИМТ (так называемый парадокс ожирения при ХСН) и наличие АГ в момент обследования или в анамнезе. Важно, что два показателя сохраняющейся нормальной вариабельности АД также были связаны с лучшей выживаемостью пациентов с ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ. Наличие эпизодов гипотонии <90/50 мм рт. ст. в дневное время на фоне адекватной терапии комбинацией блокаторов РААС + БАБ было зарегистрировано у 45 (29%) пациентов и характеризовалось 54%-м снижением риска смерти (р=0,042). Сохраненная вариабельность ночного САД >15 мм рт. ст., отмеченная у 36 пациентов, против сниженной вариабельности САД <7,5 мм рт. ст., что имело место у 49 больных, сопровождалась 76%-м снижением риска смерти (р=0,027). Это напоминает связь большей вариабельности сердечного ритма с меньшим риском смерти пациентов с ХСН, что мы подробно анализировали в нашем недавнем исследовании [9]. Соответствующие ассоциации вариабельности САД с выживаемостью больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% представлены на рисунках 2–1 и 2–2.

Интерес представляет и оценка сочетания клинических проявлений ХСН (ФК ХСН) с сохранной вариабельностью АД с выживаемостью больных. Как видно, при II ФК ХСН в сочетании с эпизодами гипотонии в дневное время шансы остаться в живых в 9,2 раза выше, чем при III ФК ХСН и «монотонной» гипотонии днем (рис. 2–3). Сочетание III ФК ХСН и низкой вариабельностью ночного САД (<7,5 мм рт. ст.) в сравнении с II ФК и сохраненной вариабельностью ночного САД (>15 мм рт. ст.) ассоциировано с более высоким риском смерти (ОР 3,9) (рис. 2–4).

При проведении многофакторного анализа Кокса были определены пять основных показателей, сохранивших

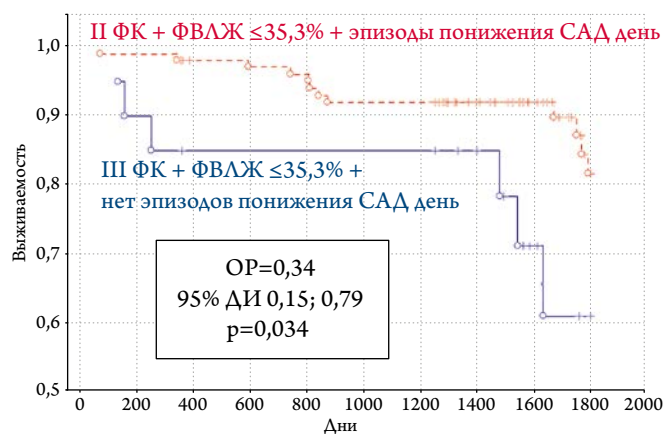
Рисунок 2. Выживаемость больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом в зависимости от вариабельности САД ночью (2-1), АД днем в виде эпизодов гипотонии (2-2) и сочетания этих показателей с ФК ХСН (2-3 и 2-4)



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал,

САД – систолическое артериальное давление, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Рисунок 3. Влияние комбинации ФК ХСН, ФВ ЛЖ и вариабельности АД (по наличию эпизодов дневного снижения САД ($\downarrow 90$ мм рт. ст.) на выживаемость больных ХСН



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал,

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка,

САД – систолическое артериальное давление,

ФК – функциональный класс по NYHA,

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

влияние на прогноз пациентов с ХСН II–III ФК, синусовым ритмом и ФВ ЛЖ <50%. Эти данные представлены в таблице 3.

Как видно, статистически значимую связь с прогнозом сохранили три из них: более тяжелое течение ХСН (III ФК), низкая ФВ ЛЖ и отсутствие адекватной терапии иАПФ и БАБ. Параметры низкой вариабельности давления имели лишь тенденцию связи с прогнозом больных, не достигшую статистически значимых различий.

Учитывая, что один из ключевых показателей влияния на прогноз оказался «рукотворным», то есть не следование рекомендациям по лечению ХСН и отсутствие адекватной терапии блокаторами РААС + БАБ, во второй модели Кокса мы его исключили. Полученные результаты представлены в таблице 4.

В этом случае низкая вариабельность АД (отсутствие снижения АД днем и снижение вариабельности САД ночью ниже 7,5 мм рт. ст.) наряду с клинической тяжестью течения болезни (III ФК ХСН) и ФВ ЛЖ <35% оказались факторами, значимо ухудшающими прогноз больных ХСН при низкой и промежуточной ФВ ЛЖ.

На рисунке 3 представлено влияние комбинации всех трех факторов на выживаемость пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <50% при длительном наблюдении. Как видим, снижение отношения рисков смерти у пациентов с II ФК ХСН с ФВ выше 35% и сохраненной вариабельностью

АД (адекватным снижением в дневное время) составляет 66% ($p=0,0034$), то есть почти в три раза ниже в сравнении с более тяжелым III ФК ХСН, низкой ФВ ЛЖ $<35\%$ и низкой вариабельностью АД.

Как уже было показано (табл. 2), повышенная суточная ЧСС и сниженный уровень суточного АД оказывали негативное влияние на выживаемость пациентов с ХСН в однофакторном прогнозе. С другой стороны, большинство препаратов, рекомендованных для лечения этого синдрома, оказывают влияние на давление и ЧСС, более того, показания к их применению зависят от исходной величины данных параметров. Поэтому мы предприняли отдельный анализ комбинированного влияния суточных показателей ЧСС и АД на прогноз пациентов с ХСН и сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ.

На рисунке 4 показаны кривые выживаемости в зависимости от тертилей суточной ЧСС (верхняя против нижней) и медианы суточного САД. Как видно из рисунка, увеличение суточной ЧСС с 60 до 71 уд./мин при суточном САД выше медианы (>103 мм рт. ст.) приводит к повышению риска смерти в 1,5 раза ($p=0,006$). В то же время аналогичное увеличение ЧСС за 24 часа с 60 до 71 уд./мин при суточном САД ниже медианы (≤ 103 мм рт. ст.) сопровождается ростом риска смерти в 3,9 раза ($p=0,037$).

Наилучшая выживаемость пациентов с ХСН отмечена при более низкой суточной ЧСС (<60 уд./мин) и при сохранном суточном САД выше медианы (>103 мм рт. ст.). Наихудшая выживаемость – в подгруппе больных с высокой суточной ЧСС (>71 уд./мин) и сниженном суточном уровне САД (≤ 103 мм рт. ст.). Риск летального исхода между этими группами различался в 5,6 раза ($p=0,009$). Поэтому можно сделать вывод, что сочетание тахикардии с гипотонией максимально ухудшает выживаемость пациентов с ХСН.

Учитывая этот факт, мы разделили обследованных больных с ХСН II–III ФК с ФВ $<50\%$ на четыре группы по медиане дневной ЧСС и медиане суточного САД (рис. 5).

Самой многочисленной оказалась группа с дневной ЧСС меньше медианы (≤ 69 уд./мин) и одновременно сохранным суточным САД (>103 мм рт. ст.) – 38,1% всех больных. Эта же группа пациентов имела максимально благоприятный прогноз. Смертность составила 15,3%.

Второй по численности оказалась группа с дневной ЧСС выше медианы (>69 уд./мин) и сохранным суточным САД (>103 мм рт. ст.) – 30,3% пациентов. Смертность составила 44,7%, что значительно выше, чем в предыдущей группе ($p=0,014$).

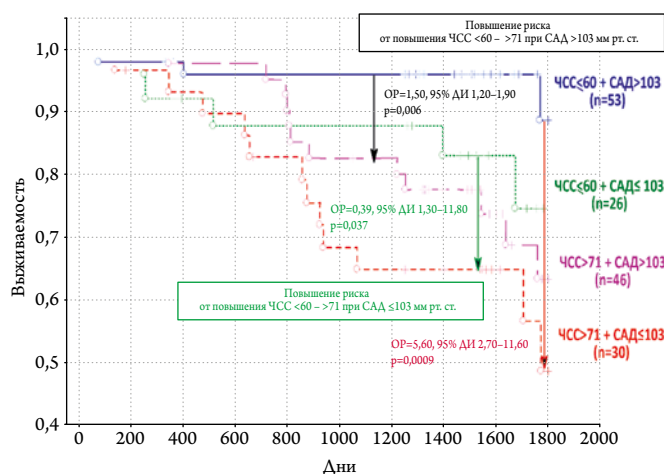
Третьей по числу пациентов была группа с дневной ЧСС меньше медианы (≤ 69 уд./мин), но сниженным суточным САД (≤ 103 мм рт. ст.) – 16,1%, в которой смертность

Таблица 4. Многофакторный анализ Кокса по поиску факторов, значимо влияющих на прогноз больных ХСН с ФВ ЛЖ $<50\%$ при исключении влияния проводившейся терапии

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ФК ХСН (III)	2,25	1,41–3,59	0,004
ФВ ЛЖ ниже медианы ($<35,3\%$)	2,74	1,63–4,63	0,001
Нет эпизодов гипотензии по САД днем	2,37	1,26–4,45	0,024
Вариабельность САД ночью $<7,5$ мм рт. ст.	1,92	1,14–3,23	0,039

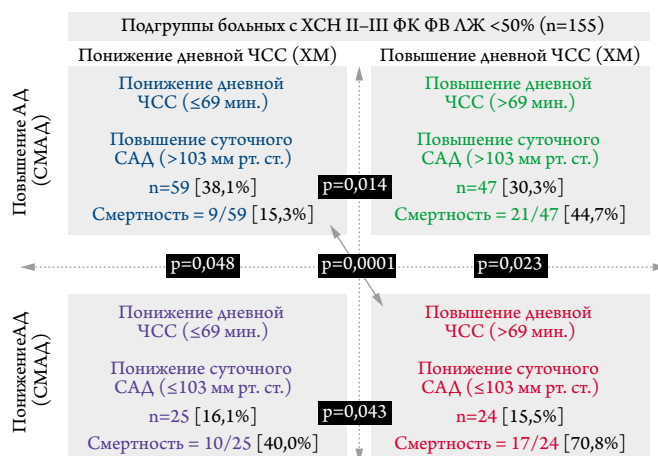
ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 4. Выживаемость больных с ХСН и ФВ ЛЖ $<50\%$ в зависимости от величины суточной ЧСС и суточного САД



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление.

Рисунок 5. Деление больных ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ $<50\%$ на группы в зависимости от медианы дневной ЧСС и суточного САД



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХМЭКГ – Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

составила 40%, что сравнимо со второй группой. Различия в частоте смертельных исходов по сравнению с первой группой были статистически значимыми ($p=0,048$).

Таким образом, как увеличение дневной ЧСС выше медианы (до 44,7%), так и снижение суточного САД ниже медианы (до 40,0%), приблизительно одинаково повышают смертность больных ХСН.

Самой меньшей по числу больных (15,5%) была подгруппа с одновременно повышенной дневной ЧСС (>69 уд./мин) и суточным АД ниже медианы (≤ 103 мм рт. ст.), в которой смертность оказалась максимальной – 70,8%. Таким образом, одновременное повышение ЧСС и снижение АД максимально ухудшают прогноз пациентов с ХСН.

Исходя из полученных результатов, продуктивным может быть выделение подгрупп больных с различными исходными ЧСС и САД для выбора разных вариантов лечения, в зависимости от влияния рекомендованных препаратов для лечения ХСН на эти показатели.

Обсуждение

Основной задачей проводимого исследования была критическая оценка влияния ЧСС и АД на прогноз пациентов с ХСН с синусовым ритмом и сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ. В избранной группе больных для оптимальной оценки вклада этих показателей использованы методы суточного мониторинга ЧСС и АД.

Из 155 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $<50\%$ в течение 5-летнего наблюдения умерло 57 (36%) обследованных. На первом этапе при проведении однофакторного анализа подтвердилась роль двух ключевых факторов, влияющих на прогноз больных со сниженной ФВ ЛЖ:

- собственно тяжесть ХСН (III ФК против II ФК), значимо увеличивавшая риск смерти в 2,76 раза ($p<0,0001$);
- степень ремоделирования сердца, характеризовавшаяся величиной ФВ ЛЖ ниже медианы ($<35,3\%$) и повышавшая шансы умереть в 3,57 раза ($p<0,0001$).

Наличие АГ в анамнезе или повышенное АД в процессе обследования сопровождалось значимым снижением риска негативного прогноза на 66% ($p=0,002$). Наоборот, гипотония (САД <115 мм рт. ст. при офисном измерении и ≤ 103 мм рт. ст. суточного АД по СМАД) оказалась предиктором плохого прогноза и значимо повышала риск смерти в 2,17 раза ($p=0,04$) [10]. Наряду с этим тахикардия в виде увеличения среднесуточной ЧСС более 71 уд./мин (верхняя тертиль) в сравнении с ЧСС менее 60 уд./мин (нижняя тертиль) также оказывала негативное влияние на прогноз пациентов, но относительно меньшее, чем гипотония. Риск смерти пациентов с СНнФВ и СНпФВ при увеличении суточной ЧСС более 71 уд./мин увеличивался в 1,5 раза ($p=0,002$).

Хорошо известен факт, что при серьезном дисбалансе нейrogормонов при хронической гиперактивации РААС и симпатико-адреналовой системы (САС) у пациентов с клинически выраженной ХСН (II–III ФК) имеет место «монотонная тахикардия» со снижением вариабельности сердечного ритма [11, 12]. В недавнем исследовании ОНИКС в очередной раз была продемонстрирована связь сниженной вариабельности ритма с риском жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [9]. Это возможный дополнительный фактор негативного влияния низкой вариабельности сердечного ритма на прогноз больных ХСН [13].

Гораздо меньше данных о вариабельности АД у пациентов с ХСН. В нашем исследовании было продемонстрировано, что низкая вариабельность САД и его снижение ниже медианы, так называемая «монотонная гипотония», также ассоциированы с ухудшением прогноза у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($<50\%$). И напротив, сохранная вариабельность САД снижала риск смерти пациентов с клинически выраженной ХСН. При этом статистически значимая связь с прогнозом была у эпизодов дневной гипотонии (САД $<90/50$ мм рт. ст.), более частых при проведении оптимальной терапии комбинацией иАПФ + БАБ и ассоциированных с 54%-м снижением риска смерти ($p=0,042$), а также у сохранной ночной вариабельности (АД $>15\%$, верхняя тертиль) против сниженной ($<7,5$ мм рт. ст., нижняя тертиль), связанной со снижением риска смерти на 76% ($p=0,027$).

При многофакторном анализе с использованием модели Кокса только три показателя – более тяжелый ФК ХСН, более низкая ФВ и отсутствие адекватной терапии нейrogормональными модуляторами (иАПФ+БАБ) статистически значимо ухудшали прогноз пациентов с ХСН. При этом показатели вариабельности САД днем и ночью утрачивали связь с прогнозом (сохранялась лишь тенденция).

При исключении из анализа фактора терапии, который связан с плохой обученностью врачей и низкой приверженностью больных к лечению, оба исследованных показателя вариабельности САД вновь продемонстрировали статистическую связь с прогнозом больных ХСН. Так, сочетание низкой вариабельности ночного САД ($<7,5$ мм рт. ст.) с более тяжелым III ФК увеличивало риск смерти больных ХСН с ФВ ЛЖ $<50\%$ в 3,9 раза ($p<0,0001$), а комбинация низкой вариабельности САД днем (отсутствие эпизодов гипотонии) с клинически более тяжелой ХСН III ФК повышала шансы на негативный прогноз в 9,2 раза ($p<0,0001$).

На заключительном этапе исследования мы оценили сочетанное влияние показателей суточной ЧСС и суточного САД на прогноз больных с СНнФВ и СНпФВ. Это имеет принципиальное значение, так как офисное изме-

рение ЧСС и АД, используемое в рутинной практике, имеет высокую вариабельность, которая зависит не только от характеристики самой ХСН. Морально-психологический статус пациента, время дня, погода, даже присутствие медицинского персонала могут воздействовать на эти параметры. Поэтому только исследование суточных параметров ЧСС и АД может исчерпывающе объяснить влияние этих показателей на прогноз пациентов с ХСН и систолической дисфункцией.

У пациентов с суточным САД выше среднего (>103 мм рт. ст.) увеличение суточной ЧСС от менее 60 уд./мин до более 71 уд./мин (нижняя и верхняя тертиль соответственно) сопровождалось увеличением риска смерти в 1,5 раза ($p=0,006$), а такое же повышение ЧСС у пациентов с суточным САД ниже среднего (≤ 103 мм рт. ст.) увеличивало риск смерти уже в 3,9 раза ($p=0,037$). Пациенты с ХСН и ЧСС >71 уд./мин и одновременным снижением суточного САД ≤ 103 мм рт. ст. имеют шансы умереть в 5,6 раза больше ($p=0,0009$), чем больные с суточной ЧСС ниже 60 уд./мин и суточным САД выше среднего.

Для удобства мы провели анализ в 4 группах пациентов с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ $<50\%$, который очевидно подтвердил наши предположения.

Больные с оптимальным уровнем суточного АД (>103 мм рт. ст.) и одновременно нормальной средней дневной ЧСС (≤ 69 уд./мин), составляющие около 40% всех изученных больных, имеют и лучший прогноз (смертность 15,3%). Этим пациентам возможно одновременное назначение препаратов, снижающих как АД, так и ЧСС. В этом случае можно приветствовать алгоритм лечения, подразумевающий одновременное назначение всех четырех препаратов, улучшающих прогноз пациентов с ХСН: АРНИ с БАБ, АМКР и ИНГТ-2, с параллельным постепенным медленным титрованием дозировок АРНИ и БАБ. При недостаточном контроле ЧСС больным с СНФВ возможно добавление ивабрадина.

У больных с сохранным уровнем суточного САД (>103 мм рт. ст.), но увеличенной средней дневной ЧСС >69 уд./мин (около 30% всех пациентов) смертность уже около 40%, а алгоритм лечения должен подразумевать активное титрование дозировок БАБ при необходимости в комбинации с ивабрадином. Одновременно возможно назначение ИНГТ-2 и АМКР. Применение АРНИ или иАПФ требует осторожности и медленного постепенного титрования их доз.

У пациентов с суточным САД ниже среднего (≤ 103 мм рт. ст.), которых в нашем исследовании оказалось 31,6%, смертность оказалась равной 40% при средней дневной ЧСС ≤ 69 уд./мин и самой высокой – 70,8% при сочетании низкого АД с увеличенной (>69 уд./мин) средней дневной ЧСС. В этих группах применение АРНИ не показано, а старт лечения с иАПФ, и особен-

но титрование их доз, может осложняться прогрессирующим снижением АД. Если назначение иАПФ окажется сложным, в группе со средней дневной ЧСС ≤ 69 уд./мин и средним САД за 24 часа ≤ 103 мм рт. ст. целесообразно начало лечения с комбинации ИНГТ-2 и АМКР с последующим постепенным присоединением иАПФ и БАБ.

В наиболее проблемной подгруппе с тахикардией и гипотонией главной задачей выглядит снижение ЧСС, способное сопровождаться некоторым повышением АД и увеличением «окна возможностей» для успешного применения других препаратов, рекомендованных для успешной терапии ХСН. Как было показано в исследовании CIBIS-3, в этом случае для предотвращения падения АД может быть рекомендован старт лечения с маленьких доз БАБ, максимально эффективный при снижении ФВ ЛЖ $<28\%$ [14]. Но даже невысокие дозы БАБ способны к снижению АД у декомпенсированных пациентов, что затрудняет титрование их доз [15]. В этих случаях на помощь приходит ивабрадин, не снижающий АД и эффективно контролирующий ЧСС [16]. При сочетании с ивабрадином удастся быстрее титровать БАБ и достигать более высоких, адекватных их доз [17]. На втором этапе к терапии ивабрадином и БАБ добавляются ИНГТ-2 и АМКР, а также медленно титруются блокаторы РААС. Хочется отметить, что снижение АД при декомпенсированном ЛЖ благо, так как снижается посленагрузка, постепенно уменьшается ремоделирование сердца, что вкупе с контролем ЧСС, со временем сопровождается восстановлением сократительной способности, насосной функции ЛЖ и нормализацией АД.

Заключение

Низкое САД (в том числе суточное с уменьшенной его вариабельностью в дневные и ночные часы) в сочетании с высокой ЧСС (в том числе по данным Холтеровского мониторирования) дополнительно к низкой ФВ ЛЖ, более тяжелому клиническому течению ХСН и отсутствию адекватной терапии нейрогормональными модуляторами (блокаторами РААС и БАБ) оказывают значимое влияние на повышение риска смерти.

Выделение четырех типов ХСН II–III ФК с синусовым ритмом и ФВ $<50\%$ по комбинации ЧСС и АД позволяет определять пациентов с неблагоприятным прогнозом, что поможет разработать дифференцированные подходы к терапии с учетом клинических особенностей.

Ограничения исследования

Малый размер исследования, отсутствие информации о динамике терапии во время наблюдения пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.05.2021

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiia*. 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]
2. 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]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1678
3. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772–810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
4. 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. Галаявич 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
5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: 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
6. 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
7. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareishvili E.V., Gorieva Sh.B. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Manual for doctors. -M.: Medika;2007. – 72 p. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. – М.: Медика, 2007. – 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
8. Kapanadze L.G., Gerasimova V.V., Mareev Yu.V., Rogoza A.N., Mareev V.Yu. Factors affecting the 5-year survival rate of patients with mild and moderate CHF: the role of the office blood pressure level and indicators of the daily blood pressure profile in the prognosis of the disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(6):353–61. [Russian: Капанадзе Л.Г. Герасимова В.В., Мареев Ю.В., Рогоза А.Н., Мареев В.Ю. Факторы, влияющие на 5-летнюю выживаемость больных легкой и умеренной ХСН: роль уровня офисного АД и показателей суточного профиля АД в прогнозе заболевания. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(6):353–61]
9. Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Influence of Omega-3 PUFA on Non-invasive factors determining the risk of arrhythmias excess and sudden cardiac death in patients with HFpEF with ischemic etiology (ONYX). *Kardiologiia*. 2020;60(10):86–98. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. Влияние Омакора на неинвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС). *Кардиология*. 2020;60(10):86–98]. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1327
10. Kapanadze L.G., Petrukhina A.A., Nasonova S.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Yu. The role of hypotension as a factor of unfavorable prognosis in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2011;51(10):53–60. [Russian: Капанадзе Л.Г., Петрухина А.А., Насонова С.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Роль гипотонии как фактора неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011;51(10):53–60]
11. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging*. 2018;10(2):166–77. DOI: 10.18632/aging.101386
12. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Gross Fisher S, Fletcher RD, Singh SN et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(1):24–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02380-9
13. Arbolishvili G.N., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Belenkov Yu.N. The relationship of various indicators of heart rate variability with the mechanism of death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):172–8. [Russian: Арболишвили Г.Н. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Беленков Ю.Н. Связь различных показателей вариабельности ритма сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(4):172–8]
14. Willenheimer R. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320
15. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *European Heart Journal*. 2009;30(18):2186–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp323
16. Borer JS, Bohm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2813–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs259
17. Bagrii AE, Schukina EV, Samoilova OV, Pricolota OA, Malovichko SI, Pricolota AV et al. Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study. *Advances in Therapy*. 2015;32(2):108–19. DOI: 10.1007/s12325-015-0185-5

Завадовский К. В., Саушкин В. В., Варламова Ю. В.,
Мишкина А. И., Шипулин В. В., Лебедев Д. И., Попов С. В.

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

МЕХАНИЧЕСКАЯ ДИССИНХРОНИЯ В ПРОГНОЗЕ ОТВЕТА НА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Цель	Оценка прогностической значимости показателей механической диссинхронии (МД) левого желудочка, определенных по данным синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ) перфузионной сцинтиграфии миокарда (ЭКГ–ПСМ), в прогнозе эффективности ресинхронизирующей терапии (РТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Материал и методы	В проспективное исследование были включены 32 пациента с ХСН неишемической этиологии и наличием стандартных показаний к РТ. Все пациенты прошли полное клинико-инструментальное обследование, включающее суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). С целью оценки перфузии, контрактильной функции и МД миокарда левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам до РТ была проведена перфузионная сцинтиграфия миокарда в состоянии покоя. Помимо размера дефекта перфузии в покое и показателей гемодинамики, определяли МД ЛЖ. Для анализа диссинхронии использовали следующие показатели: стандартное отклонение фазы (PSD), ширину фазовой гистограммы (HBW), асимметрию и крутизну фазовой гистограммы. Для оценки эффективности лечения через 6 мес после РТ были проведены оценка клинического статуса пациентов (шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН) и ЭхоКГ. Критерием положительного ответа на РТ считали увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 5% и/или снижение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ на 15% по сравнению с дооперационными значениями.
Результаты	По данным ЭКГ–ПСМ у всех пациентов были выявлены сцинтиграфические признаки тяжелой ХСН с дилатацией полости ЛЖ (конечный диастолический объем – КДО 246 [217; 269] мл), а также выраженной механической и электрической диссинхронии. Показатели механической диссинхронии имели следующие значения: PSD 53 [41; 61]°, HBW 176 [136; 202]°, асимметрия 1,62 [1,21; 1,89], крутизна 2,81 [1,21; 3,49]. Длительность QRS составила 165 [155; 175] мс. При этом перфузия миокарда ЛЖ была умеренно нарушена (размер дефекта перфузии в покое 4 [3; 10] %). Средний срок наблюдения после установки ресинхронизирующего устройства составил 6±1,7 мес. Согласно выбранным критериям, 20 (63%) пациентов были расценены как ответившие на лечение, 12 (37%) – как не ответившие на лечение. До имплантации кардиоресинхронизирующего устройства ответившие и не ответившие на лечение различались только по МД ЛЖ (PSD 44 [35; 54]° vs 63 [58; 72]°; $p=0,0001$); HBW 158 [118; 179]° vs 205 [199; 249]°; $p=0,0001$; асимметрия 1,77 [1,62; 2,02] vs 1,21 [0,93; 1,31]; $p=0,0001$; крутизна 3,03 [2,60; 3,58] vs 1,21 [0,19; 1,46]; $p=0,0001$) соответственно. По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что значения МД являлись статистически значимыми предикторами положительного ответа на РТ. При многофакторном логистическом анализе крутизны фазовой гистограммы (отношение шансов – ОШ 1,196; 95% доверительный интервал – ДИ 1,04–1,37) и PSD (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,47–0,97) были определены как независимые предикторы ответа на РТ. По результатам ROC-анализа при PSD <55° и крутизне фазовой гистограммы >1,54 можно прогнозировать успешность РТ (AUC= 0,92; $p=0,0001$).
Заключение	Показатели МД ЛЖ, определенные с помощью ЭКГ–ПСМ, позволяют прогнозировать эффективность РТ у пациентов с ХСН неишемического генеза. В этой группе пациентов высокие значения стандартного отклонения и низкие величины крутизны фазовой гистограммы явились независимыми критериями отсутствия ответа на РТ через 6 мес наблюдения.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; перфузионная сцинтиграфия миокарда; ресинхронизирующая терапия; механическая диссинхрония; прогноз
Для цитирования	Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Varlamova Yu.V., Mishkina A.I., Shipulin V.V., Lebedev D.I. et al. Mechanical Dyssynchrony for Prediction of the Cardiac Resynchronization Therapy Response in Patients with Dilated Cardiomyopathy. Kardiologiya. 2021;61(7):14–21. [Russian: Завадовский К.В., Саушкин В.В., Варламова Ю.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Лебедев Д.И. и др. Механическая диссинхрония в прогнозе ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Кардиология. 2021;61(7):14–21]
Автор для переписки	Саушкин Виктор Вячеславович. E-mail: saushkin.w@gmail.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из основных проблем современной кардиологии. По мнению J. G. F. Cleland [1], конец XX и начало XXI века – время начала эпидемии ХСН, которая в ближайшее время охватит почти все страны. Достаточно большое число больных с сердечной недостаточностью составляют лица пожилого и старческого возраста [2, 3]. В России, где численность людей пенсионного возраста превышает 30 млн, распространенность ХСН составляет 10,2% [4]. Наиболее хорошо изучены этиология, особенности течения и вопросы терапии ХСН у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [5–7]. Медикаментозная терапия у пациентов этой сложной группы не всегда оказывается успешной, а хирургические методы лечения (кардиомиопластика, имплантация искусственного ЛЖ, трансплантация сердца и др.) не нашли широкого применения по причине недостаточной эффективности, наличия ряда осложнений, а также возрастных ограничений для проведения столь тяжелых хирургических вмешательств. Одним из самых перспективных и доступных способов лечения ХСН является метод ресинхронизирующей терапии (РТ). Эффективность РТ у больных с выраженной ХСН доказана в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях [8–12]. Данный вид лечения внес существенные изменения в терапию пациентов с медикаментозно рефрактерной ХСН, сочетающейся с сердечной диссинхронией. Объединенные данные 7 рандомизированных исследований сообщают о позитивном влиянии РТ на показатели летальности, связанные с прогрессированием ХСН [13]. Тем не менее у 30% пациентов улучшение сократительной функции сердца и клинического статуса не наступает [14, 15]. Это свидетельствует о том, что существующие критерии отбора пациентов на РТ не всегда эффективны. В связи с этим представляется актуальным поиск дополнительных критериев отбора пациентов с ХСН для проведения РТ.

У пациентов с ХСН часто выявляется механическая диссинхрония (МД). В ряде исследований показано, что оценка МД может играть ключевую роль в прогнозировании ответа на РТ [16–19]. Самым доступным методом оценки контрактильной функции сердца является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако многоцентровое исследование PROSPECT показало, что ни один из стандартных эхокардиографических параметров диссинхронии не был надежным прогностическим показателем ответа на РТ [10]. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что тканевая доплерография миокарда с использованием модуля количественного анализа strain rate imaging, а также 2D и 3D speckle tracking, демонстрирует хорошие результаты в прогнозировании ответа на РТ [20].

В ряде работ показано, что радионуклидные методы исследования позволяют с более высокой точностью оценивать МД ЛЖ и играют важную роль в прогнозе результатов РТ [21–23]. Для сцинтиграфической оценки МД применяют радионуклидную равновесную вентрикулографию [24] и синхронизированную с электрокардиограммой (ЭКГ) перфузионную сцинтиграфию миокарда (ЭКГ–ПСМ) [25].

Следует отметить, что результаты большинства исследований, выполненных с использованием данной техники, основаны на смешанных выборках, включающих пациентов с ХСН различной этиологии. Существуют лишь единичные работы, в которых избирательно анализировались больные с ХСН ишемической и неишемической этиологии [18, 19, 26]. Кроме того, в данных работах представлены различные предельные значения показателей МД ЛЖ для ответивших и не ответивших на РТ.

Цель

Оценка прогностической значимости показателей МД ЛЖ, определенных по данным ЭКГ–ПСМ, в прогнозе эффективности РТ у пациентов с ХСН неишемической этиологии.

Материал и методы

Пациенты и протокол исследования

В проспективное исследование были включены 32 пациента с ХСН неишемической этиологии (20 мужчин; средний возраст 54 ± 12 лет). Критериями включения в исследование были показания у РТ: функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности II–III ($n=10/22$), ширина комплекса QRS >150 мс, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБАНПГ) [27]. Для исключения ишемической этиологии ХСН всем пациентам выполнена коронарография, по результатам которой не выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции. Пациентам с постоянной формой фибрилляции предсердий формировали полную искусственную атриовентрикулярную блокаду.

Все пациенты прошли полное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, общеклиническое и биохимическое исследование крови, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ.

С целью оценки перфузии и контрактильной функции и МД ЛЖ всем пациентам до РТ была проведена ЭКГ–ПСМ в состоянии покоя. Через 6 мес после РТ проводились оценка клинического статуса пациентов (шкала

оценки клинического состояния пациентов с ХСН [5]) и ЭхоКГ. Критерием положительного ответа на РТ считали увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более и/или снижение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ на 15% и более по сравнению с дооперационными значениями [21, 25, 28–30].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice [31] и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование зарегистрировано на сайте <https://clinicaltrials.gov/> (MIBGinCRT (ID: NCT03667989)). До включения в исследование у всех его участников было получено письменное информированное согласие.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда выполняли в покое на гамма-камере с кадмий-цинк-теллуровыми (CZT) детекторами (Discovery NM/CT 570с; . В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали ^{99m}Tc -технетрил в дозе 370–450 МБк. Запись сцинтиграфического изображения выполняли через 1,5 ч после инъекции РФП в синхронизированном с ЭКГ режиме (представительный сердечный цикл был сформирован из 16 кадров). Изображения были записаны в течение 360 с с использованием низкоэнергетического коллиматора (19 проекций, матрица 32×32 пиксела, размер пиксела 4 мм), с коррекцией аттенуации по данным низкодозной компьютерной томографии. Центр энергетического окна был установлен на фотопик 140 кЭв, ширина энергетического окна составила 20%. Общая эффективная лучевая нагрузка 6 мЗв.

Обработка изображений

Полученные изображения были реконструированы на рабочей станции Xeleris 4.0 с использованием итеративной реконструкции (60 итераций; Green OSL Alpha 0,7; Green OSL Beta 0,3) для получения перфузионных изображений по стандартным осям сердца (короткая, вертикальная длинная и горизонтальная длинная). Для дальнейшей реконструкции изображений использовали программное обеспечение Myovation for Alcyone с применением фильтра Butterworth (частота 0,37; порядок 7). Реконструкция выполнена в матрице 70×70 пикселей с 50 срезами. Томографические изображения миокарда обрабатывали с использованием программного пакета Emory Cardiac Toolbox. Для анализа механической диссинхронии были определены следующие показатели: стандартное отклонение фазы (PSD), ширина фазовой гистограммы (HBW), асимметрия (S) и крутизна (K) фазовой гистограммы [25].

Статистическая обработка

Данные представлены в виде Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] и абсолютного числа (%). Проверку на соответствие выборок закону нормального распределения проводили согласно критерию Шапиро–Уилка. Проверку достоверности различий количественных данных осуществляли в соответствии с критерием Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена. Для оценки влияния МД на результат РТ проводили однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с последующим расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Для нахождения границы отсечения (cut-off value) исходных сцинтиграфических показателей для прогнозирования ответа на РТ проводили ROC-анализ с построением характеристических кривых. Изменения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ данных был проведен с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 24.0 и Medcalc версия 17.4.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов и результаты синхронизированной с ЭКГ перфузионной сцинтиграфии миокарда

Характеристика	Значение (n=32)
Клинические показатели	
Возраст, годы	54±12
Пол, % мужчин	20 (63%)
Сахарный диабет	2 (6%)
Гипертоническая болезнь	20 (63%)
Дислипидемия	8 (25%)
Желудочковая тахикардия	24 (75%)
ФК ХСН по NYHA (1/2/3/4)	0/10/22/0
Длительность комплекса QRS, мс	165 [155; 175]
ПБАНПГ, %	100
Результаты ЭКГ–ПССМ	
SRS	4 [3; 10]
КДО, мл	246 [217; 269]
КСО, мл	184 [154; 202]
ФВ ЛЖ, %	26 [20; 30]
PSD, °	53 [41; 61]
HBW, °	176 [136; 202]
Асимметрия*	1,62 [1,21; 1,89]
Крутизна*	2,81 [1,21; 3,49]

* – безразмерная величина; NYHA – New York Heart Association (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);

ЭКГ–ПССМ – синхронизированная с ЭКГ перфузионная сцинтиграфия миокарда; ПБАНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; SRS – Summed Rest Score (индекс общего нарушения перфузии); КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; PSD – Phase Standard Deviation (стандартное отклонение фазы); HBW – Histogram Bandwidth (ширина фазовой гистограммы).

Результаты

Клиническая характеристика и результаты ЭКГ–ПМС пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

В исследовании преобладали пациенты с ХСН III ФК по классификации NYHA. Продолжительность комплекса QRS у всех обследуемых составила более 150 мс. Все пациенты принимали диуретики, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. По данным ЭКГ–ПМС у всех пациентов выявлены скintiграфические признаки тяжелой ХСН с дилатацией полости и сниженной ФВ ЛЖ, а также умеренное нарушение перфузии миокарда. МД определялась как превышение пороговых значений следующих показателей: PSD >24,4° (у мужчин) и >22,2° (у женщин); HBW >62,2° (у мужчин) и >49,8° (у женщин) [25].

Корреляция между показателями МД, объемами и глобальной сократимостью ЛЖ

Были выявлены корреляции между КДО и МД ЛЖ (КДО vs PSD: $r=0,77$, $p=0,0001$; КДО vs HBW: $r=0,79$, $p=0,001$; КДО vs S: $r=-0,53$, $p=0,001$; КДО vs K: $r=-0,46$, $p=0,001$). Между ФВ ЛЖ и показателями МД также выявлены корреляции средней силы (ФВ vs PSD: $r=-0,57$, $p=0,002$; ФВ vs HBW: $r=-0,56$, $p=0,003$; ФВ vs S: $r=0,61$, $p=0,001$; ФВ vs K: $r=0,52$, $p=0,007$). Длительность комплекса QRS достоверно коррелировала с PSD ($r=0,57$, $p=0,003$), HBW ($r=0,56$, $p=0,003$). Кроме того, была найдена ассоциация размера дефекта перфузии в покое с показателями асимметрии и крутизны фазовой гистограммы (S: $r=-0,45$, $p=0,04$; K: $r=-0,46$, $p=0,03$). При этом ширина и стандартное отклонение фазовой гистограммы не проявили статистически значимой связи с величиной дефекта перфузии в покое.

Анализ отдаленных результатов

Средняя длительность наблюдения после установки и активации ресинхронизирующего устройства составила $6\pm 1,7$ мес. Согласно выбранным критериям, 20 (63%) пациентов были расценены как ответившие на РТ, 12 (37%) – как не ответившие. До установки устройства группы ответивших и не ответивших на РТ были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, показателям гемодинамики и перфузии миокарда. При этом по показателям МД ЛЖ группы статистически значимо различались (табл. 2).

Результаты логистического анализа

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что все оцениваемые показатели МД являлись статистически значимыми предикторами положительного ответа на РТ (табл. 3).

При использовании многофакторной логистической модели с включением показателей МД, сократимости ЛЖ, возраста, пола, факторов риска и других клинических переменных установлено, что только показатель крутизны фазовой гистограммы (ОШ 1,196; 95% ДИ 1,04–1,37) проявил себя как единственный независимый предиктор положительного ответа на РТ. В прогностической модели без включения показателей крутизны и асимметрии фазовой гистограммы только показатель PSD (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,47–0,97) оказался независимым предиктором ответа на РТ.

Затем был выполнен ROC-анализ для показателей PSD и крутизны фазовой гистограммы, так как эти скintiграфические индексы показали статистическую значимость в многофакторном анализе. Было установлено, что стандартное отклонение фазы (PSD) менее 55° (чувствительность 89% и специфичность 100%) и увеличение крутизны фазовой гистограммы более 1,54 (чувствительность 89% и специфичность 100%) позволяют прогнозировать достижение положительного результата РТ (AUC=0,92; $p=0,0001$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных клинических показателей и данных ЭКГ–ПМС пациентов, ответивших и не ответивших на РТ, до имплантации ресинхронизирующего устройства

Характеристика	Не ответившие на РТ (n=12)	Ответившие на РТ (n=20)	P
Клинические показатели			
Возраст, годы	54±9	52±9	0,72
Пол, % мужчин	8 (67%)	12 (60%)	0,71
Сахарный диабет	0	2 (10%)	0,30
Гипертоническая болезнь	6 (50%)	14 (70%)	0,75
Дислипидемия	2 (16%)	6 (30%)	0,55
Желудочковая тахикардия	10 (83%)	14 (70%)	0,39
NYHA (1/2/3/4)	0/4/8/0	0/6/14/0	0,84
Длительность комплекса QRS, мс	164±22	164±7	0,33
Результаты ЭКГ–ПМС			
SRS	4 [3; 18]	4 [2; 5]	0,17
КДО, мл	249 [235; 341]	237 [198; 254]	0,06
КСО, мл	179 [172; 273]	185 [142; 201]	0,36
ФВ ЛЖ, %	24 [20; 31]	26 [21; 28]	0,89
PSD, °	63 [58; 72]	44 [35; 54]	0,0001
HBW, °	205 [199; 249]	158 [118; 179]	0,0001
Асимметрия*	1,21 [0,93; 1,31]	1,77 [1,62; 2,02]	0,0001
Крутизна*	1,21 [0,19; 1,46]	3,03 [2,60; 3,58]	0,0001

* – безразмерная величина; NYHA – New York Heart Association (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); РТ – ресинхронизирующая терапия; ЭКГ–ПМС – синхронизированная с ЭКГ перфузионная скintiграфия миокарда; SRS – Summed Rest Score (индекс общего нарушения перфузии); КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; PSD – Phase Standard Deviation (стандартное отклонение фазы); HBW – Histogram Bandwidth (ширина фазовой гистограммы).

Таблица 3. Результаты однофакторного логистического анализа клинических данных и показателей механической диссинхронии в прогнозе ответа на РТ

Характеристика	Правильная классификация, %	ОШ* (95% ДИ)	Р
Клинические показатели			
Возраст	62,5	0,93 (0,86–1,00)	0,06
Пол, % мужчин	62,5	1,33 (0,29–5,96)	0,71
Сахарный диабет	66,7	1,01 (0,59–1,90)	0,84
Гипертоническая болезнь	66,7	0,64 (0,13–3,14)	0,59
Дислипидемия	66,7	1,71 (0,28–10,59)	0,56
Желудочковая тахикардия	62,5	2,14 (0,36–12,89)	0,41
NYHA	62,5	0,84 (0,19–3,98)	0,84
Длительность QRS	62,5	1,00 (0,95–1,06)	0,93
Результаты ЭКГ-ПСМ			
SRS	80,0	0,93 (0,81–1,069)	0,31
PSD	84,6	0,67 (0,48–0,97)	0,03
HBW	92,3	0,88 (0,78–0,99)	0,05
Асимметрия	84,6	2,15 (1,12–3,91)	0,01
Крутизна	84,6	1,12 (1,01–1,37)	0,01

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; SRS – Summed Rest Score (индекс общего нарушения перфузии); КДО – конечный диастолический объем; РТ – ресинхронизирующая терапия; PSD – Phase Standard Deviation (стандартное отклонение фазы); HBW – Histogram Bandwidth (ширина фазовой гистограммы). ЭКГ-ПСМ – синхронизированная перфузионная скintiграфия миокарда.

Обсуждение

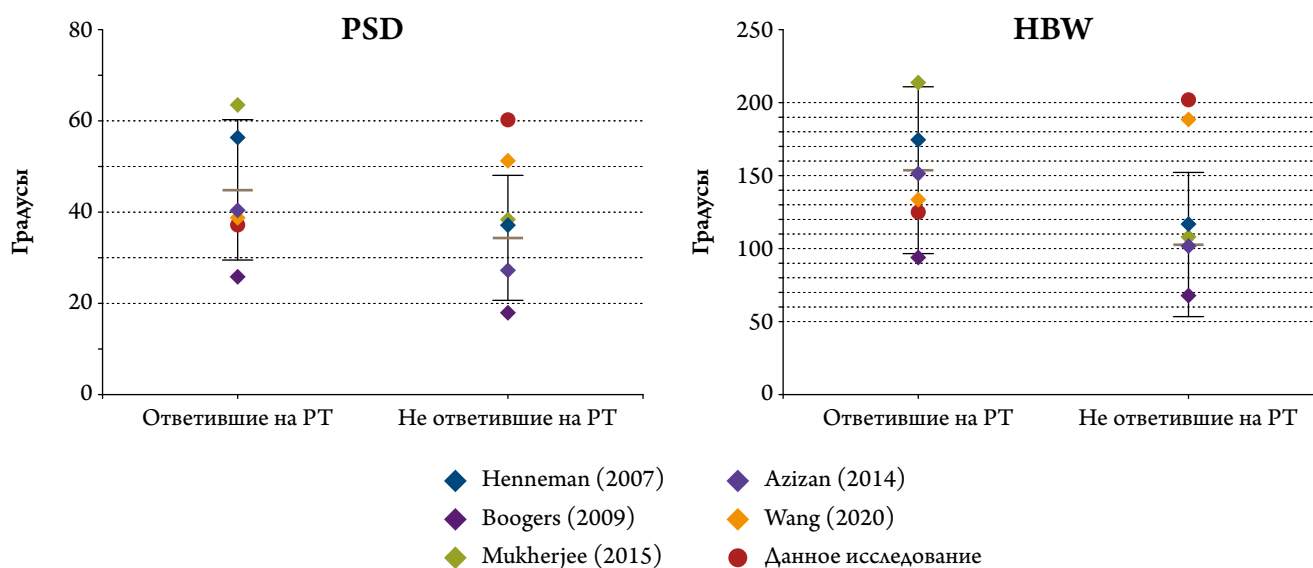
По результатам данного исследования установлено, что у пациентов с ХСН неишемического генеза величины МД, определенные по данным ОФЭКТ миокарда,

синхронизированной с ЭКГ, статистически значимо различались между ответившими и не ответившими на РТ. Согласно результатам регрессионного логистического анализа, показатели МД ЛЖ, определенные по данным ЭКГ-ПСМ, обладают прогностической значимостью в аспекте эффективности РТ.

Полученные результаты согласуются с результатами работы С. Wang и соавт. [19], в которой у пациентов с дилатационной кардиомиопатией МД была более выражена у не ответивших на РТ. В нашей работе дополнительно показано, что асимметрия и крутизна фазовой гистограммы, определенные по данным ЭКГ-ПСМ, позволяют прогнозировать эффективность РТ. В работе N. Kano и соавт. [32] также показано, что у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и узким комплексом QRS высокие значения энтропии, определенные по результатам ЭКГ-ПСМ, ассоциированы с большей частотой неблагоприятных кардиальных исходов. Отличие нашей работы в том, что прогностическая значимость показателей диссинхронии была установлена у пациентов с широким комплексом QRS.

В большинстве предыдущих работ по этому направлению были получены противоположные результаты – ответившие на РТ отличались от не ответивших большими значениями диссинхронии ЛЖ по данным ЭКГ-ПСМ [16–18, 26]. При этом обращает внимание выраженная дисперсия стандартного отклонения фазы (от 5 до 22,2°) и ширины фазовой гистограммы (от 12,7 до 88,6°) между результатами разных исследователей (рис. 1). Важно обратить внимание на том, что в указанных работах, за исключением исследования А. Mukherjee и соавт. [18], вы-

Рисунок 1. Сравнение показателей МД у пациентов с ХСН, ответивших и не ответивших на РТ, по данным настоящего исследования и результатам работ других авторов



PSD – стандартное отклонение фазы; HBW – ширина фазовой гистограммы; МД – механическая диссинхрония; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; РТ – ресинхронизирующая терапия.

борку пациентов составляли преимущественно больные с ХСН ишемической природы.

Вероятно, именно изменения миокарда ишемической природы как причины диссинхронии ассоциированы с большей частотой положительного ответа на РТ. При этом для ХСН неишемической этиологии характерен положительный ответ на РТ при малой выраженности диссинхронии миокарда ЛЖ.

Как известно, у пациентов с ХСН ишемической природы диссинхрония ЛЖ обусловлена наличием постинфарктного рубца [33]. Миокард в остальных отделах ЛЖ при этой форме ХСН может быть нормальным с точки зрения его морфологии и контрактильной функции [34]. Поэтому выраженность диссинхронии отражает размер и глубину зоны постинфарктного нарушения сократимости. Это предположение подтверждается наличием прямой зависимости между размерами дефекта перфузии в покое и величиной диссинхронии у пациентов с ХСН ишемического генеза [35, 36]. Кроме того, установлено, что размер дефекта метаболизма влияет на эффективность РТ [37, 38]. В случае выполнения РТ и установки левожелудочкового электрода за пределами области постинфарктного рубца (в область жизнеспособного миокарда) такой пациент с большой долей вероятности ответит на РТ [35, 39, 40].

При неишемической кардиомиопатии диссинхрония миокарда обусловлена наличием диффузного миокардиального фиброза [41], что находит отражение в повышении показателей диссинхронии. Прямая зависимость между величиной диссинхронии и выраженностью интрамиокардиального фиброза, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), продемонстрирована в предыдущих публикациях [41–43]. Наличие в нашем исследовании прямой связи между МД и объемами ЛЖ, а также обратной связи между МД и сократимостью ЛЖ, подтверждает ассоциацию между высокими показателями диссинхронии и отсутствием ответа на РТ.

Современные методы радионуклидной визуализации в определении диссинхронии ЛЖ и прогнозе РТ

Для оценки МД применяются различные методы визуализации, такие как ЭхоКГ, МРТ, равновесная вентрикулография, перфузионная сцинтиграфия миокарда и позитронно-эмиссионная томография [33].

Радионуклидные методы исследования обладают высокой информативностью и не уступают МРТ в точности оценки гемодинамики сердца [44]. Другими преимуществами радионуклидных методов исследования являются высокая воспроизводимость, независимость от специалиста, проводящего исследование, возможность применения у пациентов после имплантации устройств для мониторинга ответа на терапию.

В 2005 г. J. Chen и соавт. [45] продемонстрировали, что показатели МД ЛЖ могут быть получены ретроспективно из ранее выполненной ОФЭКТ, синхронизированной с ЭКГ, с использованием фазового анализа. Этой группой авторов была разработана база нормальных значений для показателей диссинхронии ЛЖ. Вскоре после этого последовал ряд работ, в которых было показано, что показатели МД ЛЖ, оцениваемые с помощью фазового анализа ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ, имеют высокую воспроизводимость [46]. Кроме того, было показано, что МД ЛЖ умеренно коррелирует с электрической диссинхронией, и, следовательно, позволяет точнее, чем продолжительность комплекса QRS, дифференцировать отвечающих на РТ [22].

Дальнейшие исследования показали, что ответ на РТ зависит от выраженности МД ЛЖ, а именно, чем выше стандартное отклонение фазы и ширины фазовой гистограммы (т. е. чем больше МД ЛЖ), тем выше процент ответа на РТ [16]. Однако эти выводы были получены на смешанных выборках пациентов как с ишемической, так и неишемической природой ХСН (за исключением работы A. Mukherjee и соавт. [18]).

В ряде предыдущих работ было показано, что значения крутизны и асимметрии фазовой гистограммы были связаны с заболеваниями сердца, сопровождающимися нарушениями проводящей системы и сократимости [47–49]. В настоящей работе впервые установлено, что показатель крутизны фазовой гистограммы может быть использован в качестве независимого предиктора ответа на РТ у пациентов с ХСН неишемического генеза и широким комплексом QRS.

Основными ограничениями настоящего исследования являются его одноцентровой характер и относительно малый объем выборки. Срок наблюдения составил 6 мес. В настоящем исследовании были использованы инструментальные критерии оценки ответа на РТ [28] без учета клинических переменных. Использование иных критериев могло привести к другим результатам.

Для более точной оценки информативности данных ЭКГ–ПКСМ в прогнозе результатов РТ требуются дальнейшие исследования с привлечением большего числа пациентов из различных центров.

Заключение

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью неишемической этиологии показатели механической диссоциации левого желудочка, определенные по результатам синхронизированной с электрокардиограммой перфузионной сцинтиграфии миокарда, позволяют прогнозировать эффективность ресинхронизирующей терапии. В этой группе пациентов высокие значения стандартного отклонения и низкие величины крутизны

фазовой гистограммы были независимо ассоциированы с более частым отсутствием ответа на ресинхронизирующую терапию в течение 6 мес наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.11.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cleland J, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *European Heart Journal*. 2001;22(8):623–6. DOI: 10.1053/euhj.2000.2493
2. Lopez-Sendon J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363–9. [Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>]
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
4. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8:7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: 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 (ОДХН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
6. Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of chronic heart failure. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(2):87–93. [Russian: Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(2):87-93]
7. Beggs SAS, McDonagh TA, Gardner RS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine*. 2018;46(10):594–600. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.07.006
8. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540
9. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2461–71. DOI: 10.1056/NEJMoa0706695
10. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140–50. DOI: 10.1056/NEJMoa032423
12. Young JB. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure: The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685–94. DOI: 10.1001/jama.289.20.2685
13. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E et al. Systematic Review: Cardiac Resynchronization in Patients with Symptomatic Heart Failure. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(5):381–90. DOI: 10.7326/0003-4819-141-5-200409070-00101
14. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):194–201. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01747-8
15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1845–53. DOI: 10.1056/NEJMoa013168
16. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Bleeker GB, Ypenburg C et al. Can LV Dyssynchrony as Assessed with Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Predict Response to CRT? *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(7):1104–11. DOI: 10.2967/jnumed.107.039925
17. Boogers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Boersma E et al. Quantitative Gated SPECT-Derived Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Detects Left Ventricular Dyssynchrony and Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(5):718–25. DOI: 10.2967/jnumed.108.060657
18. Mukherjee A, Patel CD, Naik N, Sharma G, Roy A. Quantitative assessment of cardiac mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy using gated myocardial perfusion SPECT. *Nuclear Medicine Communications*. 2015;36(5):494–501. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000282
19. Wang C, Shi J, Ge J, Tang H, He Z, Liu Y et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony to improve cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12350-020-02132-1
20. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Danish Medical Journal*. 2014;61(12):B4981. PMID: 25441737
21. Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, Kalaivani M, Patel C, Pabon LM et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(1):55–64. DOI: 10.1007/s12350-018-01589-5
22. Abraham T, Kass D, Tonti G, Tomassoni GF, Abraham WT, Bax JJ et al. Imaging Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(4):486–97. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.01.005
23. Saushkin V.V., Mishkina A.I., Shipilin V.V., Zavadovsky K.V. The value of radionuclide assessment of mechanical dyssynchrony in patients with cardiac diseases. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(1):186–202. [Russian: Саушкин В.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Значение радионуклидной оценки механической диссинхронии сердца в обследовании пациентов кардиологического профиля. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(1):186-202]. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-1-186-202
24. Zavadovskiy K.V., Saushkin V.V., Pankova A.N., Lishmanov Yu.B. Methodological features of gated blood pool spect data acquisition, imaging processing and results interpretation. *Radiology - practice*. 2011;6:75–83. [Russian: Завадовский К.В., Саушкин В.В., Панькова А.Н., Лешманов Ю.Б. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томографики. *Радиология – практика*. 2011;6:75-83]

25. Jimenez-Heffernan A, Butt S, Mesquita CT, Massardo T, Peix A, Kumar A et al. Technical aspects of gated SPECT MPI assessment of left ventricular dyssynchrony used in the VISION-CRT study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12350-020-02122-3
26. Azizian N, Rastgou F, Ghaedian T, Golabchi A, Bahadorian B, Khanlarzadeh V et al. LV dyssynchrony assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion spect can predict response to crt in patients with end-stage heart failure. *Research in Cardiovascular Medicine*. 2014;3(4):e20720. DOI: 10.5812/cardiomed.20720
27. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070–118. DOI: 10.1093/europace/eut206
28. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778
29. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(10):1238–40. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.06.016
30. Tada T, Osuda K, Nakata T, Muranaka I, Himeno M, Muratsubaki S et al. A novel approach to the selection of an appropriate pacing position for optimal cardiac resynchronization therapy using CT coronary venography and myocardial perfusion imaging: FIVE STaR method (fusion image using CT coronary venography and perfusion SPECT applied for cardiac resynchronization therapy). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12350-019-01856-z
31. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2008;4(1):e5. DOI: 10.2349/bij.4.1.e5
32. Kano N, Okumura T, Isobe S, Sawamura A, Watanabe N, Fukaya K et al. Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(5):1677–87. DOI: 10.1007/s12350-017-0807-1
33. Abu Daya H, Malhotra S, Soman P. Radionuclide Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony. *Cardiology Clinics*. 2016;34(1):101–18. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.08.006
34. Nguyễn UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, Vernooy K, Prinzen FW. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. *EP Europace*. 2018;20(12):1898–909. DOI: 10.1093/europace/euy035
35. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *American Heart Journal*. 2007;153(1):105–12. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.015
36. Stankovic I, Aaronson M, Smith H-J, Voros G, Kongsgaard E, Neskovic AN et al. Dynamic relationship of left-ventricular dyssynchrony and contractile reserve in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2014;35(1):48–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd294
37. Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, Lebedev DI. Perfusion and metabolic scintigraphy with 123I-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30(5):325–33. DOI: 10.1007/s12149-016-1064-0
38. Gulya M.O., Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Lebedev D.I. Metabolism of fatty acids in left ventricle myocardium and the efficacy prognosis of cardio-resynchronizing therapy in dilated cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(9):61–7. [Russian: Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Лебедев Д.И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(9):61–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-61-67
39. Bleeker GB, Kaandorp TAM, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A et al. Effect of Posterolateral Scar Tissue on Clinical and Echocardiographic Improvement After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2006;113(7):969–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543678
40. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(10):1565–70. PMID: 17015888
41. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(7):585–601. DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.585
42. Leyva F, Taylor RJ, Foley PWX, Umar F, Mulligan LJ, Patel K et al. Left Ventricular Midwall Fibrosis as a Predictor of Mortality and Morbidity After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17):1659–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.054
43. Chen Z, Sohal M, Sammut E, Child N, Jackson T, Claridge S et al. Focal But Not Diffuse Myocardial Fibrosis Burden Quantification Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Left Ventricular Reverse Modeling Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(2):203–9. DOI: 10.1111/jce.12855
44. Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: Where is nuclear cardiology now and where should it be? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19(5):1026–43. DOI: 10.1007/s12350-012-9593-y
45. Chen J, Garcia E, Folks R, Cooke C, Faber T, Tauxe E et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2005;12(6):687–95. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2005.06.088
46. Lin X, Xu H, Zhao X, Folks RD, Garcia EV, Soman P et al. Repeatability of left ventricular dyssynchrony and function parameters in serial gated myocardial perfusion SPECT studies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(5):811–6. DOI: 10.1007/s12350-010-9238-y
47. Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S, Candell-Riera J, Pizzi MN, García-Dorado D. Cut-off values of myocardial perfusion gated-SPECT phase analysis parameters of normal subjects, and conduction and mechanical cardiac diseases. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2015;22(6):1247–58. DOI: 10.1007/s12350-015-0143-2
48. Aguadé-Bruix S, Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pizzi MN, García-Dorado D. Mechanical dyssynchrony according to validated cut-off values using gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(3):999–1008. DOI: 10.1007/s12350-016-0684-z
49. Trimble M, Borgesneto S, Smallheiser S, Chen J, Honeycutt E, Shaw L et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(3):298–307. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2007.01.041

Терещенко С. Н.¹, Перепеч Н. Б.², Черемисина И. А.³, Белов В. Н.⁴, Воллис Ю. А.⁵, Испирьян А. А.⁴, Гриднева Е. А.⁵, Исмаилова А. А.⁶, Мальцева М. Н.⁷, Мельникова Е. Г.⁸, Моисеева Ю. Н.⁹, Петренко М. И.¹⁰, Тахтамышева М. М.¹¹, Титова Т. С.¹², Хайдарова Ф. Р.¹³, Савенкова А. Н.⁴

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

² ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Альфасигма Рус», Москва, Россия

⁴ БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 3», Воронеж, Россия

⁵ БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 4», Воронеж, Россия

⁶ ГБУ РД «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи», Махачкала, Россия

⁷ ООО «Клинический санаторий им. М. Горького», Воронеж, Россия

⁸ МБУЗ «Центральная городская больница», Азов, Россия

⁹ ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия

¹⁰ МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи им. В. И. Ленина», Шахты, Россия

¹¹ Медицинский центр «Семья», Ростов-на-Дону, Россия

¹² ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

¹³ ГБУ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Грозный, Россия

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ BYHEART: влияние экзогенного ФОСФОКРЕАТИНА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Повышение качества жизни является одной из важнейших задач лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Цель проводимого исследования заключается в поиске способов повышения эффективности методов лечения ХСН на основе изучения показателей качества жизни пациентов с ХСН в ходе и после завершения курса лечения экзогенным фосфокреатином (ЭФ).
Материал и методы	В рамках общероссийского проспективного наблюдательного исследования BYHEART изучается влияние однократного курса лечения ЭФ на качество жизни пациентов с ХСН II–IV функционального класса (ФК) со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Наличие ХСН II–IV ФК и фракция выброса левого желудочка <50% подтверждаются результатами теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ) и данными эхокардиографии после стабилизации базовой терапии.
Результаты	В промежуточном анализе полученных данных было обнаружено, что после проведения курса лечения препаратом ЭФ показатели качества жизни пациентов, полученные на основе суммарной оценки по Миннесотскому опроснику качества жизни больных ХСН (MLHFQ), достоверно повышались и сохранялись на удовлетворительном уровне в течение 6 мес после окончания курса лечения. Также было обнаружено статистически значимое положительное влияние лечения на клиническое состояние пациентов (по шкале оценки тяжести сердечной недостаточности), на результаты теста 6МТХ, и на увеличение фракции выброса левого желудочка.
Заключение	Сделанные на основе промежуточного анализа выводы требуются подтвердить по итогам всего исследования. Полные результаты, как планируется, будут опубликованы в 2022 году.
Ключевые слова	Наблюдательное исследование: экзогенный фосфокреатин; хроническая сердечная недостаточность; качество жизни; консорциум КАРДИОНИС; цифровая платформа Энролми.ру
Для цитирования	Tereschenko S.N., Perepech N.B., Cheremisina I.A., Belov V.N., Vollis Y.A., Ispiriyan A.A. et al. Interim Results of the BYHEART Observational Study: Exogenous Phosphocreatine Effect on the Quality of life of Patients With Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):22–27. [Russian: Терещенко С. Н., Перепеч Н. Б., Черемисина И. А., Белов В. Н., Воллис Ю. А., Испирьян А. А. и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования BYHEART: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):22–27].
Автор для переписки	Черемисина Ирина Александровна. E-mail: irina.cheremisina@alfasigma.com

Введение

Увеличение продолжительности жизни населения индустриальных стран связано главным образом с увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста. Наряду с успехами в лечении острых заболеваний сердечно-сосудистой системы изменение возрастной структуры населения служит важнейшей причиной роста заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН). По имеющимся оценкам, около 64,3 млн человек во всем мире страдают ХСН [1]. В экономически развитых странах распространенность ХСН составляет 1–2% от общей численности взрослого населения [2]. В Российской Федерации распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%, распространенность клинически выраженной ХСН (III–IV функционального класса – ФК) – 4,5% [3]. По данным метаанализа, включающего более 1,5 млн пациентов с сердечной недостаточностью всех типов, выживаемость в течение 1, 2, 5 и 10 лет составила 87, 73, 57 и 35% соответственно [4]. В Российской Федерации смертность пациентов с ХСН в 10 раз больше, чем в популяции. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II ФК составляет 7,8 года, пациентов с ХСН III–IV ФК – 4,8 года [5]. Высокая смертность и высокая частота госпитализации ассоциируются с низким качеством жизни (КЖ) пациентов [6]. КЖ пациентов с ХСН снижается не только в связи с симптомами, непосредственно обусловленными нарушением гемодинамики, но и в связи с рядом дополнительных симптомов, таких как боль, диссомния, депрессия и тревога, которые ограничивают их жизнедеятельность [7]. Тема изучения КЖ пациентов с ХСН привлекает возрастающее внимание исследователей, так как его результаты позволяют не только оценить эффективность лечения, но и сделать определенные выводы организационного характера. Так, в недавнем систематическом обзоре, основанном на результатах метаанализа 70 исследований, проведенных в разных странах мира с общим числом в 25180 участников, авторы делают вывод, что скрининг показателей КЖ может иметь большое значение для планирования медицинской помощи и определения прогноза при сердечной недостаточности [8]. Улучшение КЖ пациентов с ХСН – не менее важная клиническая задача, чем увеличение продолжительности жизни. Значительное внимание воздействию на КЖ пациентов с ХСН уделяется в Национальных клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» [3].

Препараты на основе фосфокреатина, в том числе препарат Неотон («Альфасигма Рус», Италия), зарегистрированы в Российской Федерации и успешно применяются для лечения пациентов с ХСН. Экзогенный фосфокреатин (ЭФ) обладает способностью уменьшать

выраженность ишемического и реперфузионного повреждений миокарда [9], предотвращать снижение сократимости сердечной мышцы и возникновение нарушений ритма сердца [10]. Гипотезой исследования BYHEART предполагается, что применение данного препарата окажет влияние на показатели КЖ пациентов с ХСН.

Материал и методы

Российское общенациональное проспективное наблюдательное исследование по оценке влияния ЭФ на КЖ пациентов с ХСН BYHEART организовано и проводится в соответствии с международными требованиями, предъявляемыми к наблюдательным неинтервенционным исследованиям и на основании протокола, одобренного Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, и при консультативной поддержке научного консорциума «КАРДИОНИС», организованного ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Информация об исследовании опубликована ранее [11].

В соответствии с критериями в исследование включаются мужчины и женщины старше 18 лет с диагностированной ХСН II–IV ФК, подтвержденной результатами теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ) – пройденное расстояние менее 425 м, и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50% по данным эхокардиографии, с достигнутой стабилизацией базовой терапии (дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов и диуретиков доведены до оптимальных). Курс ЭФ должен быть назначен лечащим врачом по показаниям независимо от исследования.

Настоящий промежуточный анализ результатов был проведен на основании полученных данных после завершения набора 465 пациентов в 29 городах Российской Федерации. В исследовании принимают участие 74 врача-кардиолога.

В исследовании предусматриваются 4 визита наблюдений – 1-й визит включения (В1), 2-й визит после завершения курса лечения ЭФ (В2), 3-й визит через 3 мес после завершения курса лечения (В3), 4-й визит через 6 мес после завершения курса лечения (В4). Визиты В3 и В4 проводятся посредством телефонного опроса пациентов.

В зависимости от состояния пациента врач назначает лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению, включая возможность начать лечение «ударными» дозами по 5–10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) внутривенно капельно со скоростью 4–5 г/ч в течение 3–5 дней, с последующим переходом на внутривенное капельное введение (длительность инфузии не менее 30 мин) 1–2 г препарата, введенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза в сутки в течение 2–6 нед, либо сразу начать внутривенное капельное

введение поддерживающих доз препарата (1–2 г в 50 мл воды для инъекций 2 раза в сутки в течение 2–6 нед).

В ходе наблюдений на визитах врачи-исследователи регистрируют следующие данные: показатель КЖ больных с ХСН на основе использования Миннесотского опросника КЖ больных ХСН (MLHFQ). Дополнительно на визитах В1 и В2 (госпитализация и выписка из стационара) регистрируются симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС), результаты БМТХ, а также некоторые лабораторные показатели (уровень натрийуретического пептида В-типа и скорость клубочковой фильтрации). Кроме того, изучаются возможные нежелательные явления, связанные с проведением курса лечения ЭФ.

Для сбора и обработки данных исследования используется система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа «Энроллами.ру» (проект Сколково, Россия) [12].

В промежуточный статистический анализ вошли фактические данные пациентов, для которых имеется оценка эффективности вмешательства хотя бы на двух визитах, позволяющая провести запланированное сравнение.

С целью описания параметров эффективности вмешательства для общей популяции и для подгрупп в соответствии с выделенными ковариатами представлены описательные статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й процентиля, минимум, максимум).

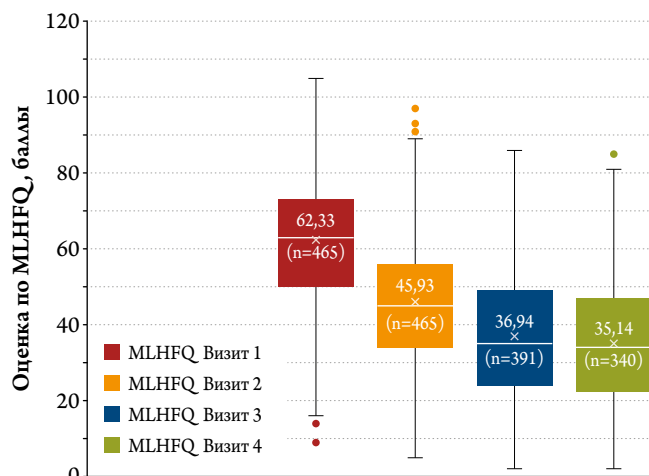
Для статистического вывода использовались параметрические методы (парный t-критерий Стьюдента). Анализ в подгруппах по полу, ФК ХСН (II, III, IV) и индексу массы тела – ИМТ (<25, 25–30, >30 кг/м²) выполнен с использованием того же подхода. В исследовании использован односторонний уровень значимости (p), равный 0,025.

Результаты

В промежуточный анализ были включены данные, полученные у 465 пациентов, в том числе 267 (57,4%) мужчин и 198 (42,6%) женщин. На дату выгрузки базы данных, 1-й и 2-й визиты (В1, В2) завершили 465 пациентов, 3-й визит (В3) – 391 пациент, 4-й визит (В4) – 340 пациентов. Медиана возраста пациентов исследования составила 64 (37–95) года. Медиана ИМТ в общей группе пациентов исследования составила 28,9 (18,5–61,0) кг/м². Распределение по ФК ХСН составило: II ФК – 197 (42,4%) человек, III ФК ХСН – 240 (51,6%), IV ФК – 28 (6,0%).

КЖ пациентов оценивалось на каждом из 4 визитов на основе суммарной оценки по MLHFQ. Исследователи просили участвующих пациентов заполнить опросник MLHFQ на исходном уровне, до начала лечения ЭФ (В1), сразу после завершения курса лечения (В2), через 3 мес (В3) и через 6 мес (В4) после окончания курса лечения.

Рисунок 1. Динамика суммарной оценки по Миннесотскому опроснику КЖ у больных с ХСН (MLHFQ) в общей популяции по визитам 1–4



Данные представлены в виде диаграммы размаха.

КЖ – качество жизни; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В каждом из 21 вопроса пациентам предлагалось указать, насколько проявления ХСН мешают им жить так, как они хотели, используя шкалу от 0 (нет влияния), 1 (очень незначительно), 2, 3, 4 и до 5 (очень сильно). Таким образом, суммарная оценка КЖ по опроснику MLHFQ варьирует от наивысшей (0 баллов), до наиболее низкой (105 баллов).

Базовый уровень КЖ в общей популяции до начала лечения составил 62,33±16,18 балла (n=465). После применения ЭФ суммарная оценка по MLHFQ достоверно снизилась, что свидетельствует о повышении оценки пациентами КЖ на каждом последующем визите (В2–В4). Наиболее выраженное снижение оценки до 45,93±17,87 балла (В2 к В1: n=465; p<0,0001) предсказуемо произошло по завершении курса лечения. Через 3 и 6 мес показатели КЖ пациентов сохранялись или продолжали расти: до 36,94±16,79 балла (В3 к В2: n=391; p<0,0001) и до 35,14±18,15 балла (В4 к В3: n=340; p<0,0001) соответственно. Динамика суммарной оценки по MLHFQ в общей популяции представлена на рис. 1.

Дополнительно был проведен анализ в группах по признакам пола (2 группы), ИМТ (3 группы) и ФК ХСН (3 группы). Анализ показал, что при сохранении общей картины улучшения КЖ в каждой группе на каждом визите у женщин изменение показателя КЖ статистически незначимо при сравнении В4 к В3 (p>0,025). Такой же результат статистической незначимости изменений для сравнения В4 к В3 был получен у пациентов с ИМТ >30 кг/м² (ожирение). Однако в группе пациентов с IV ФК ХСН наблюдается достоверное снижение показателя только для сравнения В2 к В1, при этом последующие изменения между визитами В2, В3, В4 статистически незначимы.



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

НЕОТОН

ТРИ УРОВНЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным мета-анализа [1]
- Предупреждает развитие осложнений острого инфаркта миокарда и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [2]
- Входит в клинические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов с ИБС» [3]



Информация о препарате НЕОТОН*

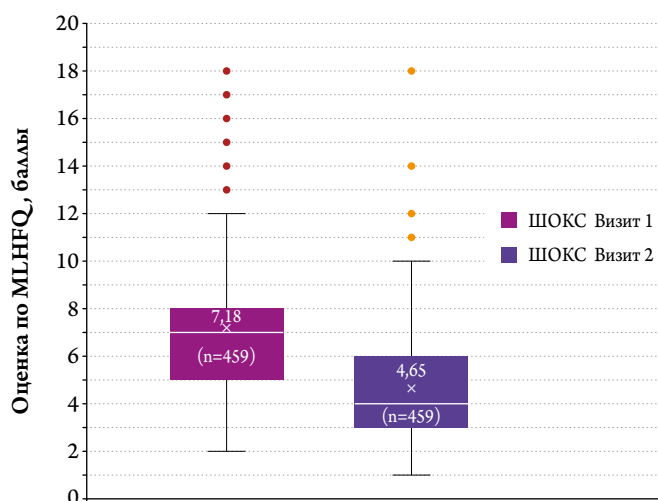
Регистрационный номер: П N0140030/01. **Международное непатентованное название (МНН):** фосфокреатин. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий. **Фармакокинетика.** После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1-3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. **Показания к применению.** Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5-10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы.** ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). **Побочное действие.** Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). **Передозировка.** В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30° С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. Производитель: Альфасигма С.П.А., Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия Alfisigma S.p.A., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. *Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению или обращайтесь в ООО Альфасигма Рус. Россия, 125009, г. Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfisigma.com

1. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantsev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominskiy Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 2. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. Adv Therapy. 2012; 29: 99. 3. Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е. и др. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020;3:5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>

ALFASIGMA 
Фармацевтика как искусство

ООО Альфасигма Рус, 125009, Москва, Тверская улица, 22/2, корпус 1,
4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс (495) 225-36-26
www.alfisigma.com.ru

Рисунок 2. Динамика оценок по ШОКС на 1-м и 2-м визитах в общей популяции



Данные представлены в виде диаграммы размаха. ШОКС – шкала оценки тяжести клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью

Вторичные конечные точки исследования регистрировались только в ходе очных визитов В1 и В2.

ШОКС при ХСН содержит 10 вопросов с указанием вариантов ответов и их балльной оценки. Максимально пациент может набрать 20 баллов (терминальная стадия ХСН), минимально – 0 баллов (полное отсутствие признаков ХСН). Было показано, что после курса лечения ЭФ балльная оценка по ШОКС достоверно снижалась с $7,18 \pm 2,64$ (В1) до $4,65 \pm 1,99$ (В2) балла ($n=459$; $p<0,0001$). Динамика оценок по шкале ШОКС на 1-м и 2-м визитах в общей популяции представлена на рис. 2.

В повседневной клинической практике для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных с ХСН широко используется 6МТХ. Для проведения теста пациент должен пройти в приемлемо быстром темпе максимальное расстояние за 6 мин (если больной остановится для отдыха, затраченное на это время включается в общий зачет). Доказана тесная корреляция результатов 6МТХ с ФК ХСН и прогнозом: пройденное расстояние <300 м соответствует неблагоприятному прогнозу.

6МТХ проводился у всех пациентов на В1 и В2. Увеличение среднего результата теста с $274,03 \pm 89,42$ м (В1) до $338,17 \pm 91,06$ м (В2) достоверно свидетельствует об успешности курса лечения ЭФ ($n=465$; $p<0,0001$).

Дополнительно в ходе исследования было отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $42,65 \pm 6,04\%$ (В1) до $44,35 \pm 6,30\%$ (В2) ($n=459$; $p<0,0001$).

Обсуждение

Полученные результаты исследования КЖ пациентов с ХСН II–IV ФК и сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ согласуются с данными литературы. Так, в различных современных работах базовый уровень суммарной оценки по MLHFQ находится в интервале от 43,10 до 53,21 балла [13, 14]. Считается, что оценка <24 баллов свидетельствует о хорошем КЖ, оценка от 24 до 45 баллов – об удовлетворительном КЖ, а оценка >45 баллов – о плохом КЖ и неблагоприятном прогнозе [15, 16]. В некоторых работах отмечается связь между снижением суммарной оценки по MLHFQ и повышением ожидаемой продолжительности жизни пациентов [13].

Заключение

Промежуточный анализ данных, полученных в исследовании ВУНЕАТ, свидетельствует о достоверном повышении качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью после прохождения курса лечения экзогенным фосфокреатином и сохранении показателя на удовлетворительном уровне в течение 6 мес после завершения курса лечения. Этот результат коррелирует с положительными изменениями по шкале оценки тяжести сердечной недостаточности, результатами теста с 6-минутной ходьбой, а также с увеличением фракции выброса левого желудочка.

Исследование спонсировано компанией «Альфасигма Рус». Сбор и обработка данных исследования проводилась компанией «Энроллми.ру». Представители компании «Альфасигма Рус» не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных.

Статья поступила 13.04.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342–56. DOI: 10.1002/ehf.1858
- 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., Галевич 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
- Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306–25. DOI: 10.1002/ehf.1594

5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: 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
6. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(1):94–102. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs148
7. Mastenbroek MH, Versteeg H, Zijlstra WP, Meine M, Spertus JA, Pedersen SS. Disease-specific health status as a predictor of mortality in patients with heart failure: a systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(4):384–93. DOI: 10.1002/ejhf.55
8. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2020;25(6):993–1006. DOI: 10.1007/s10741-019-09890-2
9. Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Advances in Therapy*. 2012;29(2):99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4
10. Horjus DL, Oudman I, van Montfrans GA, Brewster LM. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2011(11):CD005184. DOI: 10.1002/14651858.CD005184.pub2
11. Tereshchenko S.N., Perepech N.B., Cheremisina I.A. BYHEART observational trial of assessing exogenous phosphocreatine influence on the quality of life in patients with congestive heart failure. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):168–70. [Russian: Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А. Наблюдательное исследование BYHEART по оценке влияния экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(2):168–70]. DOI: 10.17116/kardio202013021168
12. LLC “Enrollme.ru”. Clinical and observational research management system. Av. at: <https://enrollme.ru/>. [Russian: ООО «Энроллми.ру». Система управления клиническими и наблюдательными исследованиями. Доступно на: <https://enrollme.ru/>]
13. Chen X, Xin Y, Hu W, Zhao Y, Zhang Z, Zhou Y. Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges. *PLOS ONE*. 2019;14(6):e0218983. DOI: 10.1371/journal.pone.0218983
14. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Gosset C et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circulation Research*. 2017;121(10):1192–204. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712
15. Bilbao A, Escobar A, García-Pérez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14:23. DOI: 10.1186/s12955-016-0425-7
16. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(3):359–67. DOI: 10.1007/s10741-013-9394-7

Веселова Т. Н.¹, Терновой С. К.^{1,2}, Чеповский А. М.³, Борисенко В. В.⁴, Гаврилов А. В.⁴,
Благосклонова Е. Р.⁵, Долотова Д. Д.⁵, Миронов В. М.¹, Арутюнян Г. К.¹

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

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

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

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

⁵ ООО «Гаммамед-Софт», Москва, Россия

ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ: СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ИНВАЗИВНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

<i>Цель</i>	Создание трехмерной математической модели коронарного кровотока у больных ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА) с последующим расчетом фракционного резерва кровотока (ФРК _{КТА}) и сопоставление расчетного ФРК _{КТА} с референтными значениями ФРК, измеренными инвазивно во время проведения коронарной ангиографии (КАГ).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 10 больных с «пограничными» (50–75%) стенозами по данным КТА, выполненной на 640-срезовом компьютерном томографе. На основании данных КТА построены трехмерные математические модели коронарных артерий для дальнейшего расчета ФРК _{КТА} . Впоследствии всем больным было выполнено инвазивное измерение ФРК (ФРК _{ИНВ}). Значение ФРК < 0,8 указывало на гемодинамическую значимость стеноза.
<i>Результаты</i>	Значения ФРК _{КТА} и ФРК _{ИНВ} в большинстве случаев (n=9) отличались незначительно и только в одном случае превышали 5%. Регрессионный анализ показал тесную корреляцию расчетных и инвазивно измеренных значений ФРК.
<i>Заключение</i>	Предварительные результаты показали хорошую сопоставимость расчетных и инвазивно измеренных значений ФРК. Поэтому дальнейшая разработка методики математического моделирования объемного кровотока по данным КТА является перспективным направлением отечественной кардиологии. Неинвазивная оценка ФРК особенно актуальна для анализа гемодинамической значимости «пограничных» (50–75%) стенозов в коронарных артериях.
<i>Ключевые слова</i>	Фракционный резерв кровотока; компьютерная томографическая ангиография; ишемическая болезнь сердца; математическое моделирование
<i>Для цитирования</i>	Veselova T.N., Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M., Borisenko V.V., Gavrillov A.V., Blagosklonova E.R. et al. Evaluation of the Fractional Flow Reserve by Computer Tomography Data: Comparison of the Calculated Parameters With the Results of Invasive Measurements. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):28–35. [Russian: Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М., Борисенко В.В., Гаврилов А.В., Благосклонова Е.Р. и др. Оценка фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей с результатами инвазивных измерений. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):28–35].
<i>Автор для переписки</i>	Веселова Татьяна Николаевна. E-mail: tnikveselova@gmail.com

Введение

Фракционный резерв кровотока (ФРК) отражает градиент между средним коронарным давлением за участком стеноза и средним аортальным давлением. Инвазивное измерение ФРК признано международными экспертами «золотым стандартом» определения функциональной значимости стеноза [1]. Во многих исследованиях продемонстрировано, что проведение реваскуляризации миокарда в зависимости от значений ФРК ассоциируется со снижением риска развития тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых осложнений, включающих острый инфаркт миокарда и смерть [2].

В 2011 г. В. К. Коо и соавт. [3] опубликовали первое исследование, посвященное оценке ФРК, полученного с помощью математического моделирования коронарного русла по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА, ФРК_{КТА}) коронарных артерий (КА). С тех пор было опубликовано множество данных, относящихся к этой методике и различным способам неинвазивной оценки функциональной значимости стеноза [3–5]. Однако, как показали результаты мета-анализа, наибольшей диагностической значимостью и сопоставимостью с показателями инвазивного измерения ФРК обладает расчет ФРК_{КТА} с помощью математического мо-

делирования, основанного на методе HeartFlow FFRCT (HeartFlow, Redwood City, CA) [6]. Это единственная в настоящее время методика, одобренная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [7] и Национальным институтом здравоохранения Великобритании [8]. Исследования PLATFORM и FORECAST продемонстрировали, что определение ФРК_{КТА} на первом этапе обследования больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) приводит к достоверному сокращению инвазивных диагностических процедур, повторных неинвазивных тестов и финансовых затрат [9, 10].

Ввиду высокого диагностического потенциала неинвазивного определения ФРК_{КТА} разработка гидродинамической модели коронарного кровотока является важной задачей лучевой диагностики. Авторами проводится разработка методики построения трехмерной вычислительной модели кровотока на основе конечно-объемного метода аппроксимации уравнений движения жидкости, описанная нами ранее [11–14].

Цель

Создание трехмерной математической модели коронарного кровотока у больных ИБС по данным КТА с последующим расчетом ФРК_{КТА} и сопоставление расчетного ФРК_{КТА} с результатами инвазивных измерений ФРК (ФРК_{ИНВ}).

Материал и методы

Обследованы 12 пациентов, госпитализированных в блок реанимации и интенсивной терапии в период с марта 2019 г. по февраль 2020 г. с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) и выявленным «пограничным» (50–75%) стенозом в КА по данным КТА на томографе с 320-рядным детектором. В группу наблюдения включали пациентов с отрицательным тропониновым тестом и без ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ).

Критериями исключения из исследования служили наличие более одного стеноза в артерии >50%, наличие «свежего» очагового поражения или постинфарктного «рубца» в бассейне исследуемой артерии, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м²), аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе, беременность или период кормления грудью, тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз, клаустрофобия.

Данное исследование одобрено этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение КТА и КАГ с инвазивным измерением ФРК.

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

Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий

КТА выполняли на томографе с 320-рядным детектором Aquilion 640. За один оборот рентгеновской трубки, составляющий по времени 0,275 с, одновременно выполнялось 640 томографических срезов толщиной 0,5 мм, без движения стола, с внутривенным введением 50–70 мг (в зависимости от массы тела больного) контрастного препарата (с концентрацией 350–370 мг йода на 1 мл). Напряжение на рентгеновской трубке составляло 100 кВ при индексе массы тела (ИМТ) <25 кг/м² (120 кВ, если ИМТ ≥25 кг/м²). После выполнения топограммы органов грудной клетки проводили разметку зоны интереса от уровня на 1 см выше корня аорты и до уровня диафрагмы. Контрастный препарат вводился внутривенно со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Артериальная фаза исследования начиналась автоматически при достижении пиковой концентрации контрастного препарата в просвете корня аорты, которая соответствовала 250 ед. Хаунсфилда. Использовалась проспективная ЭКГ-синхронизация в диапазоне интервала R–R от 75 до 95%. При частоте сердечных сокращений >65 уд/мин применяли пероральный или внутривенный бета-адреноблокатор. Изображения КА анализировали на рабочей станции Vitrea, оценивали степень стеноза каждого коронарного сегмента, все изображения были хорошего качества.

Построение трехмерной расчетной модели коронарных артерий на основе изображений компьютерной томографической ангиографии

Методика расчета ФРК включает два этапа [11]. На первом этапе по результатам КТА создается трехмерная геометрическая модель сосуда, необходимая для построения гидродинамической модели кровоснабжения. На втором этапе на основе гидродинамического моделирования вычисляются характеристики кровотока для полученной на первом этапе геометрической модели сосуда.

Трехмерная геометрия сосудов строится на основании данных, полученных при КТА. Методика построения трехмерной модели сосуда описана в наших предыдущих работах [12, 13]. Разработанная процедура использует реализацию алгоритма «роста области из семени» (Seeded Region Growing), работающего с вокселями пространства. Она позволяет комбинировать автоматический метод детектирования с частично ручной работой, зачастую неизбежной в случаях сложной и нестандартной геометрии сосудов, недостаточной контрастности томографических срезов, неравномерного распределения контрастного вещества в крови и т. п.

Построение трехмерной геометрической модели аорты и КА по результатам КТА основано на применении трехмерного алгоритма «роста области из семени». Три-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом

Показатель	Значение
Общее число пациентов	12
Средний возраст, годы	63±7,8
Пол: м/ж	8/4
Постинфарктный кардиосклероз	3
Артериальная гипертония	9
Гиперхолестеринемия	8
Сахарный диабет	3

ангуляция строится как поверхность множества вокселей, выделенного из общей модели кровеносной системы по результатам интерактивной полуавтоматической процедуры. Построенная поверхность сглаживается при помощи алгоритма Таубина с применением равномерного оператора Лапласа [15]. На базе математической трехмерной модели сосуда для задач гидродинамики автоматически строится расчетная призматическая сетка, которая позволяет существенно уменьшить количество расчетных ячеек при гидродинамическом моделировании.

Воксельная модель аорты и КА позволяет выделять кальцинаты, к которым после детекции кальцината применяется дополнительно операция математической морфологии Dilation для уточнения его границ. Использование различных пороговых значений для функции плотности позволяет определить границу между сосудами и областями вне воксельной модели, а также разделить воксели внутри сосуда, которые представляют собой, с одной стороны, кровь с контрастным веществом, с другой – кальцинаты. В результате внутренность кальцината удаляется из построенной триангуляции, а внутренние границы кальцината включаются во внешнюю границу построенной модели. Реализованная методика позволяет вычислить триангуляцию внутренней поверхности части аорты и КА с учетом кальцината [12, 13]. Разработанная программа анализирует файлы пациента с компьютерного томографа в формате DICOM и создает файл с триангуляцией построенной трехмерной модели в любом из трех форматов: Wavefront OBJ (предпочтительно), STL, VRML. Этот файл является входным для программного пакета гидродинамического расчета ANSYS.

Расчетная гидродинамическая модель кровоснабжения кровотока базировалась на практике расчетов кровотока, описанной ранее [14]. Расчет кровотока построен на основе метода конечных элементов, реализованного в модуле для решения задач гидродинамики ANSYS CFX, входящем в состав расчетного комплекса ANSYS Workbench 19 (ANSYS, Inc). Программный комплекс ANSYS CFX используется для вычислений гидродинамических параметров кровотока в трехмерной модели кро-

венозного сосуда. В нашем случае решалась задача стационарного течения жидкости в системе сосудов, которая описывается уравнениями Навье – Стокса и условиями сохранения массы и потока жидкости. Вычислительная процедура не учитывала упругость стенок сосудов и предусматривала условие отсутствия скольжения, что означает равенство нулю скорости приграничного слоя жидкости. В качестве граничных условий для расчетной области были использованы измеренные значения давления.

Коронарография и фракционный резерв кровотока

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

Для измерения ФРК с целью достижения дилатации эпикардиальных артерий интракоронарно вводили нитроглицерин в дозе 250 мкг. После этого интракоронарный датчик для измерения давления подводился к кончику направляющего катетера в целях измерения давления в проксимальной части коронарного русла. Затем после нормализации кривых давления интракоронарный датчик проводили дистальнее стеноза в КА. Максимальная гиперемия достигалась путем введения в артерию папаверина (для левой КА в дозе 20 мг, для правой – 12 мг). После этого выполнялось измерение ФРК с последующей мануальной обратной тракцией датчика по направлению к устью артерии для определения гемодинамической значимости атеросклеротической бляшки на различных уровнях КА. «Пороговое значение» ФРК составляло 0,80, при ФРК $\geq 0,80$ поражение КА расценивали как гемодинамически незначимое, при ФРК $< 0,80$ – гемодинамически значимое.

Результаты

В 2 случаях из-за выраженного кальциноза не удалось провести корректное удаление кальцината из математической модели, что заведомо искажало данные расчетного ФРК, поэтому эти пациенты были исключены из исследования. В окончательный анализ были включены 10 пациентов, оценка инвазивного (ФРК_{ИНВ}) и расчетного ФРК (ФРК_{КТА}) проводилась в одной КА каждого пациента. Результаты измерений отражены в табл. 2.

Согласно представленным данным, расчетные и инвазивно измеренные значения ФРК в большинстве случаев различаются незначительно: только в одном случае различие превышает 5%.

На рис. 1 представлены результаты сравнения расчетных и инвазивно измеренных значений ФРК.

Таблица 2. Сравнение расчетных и инвазивно измеренных значений фракционного резерва кровотока

Пациент	Тип сосуда	Степень стеноза, %	ФРК _{ИНВ}	ФРК _{КТА}	Отклонение ФРК _{КТА} от ФРК _{ИНВ} , %
№ 1	ПКА	75	0,85	0,82	3,5
№ 2	ПНА	70	0,7	0,73	4,3
№ 3	ПНА	75	0,73	0,75	2,7
№ 4	ПНА	70	0,56	0,6	3,4
№ 5	ПКА	75	0,75	0,76	1,3
№ 6	ПКА	75	0,57	0,66	16
№ 7	ПНА	75	0,46	0,46	0
№ 8	ПКА	55	0,84	0,86	2,4
№ 9	ПКА	60	0,8	0,81	1,3
№ 10	ПНА	65	0,82	0,84	2,4

ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ФРК – фракционный резерв кровотока; КТА – компьютерная томографическая ангиография; ФРК_{ИНВ} – показатель ФРК, измеренный инвазивно.

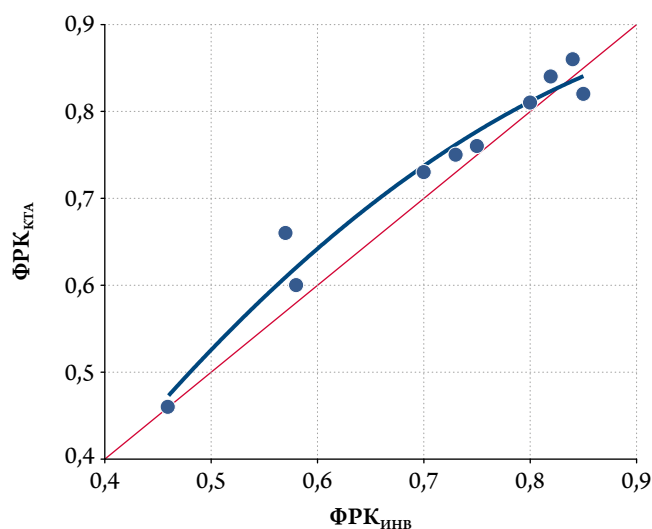
Точка указывает расчетное значение ФРК (на оси ординат ФРК_{КТА}), соответствующее инвазивно измеренному значению ФРК (на оси абсцисс ФРК_{ИНВ}). Штриховой линией обозначена биссектриса квадранта, на которой должны лежать точки в случае совпадения инвазивно измеренных ФРК (ФРК_{ИНВ}) со значениями, полученными по результатам гидродинамического расчета (ФРК_{КТА}).

Сплошной линией на рис. 1 показана полиномиальная квадратичная аппроксимация взаимосвязанных значений ФРК. Кривая аппроксимации указывает на тесную корреляцию измеренных и расчетных значений. При этом коэффициент корреляции Пирсона между наборами расчетных значений ФРК и соответствующих инвазивно измеренных значений ФРК равен 0,974637812, что свидетельствует о сильной взаимосвязи двух величин (см. график регрессии на рис. 1). Из данных, приведенных в табл. 2, и графика регрессии на рис. 1 следует, что для инвазивно измеренного значимого физиологического поражения (ФРК около 0,80) отклонение расчетного значения от измеренного понижается, и точность расчетного ФРК превышает 90%.

В целом приведенное сравнение измеренных и расчетных результатов указывает на хорошую корреляцию данных и, соответственно, показывает эффективность разработанной методики.

Для наглядности приведем два примера гидродинамического расчета по данным КТА: для пациента № 4 (рис. 2), для пациента № 5 (рис. 3). Для обоих пациентов были восстановлены трехмерные реконструкции геометрии КА по данным КТА и проведены гидродинамические расчеты кровотока, как описано выше. У пациента № 4 анализировали переднюю нисходящую артерию (ПНА), расчетное и измеренное инвазив-

Рисунок 1. График регрессии для рассчитанных и инвазивно измеренных значений фракционного резерва кровотока



ФРК – фракционный резерв кровотока; КТА – компьютерная томографическая ангиография. ФРК_{ИНВ} – показатель ФРК, измеренный инвазивно.

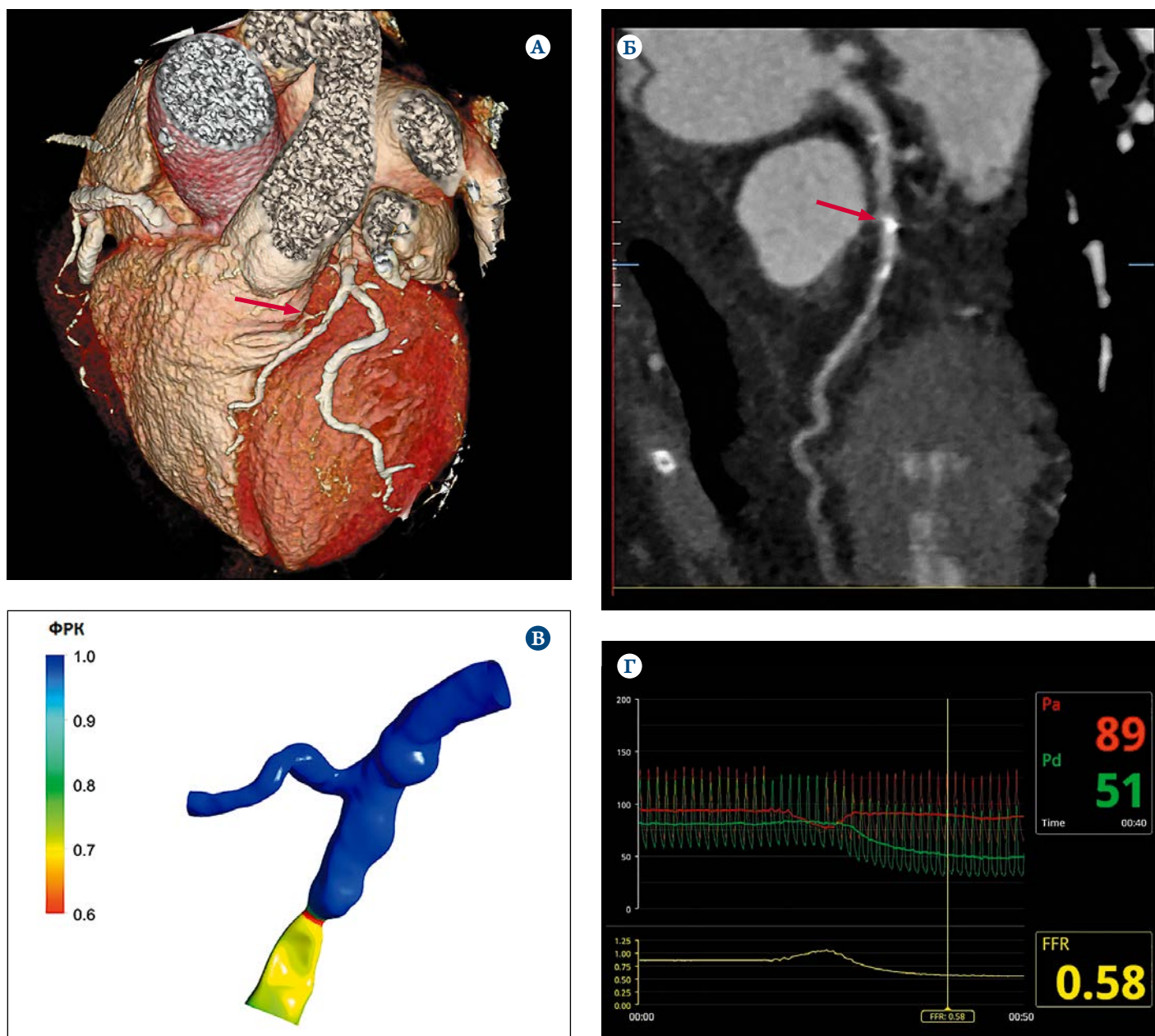
но значения ФРК составили 0,6 и 0,58 соответственно. У пациента № 5 анализировали правую КА, расчетное и измеренное инвазивно значения ФРК составили 0,76 и 0,75 соответственно.

Обсуждение

Представленные нами результаты сравнительного анализа ФРК_{КТА} и ФРК_{ИНВ} являются промежуточными, так как на данном этапе исследования математическое моделирование выполнено для 10 КА, что недостаточно для полноценной статистической обработки данных. Помимо этого, важным ограничением нашего исследования было включение пациентов с «пограничными» стенозами. Такой подход был обусловлен клинической целесообразностью инвазивного измерения ФРК у больных данной категории для принятия решения о реваскуляризации. При умеренном или «пограничном» стенотическом поражении сосуда градиент давления в артерии до и после стеноза небольшой, поэтому показатели ФРК находятся в так называемой серой зоне, т.е. близкой к 0,8, когда небольшое отклонение может оказаться существенным для суждения о гемодинамической значимости стеноза. Но несмотря на данные ограничения, регрессионный анализ показал хорошую корреляцию расчетных и измеренных инвазивно значений ФРК.

Недавно проведенные исследования показали хорошую сопоставимость ФРК_{КТА} с ФРК_{ИНВ}, а также взаимосвязь ФРК_{КТА} с неблагоприятными исходами ИБС у амбулаторных пациентов [16–19]. В крупных многоцентровых исследованиях сообщалось, что качество

Рисунок 2. Клинический пример (пациент № 4): 52-летний мужчина с острым коронарным синдромом по данным компьютерной томографии

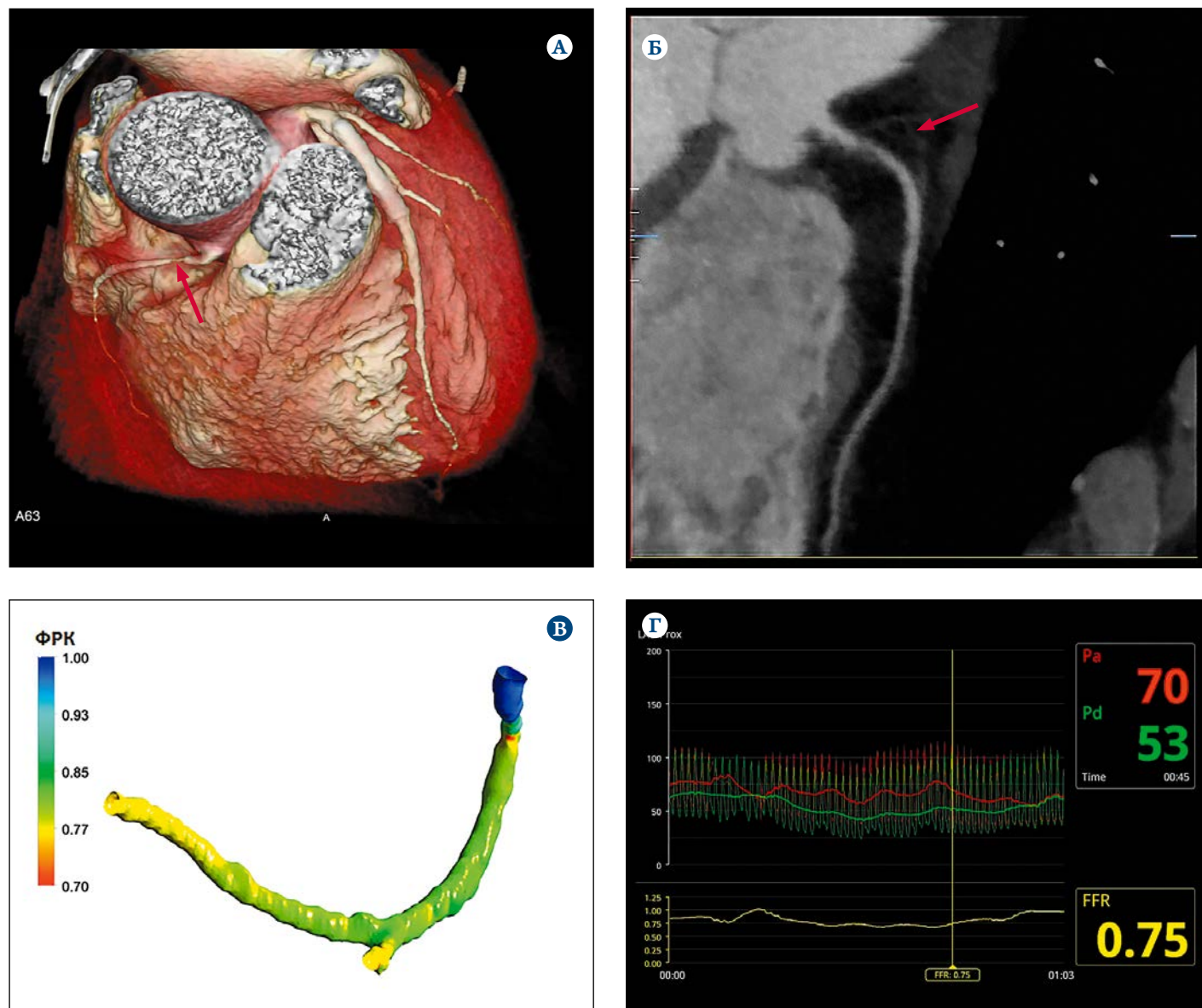


А – трехмерные реконструкции; Б – мультипланные реконструкции: определяется 70% стеноз передней нисходящей артерии (стрелки); В – $FFR_{KTA} = 0,6$; Г – $FFR_{ИНВ} = 0,58$, что подтверждает гемодинамическую значимость стеноза. FFR – фракционный резерв кровотока; КТА – компьютерная томографическая ангиография. $FFR_{ИНВ}$ – показатель FFR , измеренный инвазивно.

71–89% данных КТА было достаточным для расчета FFR [17]. При целенаправленной оптимизации протоколов КТА удалось повысить количество изображений хорошего для расчета FFR качества до 97–99% [20, 21]. В исследовании PROMISE выявлена тесная корреляция FFR_{KTA} с тяжестью стеноза, в то же время у 31% пациентов были выявлены несоответствия данных КТА со значениями FFR_{KTA} [18]. Эти данные согласуются с результатами исследования FAME, которое показало 25% несоответствий значений $FFR_{ИНВ}$ по сравнению с данными инвазивной КГ [22].

Проанализировав данные исследования ROMICAT II, М. Ferencik и соавт. [23] выявили сильную связь между низким значением $FFR_{KTA} < 0,8$ и заключительным диагнозом ОКС у пациентов, госпитализированных с острой загрудинной болью без подъема сегмента ST на ЭКГ. Среди 27 пациентов с диагнозом ОКС у 23 (85%) FFR_{KTA} был $\leq 0,8$. Это исследование еще раз показало, что оценка гемодинамической значимости стеноза является важным предиктором ОКС при острой боли в грудной клетке. Данные, полученные М. Ferencik и соавт. [23], согласуются с результатами исследования PROMISE, в котором гемо-

Рисунок 3. Клинический пример (пациент № 5): 68-летний мужчина с клинической картиной острого коронарного синдрома по данным компьютерной томографии



А – трехмерные реконструкции; Б – мультипланарные реконструкции: выявлен 75% стеноз правой коронарной артерии (стрелки); В – $\text{ФРК}_{\text{КТА}} = 0,76$; Г – $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} = 0,75$, что подтверждает гемодинамическую значимость стеноза. ФРК – фракционный резерв кровотока; КТА – компьютерная томографическая ангиография. $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ – показатель ФРК, измеренный инвазивно.

динамическая значимость стеноза по данным $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ чаще ассоциировалась с количеством реваскуляризаций и сердечно-сосудистых осложнений, чем тяжесть стеноза по данным КТА (отношение рисков 4,31 против 2,90; $p=0,033$). Эти результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи анатомических и функциональных параметров коронарного русла, что важно для прогнозирования коронарных осложнений и решения вопроса о реваскуляризации, особенно при «пограничных» стенозах.

В нашей работе мы продемонстрировали возможность оценки $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ у пациентов с острой болью в грудной клетке в отсутствие ишемических измене-

ний на ЭКГ и при отрицательном тропониновом тесте. Предварительные данные исследования показали, что в случае оценки $\text{ФРК}_{\text{КТА}}$ у пациентов без выраженного кальциноза методика построения трехмерной модели сосудов дает результаты, хорошо согласующиеся с инвазивным методом определения ФРК. При выраженном кальцинозе и минимальном просвете сосуда результаты расчетов пока нестабильны и зависят от параметров алгоритма определения и удаления кальцинатов (пороговых значений, параметров применяемых методов математической морфологии и т.п.). Для таких случаев предложенная методика нуждается в дальнейших экспериментах и уточнении применяемых алгоритмов.

Заключение

По результатам вычислительных экспериментов мы можем сделать вывод, что расчетные значения фракционного резерва кровотока на основе разработанной математической модели сопоставимы с инвазивно измеренными показателями фракционного резерва кровотока. Дальнейшая разработка методики математического моделирования объемного кровотока по данным компьютерной томографической ангиографии является перспективным направлением отечественной кардиологии. Однако требуются дальнейшие уточнения как трехмерной геометрической модели коронарных артерий с целью учета всех возможных видов кальцинатов, так и гидродинамической модели кровотока

с полноценным корректным учетом граничных условий и моделей вязкого течения. Для решения данной задачи, а также для валидации расчетных показателей фракционного резерва кровотока необходимо включить в исследование большее число пациентов.

Источник финансирования и конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-26012 и № 18-29-26007. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Статья поступила 25.01.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve: Linking physiologic severity to clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(16):1641–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.973
3. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.066
4. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG et al. Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive CT Angiography Data: Diagnostic Performance of an On-Site Clinician-operated Computational Fluid Dynamics Algorithm. *Radiology*. 2015;274(3):674–83. DOI: 10.1148/radiol.14140992
5. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, Rabbat MG, Ko B, Jensen JM et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Testing in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Recommendations on Interpretation and Reporting. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2019;1(5):e190050. DOI: 10.1148/ryct.2019190050
6. Agasthi P, Kanmanthareddy A, Khalil C, Egbuche O, Yarlagaadda V, Sachdeva R et al. Comparison of Computed Tomography derived Fractional Flow Reserve to invasive Fractional Flow Reserve in Diagnosis of Functional Coronary Stenosis: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11535. DOI: 10.1038/s41598-018-29910-9
7. FDA. 510(k) Premarket Notification. [Internet] Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm>
8. NICE. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. Medical technologies guidance [MTG32]. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>
9. Colleran R, Douglas PS, Hadamitzky M, Gutberlet M, Lehmkuhl L, Foldyna B et al. An FFR CT diagnostic strategy versus usual care in patients with suspected coronary artery disease planned for invasive coronary angiography at German sites: one-year results of a subgroup analysis of the PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFR CT: Outcome and Resource Impacts) study. *Open Heart*. 2017;4(1):e000526. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000526
10. Mahmoudi M, Nicholas Z, Nuttall J, Bresser M, Maishman T, Berry C et al. Fractional Flow Reserve Derived from Computed Tomography Coronary Angiography in the Assessment and Management of Stable Chest Pain: Rationale and Design of the FORECAST Trial. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020;21(7):890–6. DOI: 10.1016/j.carrev.2019.12.009
11. Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M., Veselova T.N., Borisenko V.V., Serova N.S. Mathematical modeling of coronary blood flow to assess the functional significance of stenotic lesion according to computed tomography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(2):205–12. [Russian: Терновой С.К., Чеповский А.М., Веселова Т.Н., Борисенко В.В., Серова Н.С. Математическое моделирование коронарного кровотока для оценки функциональной значимости стенотического поражения по данным компьютерной томографии. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2019;9(2):205–12]. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-205-212
12. Borisenko V.V., Veselova T.N., Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M. Building a 3D model of heart vessels with the removal of calcifications. Systems of high availability. 2020;16(3):58–65. [Russian: Борисенко В.В., Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М. Построение 3D-модели сосудов сердца с удалением кальцинатов. Системы высокой доступности. 2020;16(3):58–65]. DOI: 10.18127/J20729472-202003-06
13. Borisenko V.V., Serova N.S., Chepovskiy A.M. Reconstruction of Three-Dimensional Geometry of the Vessels by Computed Tomography Data. *Vestnik NSU. Series: Information Technologies*. 2019;17(3):5–17. [Russian: Борисенко В.В., Серова Н.С., Чеповский А.М. Восстановление трехмерной геометрии сосудов по данным компьютерной томографии. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Информационные технологии*. 2019;17(3):5–17]. DOI: 10.25205/1818-7900-2019-17-3-5-17
14. Ternovoy S.K., Veselova T.N., Borisenko V.V., Blagosklonova E.R., Gavrilov A.V., Dolotova D.D. et al. Noninvasive assessment of fractional flow reserve according to coronary computed tomography angiography using hydrodynamic calculations. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(2):71–7. [Russian: Терновой С.К., Веселова Т.Н., Борисенко В.В., Благодосклонова Е.Р., Гаврилов А.В., Долотова Д.Д. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока по данным компьютерной томографии коронарных артерий с использованием гидродинамических расчетов. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2020;10(2):71–7]. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-71-77
15. Taubin G. A signal processing approach to fair surface design. *SIGGRAPH '95: Proceedings of the 22nd annual conference on Computer graphics and interactive techniques*. 1995. P. 351–358. DOI:10.1145/218380.218473.
16. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA et al. 1-Year Outcomes of FFR CT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(5):435–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.057
17. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by comput-

- ed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR CT: outcome and resource impacts study. *European Heart Journal*. 2015;36(47):3359–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv444
18. Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, Lee KL, Ivanov A, Adami E et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography: Management and Outcomes in the PROMISE Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(11):1350–8. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.024
19. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, Wong DTL, Fujisawa Y, Sakaguchi T et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(6):663–73. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.07.005
20. Duguay TM, Tesche C, Vliegenthart R, De Cecco CN, Lin H, Albrecht MH et al. Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Based on Machine Learning for Risk Stratification of Non-Culprit Coronary Narrowings in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(8):1260–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.008
21. Lu MT, Meyersohn NM, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB et al. Central Core Laboratory versus Site Interpretation of Coronary CT Angiography: Agreement and Association with Cardiovascular Events in the PROMISE Trial. *Radiology*. 2018;287(1):87–95. DOI: 10.1148/radiol.2017172181
22. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2816–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.096
23. Ferencik M, Lu MT, Mayrhofer T, Puchner SB, Liu T, Maurovich-Horvat P et al. Non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in patients with acute chest pain: Subgroup analysis of the ROMICAT II trial. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2019;13(4):196–202. DOI: 10.1016/j.jcct.2019.05.009

Рафаели И. Р., Киреева А. Ю., Рогатова А. Н., Азаров А. В., Семитко С. П.

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

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ ОСТАТОЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПО ШКАЛЕ SYNTAX SCORE У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НА СРЕДНЕОТДАЛЕННОМ ЭТАПЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Цель	Изучить влияние остаточного, после выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), показателя поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX (RSS) на среднеотдаленный прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпСТ), определить пороговые значения RSS для больных высокого и низкого риска неблагоприятных кардиальных событий.
Материал и методы	Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Из 421 больного ОИМбпСТ, которым выполнялось ЧКВ со стентированием, было отобрано 169 пациентов с исходно многососудистым поражением сердца, прошедших повторное обследование в стационаре, в том числе коронарную ангиографию, в среднеотдаленном периоде ($11,7 \pm 3,0$ мес). Контрольными точками были: возврат клинических проявлений стенокардии, повторная реваскуляризация (ПР), нестабильная стенокардия (НС), повторный острый инфаркт миокарда (ОИМ), кардиальная смерть и комбинированная конечная точка (MACE), включающая НС, повторный ОИМ и кардиальную смерть. Выявив достоверную прямую зависимость между RSS и вероятностью развития повторного ОИМ, НС, MACE и ПР ($p < 0,05$), с помощью ROC-анализа мы установили пороговые значения RSS, разделяющие пациентов на группы высокого и низкого риска развития вышеназванных кардиальных событий.
Результаты	В отношении достоверно высокого риска повторного ОИМ (площадь под кривой – AUC $0,79 \pm 0,05$; 95% доверительный интервал – ДИ $0,68-0,89$; $p = 0,048$) пороговое значение RSS составило 8 баллов (чувствительность 100%, специфичность 70,9%). Для НС и MACE данный показатель был равен 3 баллам (AUC $0,68 \pm 0,05$; 95% ДИ $0,58-0,79$; $p = 0,005$ и AUC $0,71 \pm 0,05$; 95% ДИ $0,61-0,8$; $p = 0,001$ соответственно). Вероятность развития НС в период наблюдения при значении $RSS \geq 3$ была в 4,07 раза, а MACE – в 5,23 раза выше, чем при $RSS < 3$ баллов (95% ДИ $1,44-11,49$; $p = 0,01$ и 95% ДИ $1,88-14,53$; $p = 0,001$ соответственно).
Заключение	Доказана достоверная прямая зависимость между RSS и риском развития неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с ОИМбпСТ в течение одного года наблюдения. Получены конкретные пороговые значения RSS, которые могут помочь при выборе объема реваскуляризации и тактики послеоперационного ведения больных.
Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, остаточный показатель поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX, чрескожное коронарное вмешательство, MACE, повторная реваскуляризация, среднеотдаленный прогноз
Для цитирования	Rafaeli I.R., Kireeva A.Iu., Rogatova A.N., Azarov A.V., Semitko S.P. Prognostic Value of Residual Coronary Artery Lesions on the SYNTAX Scale in Patients With Acute Myocardial Infarction Without ST Segment Elevation in the Mid-Term Period. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):36–43. [Russian: Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Рогатова А.Н., Азаров А.В., Семитко С.П. Прогностическая ценность показателя остаточного поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на среднеотдаленном этапе наблюдения. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):36–43].
Автор для переписки	Рафаели Ионатан Рафаелович. E-mail: rafaeli50@yandex.ru

В последние годы внимание исследователей направлено не только на усовершенствование непосредственных результатов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при различных формах острого коронарного синдрома (ОКС), но и на выявление объективных показателей, определяющих отдаленный прогноз, с целью оптимизации тактики ведения больных [1]. На сегодняш-

ний день для стратификации риска осложнений наиболее часто используется шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [2–7].

Хотя уже давно доказано, что полнота реваскуляризации во многом определяет отдаленный прогноз [6, 8], в реальной клинической практике полная коррекция

не всегда выполняема [4]. Поэтому сегодня активно разрабатывается концепция так называемой «разумной» неполной реваскуляризации [3], при которой вероятность неблагоприятного исхода минимизируется. Ведется поиск порогового значения RSS (Residual SYNTAX Score – показателя остаточного поражения коронарных артерий – КА после ЧКВ), позволяющего разграничить пациентов с высоким и низким риском отдаленных коронарных осложнений. Однако неоднородность материала наблюдения, неодинаковый подход даже к самому понятию гемодинамически значимого стеноза КА (>50% или >70%) привели к тому, что однозначного, объективно обоснованного значения порогового RSS до сих пор нет. В литературе приводятся показатели порогового RSS от 2 до 15 баллов [2, 3, 5–7].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST (ОИМбпST) занимает особое положение среди других форм ОКС, так как составляет большую часть всех случаев ОИМ (около 70%) [9], его отдаленный прогноз гораздо хуже, чем при ОИМ с подъемом сегмента ST [10]. И наконец, самое важное – при данной патологии наблюдается высокая частота многососудистого поражения сердца (до 80%), а окклюзия инфаркт-ответственной артерии (ИОА) встречается лишь у 25% пациентов [10]. Это практически исключает четкое обозначение целевой КА для реваскуляризации. Ее определение становится интуитивным, что увеличивает вероятность неадекватной реваскуляризации [11].

Таким образом, выявление объективных показателей, определяющих прогноз течения заболевания у больных ОИМбпST после ЧКВ, крайне актуально и клинически значимо.

Цель

Изучить влияние показателя RSS на среднеотдаленный прогноз у пациентов с ОИМбпST после ЧКВ, определить пороговые значения RSS для больных высокого и низкого риска развития неблагоприятных коронарных событий.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Проанализированы данные 421 больного ОИМбпST и ЧКВ со стентированием в остром периоде заболевания. Из них было отобрано 169 пациентов с исходно многососудистым поражением КА, с повторной госпитализацией и проведением коронарной ангиографии (КАГ) в среднеотдаленном периоде (11,7±3,0 мес). Критериями включения также являлись: документально подтвержденное повышение кардиоспецифических ферментов и отсутствие стойкого подъема сегмента ST. Критерии исключения: постинфарктный кардиосклероз; хи-

Рисунок 1. Дизайн исследования



КА – коронарные артерии; КАГ – коронарная ангиография.

рургическая или эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в анамнезе; тяжелая сопутствующая патология; «in stent» стенозы более 50% по данным повторной КАГ в постгоспитальном периоде.

Контрольными точками в исследуемом периоде были: возврат клинических проявлений стенокардии, повторная реваскуляризация (ПР), нестабильная стенокардия (НС), повторный ОИМ, коронарная смерть и комбинированная конечная точка (MACE), включающая НС, повторный ОИМ и коронарную смерть.

Первоначально мы выявили наличие достоверной прямой зависимости между полнотой реваскуляризации (на основании показателя RSS) и развитием неблагоприятных коронарных событий в наблюдаемом периоде. Далее с помощью ROC-анализа мы устанавливали пороговые значения RSS как для каждого коронарного события, так и для MACE. На этой основе больные были разделены на группы низкого и высокого риска развития вышеуказанных осложнений. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Селективную КАГ выполняли по методу М. Р. Jадкинса (1967) по общепринятой методике. После детального анализа данных КАГ и клинического статуса пациента решался вопрос о тактике реваскуляризации. Гемодинамически значимыми считались стенозы КА ≥70%, стенозы ствола левой КА ≥ 50%; при этом диа-

Таблица 1. Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов (n=169)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±SD	61±9,7
Мужчины, n (%)	113 (66,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	146 (86,4)
Курение, n (%)	68 (40,2)
Сахарный диабет, n (%)	31 (18,3)
Впервые возникший ангинозный приступ, n (%)	83 (49,1)
Хроническая болезнь почек, n (%)	13 (7,7)
Креатинфосфокиназа-МВ, ммоль/л, Ме (Q1; Q3)	50,0 (33,0; 89,0)
Общий холестерин, ммоль/л, Ме (Q1; Q3)	5,6 (4,7; 6,7)
ЭКГ: депрессия сегмента ST ≥1,5 мм, n (%)	115 (68,0)
ЭКГ: инверсия зубца Т, n (%)	122 (72,2)
Фракция выброса левого желудочка ≤ 45%, n (%)	21 (12,4)

М±SD – среднее±стандартное отклонение; Ме (Q1; Q3) – медиана и межквартильный интервал (нижний квартиль; верхний квартиль).

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов (n=169)

Показатель	Значение
BSS, баллы, Ме (Q1; Q3)	17 (11; 24)
ИОА:	
• Ствол ЛКА, n (%)	7 (4,1)
• ПМЖВ, n (%)	78 (46,2)
• ОВ, n (%)	43 (25,4)
• ПКА, n (%)	41 (24,3)
Окклюзия ИОА, n (%)	37 (21,9)
Хроническая окклюзия КА, n (%)	23 (13,6)
Стентирование 2 и более КА, n (%)	78 (46,2)
Количество имплантированных стентов на одного пациента, Ме (Q1; Q3)	2 (1; 2)
Пациенты, которым были имплантированы голометаллические стенты, n (%)	60 (35,5)
Полная реваскуляризация, n (%)	66 (39,1)

BSS – базовый (исходный) показатель по шкале SYNTAX; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; КА – коронарная артерия.

метр сосуда был ≥ 1,5 мм [8]. Стентирование двух и более КА (46,2%) выполнялось преимущественно в 1 этап (84,6%), реже – в 2 этапа (15,4%), но в пределах одной госпитализации. Голометаллические стенты использовались у 60 (35,5%) пациентов. Ангиографическая характеристика больных представлена в табл. 2.

Полная анатомическая реваскуляризация (RSS=0) была выполнена в 39,1% случаев (n=66). У больных с неполной коррекцией (n=103, 60,9%) медиана RSS составила 9 (4; 15) баллов.

В стационаре больные получали медикаментозную терапию, соответствующую Европейским клиническим рекомендациям 2020 г. (табл. 3) [10]. На госпитальном этапе все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию, которую рекомендовано было продолжать

Таблица 3. Медикаментозная терапия пациентов

Показатель	Значение
На госпитальном этапе	
Нитраты	45 (26,6%)
Бета-адреноблокаторы	160 (94,7%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	142 (84,0%)
Статины	129 (76,3%)
Ацетилсалициловая кислота	169 (100%)
Клопидогрел	169 (100%)
В течение периода наблюдения (11,7±3,0 мес)	
Ацетилсалициловая кислота	135 (79,9%)
Клопидогрел	86 (50,9%)
Статины	89 (52,7%)

Таблица 4. Сравнение значений RSS в зависимости от наличия и отсутствия неблагоприятных кардиальных событий в среднеотдаленном периоде (n=169)

Показатель	RSS, баллы		p
	при наличии события Ме (Q1; Q3)	при отсутствии события Ме (Q1; Q3)	
НС, n=24 (14,2%)	9 (3; 15)	2 (0; 9)	0,004
Повторный ОИМ, n=4 (2,4%)	9,5 (9; 16,5)	3 (0; 10)	0,044
Кардиальная смерть, n=2 (1,2%)	16,5 (10; 23)	3 (0; 10)	0,079
МАСЕ, n=28 (16,6%)	9 (3,5; 15)	2 (0; 8)	<0,001
Возобновление проявлений стенокардии, n=79 (46,7%)	3 (0; 10,5)	3 (0; 10)	0,931
ПР, n=94 (55,6%)	4,5 (2; 12)	0 (0; 8)	<0,001

НС – нестабильная стенокардия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; МАСЕ – совокупность случаев повторного ОИМ, НС и кардиальной смерти; ПР – повторная реваскуляризация.

до 6 мес при имплантации голометаллических и до 12 мес при имплантации стентов с лекарственным покрытием. На момент повторного обследования 79,9% больных продолжали прием ацетилсалициловой кислоты, 50,9% – клопидогрела, 52,7% – статинов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 26 [12]. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) или медианы (Ме) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Качественные характеристики представлены абсолютными (n) и относительными (%) значениями. При сравнении количественных показателей использовались критерии Стьюдента или U Манна–Уитни в зависимости от вида распределения переменных. При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2 . С целью определения пороговых значений RSS использовался ROC-анализ. В качестве уровня статистической значимости была принята величина $p<0,05$.

Таблица 5. Ангиографическая характеристика групп пациентов с $RSS \leq 8$ и $RSS > 8$ баллов

Показатель	1-я группа, $RSS \leq 8$ (n=117)	2-я группа, $RSS > 8$ (n=52)	p
BSS, баллы, Ме (Q1; Q3)	13 (10; 19)	26 (19; 33)	<0,001
ИОА:			
• Ствол ЛКА, n (%)	5 (4,3)	2 (3,9)	0,773
• ПМЖВ, n (%)	63 (53,8)	15 (28,8)	0,003
• ОВ, n (%)	26 (22,2)	17 (32,7)	0,150
• ПКА, n (%)	23 (19,7)	18 (34,6)	0,037
Окклюзия ИОА, n (%)	20 (17,1)	17 (32,7)	0,024
Хроническая окклюзия КА, n (%)	5 (4,3)	18 (34,6)	<0,001
Стентировано 2 и более КА, n (%)	65 (55,6)	13 (25,0)	<0,001
Двухэтапное стентирование, n (%)	10 (8,5)	2 (3,8)	0,440
Количество имплантированных стентов на одного пациента, Ме (Q1; Q3)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	<0,001
Пациенты, которым были имплантированы голометаллические стенты, n (%)	42 (35,9)	18 (34,6)	0,873

BSS – базовый (исходный) показатель по шкале SYNTAX; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; КА – коронарная артерия.

Результаты

В среднеотдаленном периоде НС отмечалась у 24 (14,2%) пациентов, повторный ОИМ – у 4 (2,4%), умерли 2 пациента от повторного ОИМ (табл. 4). Частота MACE составила 16,6% (28 пациентов). Возобновление клинической картины стенокардии наблюдалось у 79 (46,7%) пациентов. Повторная реваскуляризация (ПР) выполнена 94 (55,6%) пациентам.

При сравнении показателей RSS у пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных кардиальных событий в течение первого года оказалось, что данный показатель достоверно выше у больных, перенесших НС, повторный ОИМ, MACE и ПР (см. табл. 4).

ROC-кривая, характеризующая зависимость риска повторного ОИМ от значений RSS, представлена на рис. 2 (площадь под кривой – $AUC\ 0,79 \pm 0,05$; 95% доверительный интервал – ДИ 0,68–0,89; $p=0,048$). Пороговое значение RSS в точке cut-off было определено на уровне 8 баллов (чувствительность 100%, специфичность 70,9%). На этой основе, с целью прогнозирования повторного ОИМ, больные были разделены на 2 группы: 1-я – с $RSS \leq 8$ и 2-я – с $RSS > 8$. Так, у пациентов 1-й группы не было выявлено ни одного случая повторного ОИМ, в то время как во 2-й группе у 4 (2,4%) больных развилось данное осложнение.

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска повторного инфаркта миокарда от значения RSS

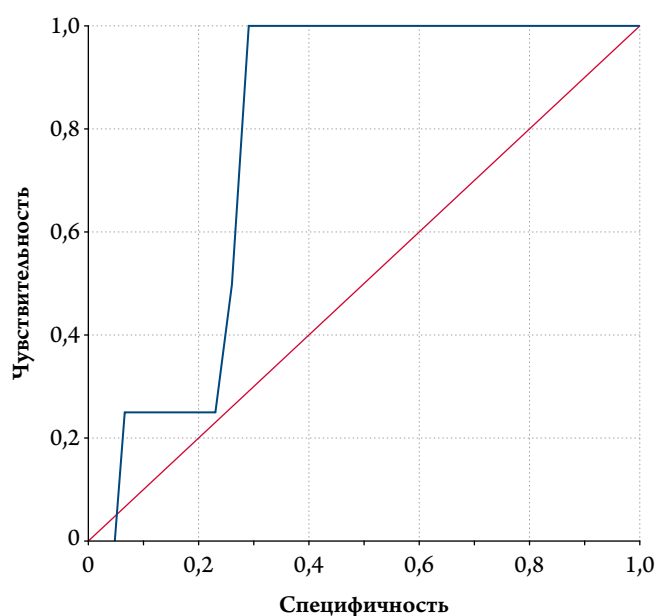


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска нестабильной стенокардии от значения RSS

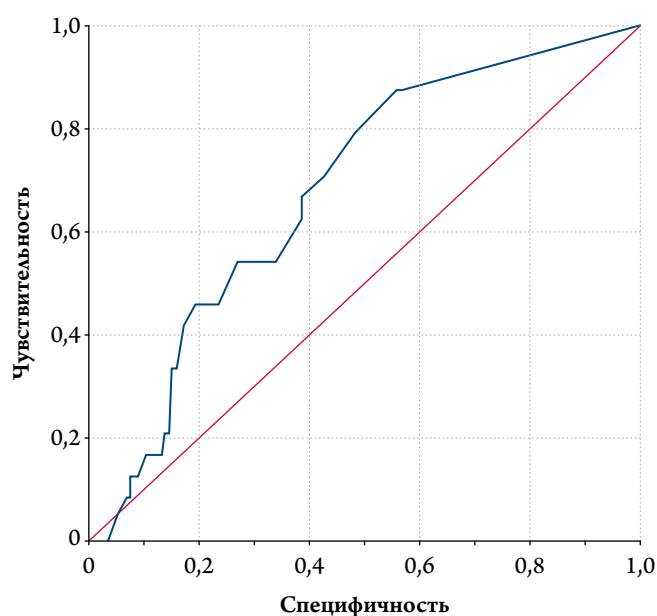


Таблица 6. Ангиографическая характеристика групп пациентов с $RSS < 3$ и $RSS \geq 3$ баллов

Показатель	1'-я группа, $RSS < 3$ (n=80)	2'-я группа, $RSS \geq 3$ (n=89)	P
BSS, баллы, Ме (Q1; Q3)	12 (10; 18)	20 (14; 30)	<0,001
ИОА:			
• Ствол ЛКА, n (%)	3 (3,7)	4 (4,5)	0,886
• ПМЖВ, n (%)	43 (53,8)	35 (39,3)	0,061
• ОВ, n (%)	19 (23,7)	24 (27,0)	0,632
• ПКА, n (%)	15 (18,8)	26 (29,2)	0,114
Окклюзия ИОА, n (%)	12 (15,0)	25 (28,1)	0,040
Хроническая окклюзия КА, n (%)	2 (2,5)	21 (23,6)	<0,001
Стентировано 2 и более КА, n (%)	60 (75,0)	18 (20,2)	<0,001
Двухэтапное стентирование, n (%)	9 (11,3)	3 (3,4)	0,091
Количество имплантированных стентов на одного пациента, Ме (Q1; Q3)	2 (2; 3)	1 (1; 2)	<0,001
Пациенты, которым имплантированы голометаллические стенты, n (%)	26 (32,5)	34 (38,2)	0,440

BSS – базовый (исходный) показатель по шкале SYNTAX; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; КА – коронарная артерия.

Исходные клинико-анамнестические характеристики, представленные в табл. 1, при сравнении групп в основном были сопоставимы ($p > 0,05$). Однако средний возраст пациентов 2-й группы ($64 \pm 11,8$ года) был достоверно выше, чем у пациентов 1-й ($60 \pm 8,4$ года; $p = 0,026$). Депрессия сегмента ST отмечалась у всех больных ($n = 169$), но снижение сегмента ST более чем на 1,5 мм встречалось чаще у пациентов 2-й группы (78,8% против 63,2% соответственно; $p = 0,045$).

По данным КАГ (табл. 5), во 2-й группе значительно чаще наблюдалась как окклюзия ИОА (32,7% против 17,1% соответственно; $p = 0,024$), так и хроническая окклюзия КА (34,6% против 4,3% соответственно; $p < 0,001$). Вместе с тем передняя межжелудочковая ветвь в качестве ИОА достоверно чаще встречалась в 1-й группе (53,8% и 28,8% соответственно; $p = 0,003$), тогда как правая КА преобладала во 2-й (34,6% против 19,7% соответственно; $p = 0,037$). При этом статистически значимой разницы по типу коронарного кровообращения выявлено не было. Стентирование 2 и более КА выполнялось достоверно чаще в 1-й группе (55,6% против 25,0% соответственно; $p < 0,001$). По количеству имплантированных стентов на одного пациента лидировала 1-я группа (медиана 2 против 1; $p < 0,001$). Доля двухэтапного стентирования значимо не отличалась в группах (8,5% и 3,8% соответственно; $p = 0,440$), так же как и количество пациентов, которым были имплантированы голометаллические стенты (35,9% и 34,6% соответственно; $p = 0,873$).

При оценке частоты применения лекарственных препаратов на госпитальном этапе значимых различий между 1-й и 2-й группами не отмечалось ($p > 0,05$). На момент повторного обследования ($11,7 \pm 3,0$ мес) доля пациентов в группах, продолжавших прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и статинов, также была сопоставима ($p > 0,05$).

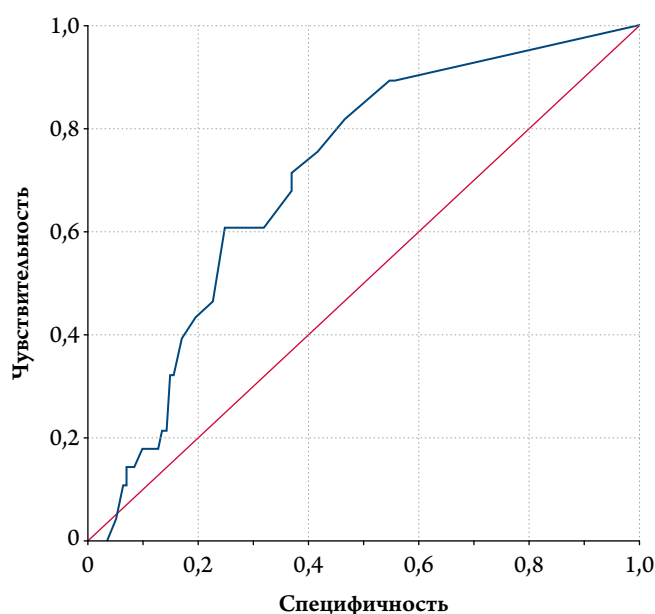
ROC-кривая, характеризующая зависимость риска НС от значений RSS, представлена на рис. 3 ($AUC 0,68 \pm 0,05$; 95% ДИ 0,58–0,79; $p = 0,005$). Пороговое значение RSS в точке cut-off составило 3 балла. На этой основе, с целью прогнозирования НС, больные были разделены на 2 группы: 1'-я – с $RSS < 3$ и 2'-я – с $RSS \geq 3$. Оказалось, что шансы развития НС в 1'-й группе были в 4,07 раза выше, чем во 2'-й (95% ДИ 1,44–11,49; $p = 0,01$). Чувствительность и специфичность составляли 79,2% и 51,7% соответственно. В данном случае невысокая специфичность не должна настораживать, так как все пациенты с ложноположительным результатом уже исходно имеют неполную реваскуляризацию с показателем $RSS \geq 3$, и им показано повторное обследование с возможным эндоваскулярным лечением.

По исходным клинико-анамнестическим данным группы в основном были сопоставимы ($p > 0,05$). Однако депрессия сегмента ST более чем на 1,5 мм встречалась достоверно чаще у пациентов с $RSS \geq 3$ (77,5% против 57,5% соответственно; $p = 0,006$).

По результатам КАГ (табл. 6), во 2-й группе достоверно чаще встречались как окклюзии ИОА (28,1% против 15,0% соответственно; $p = 0,040$), так и хронические окклюзии КА (23,6% против 2,5% соответственно; $p < 0,001$). По локализации ИОА значимых различий не отмечалось ($p > 0,05$). Стентирование 2 и более КА было достоверно чаще в 1'-й группе (75,0% против 20,2% соответственно; $p < 0,001$), так же как и количество имплантированных стентов на одного пациента (медиана 2 против 1; $p < 0,001$). Частота двухэтапного стентирования достоверно не отличалась в группах (11,3% против 3,4% соответственно; $p = 0,091$). По количеству пациентов, которым были имплантированы голометаллические стенты, значимой межгрупповой разницы не отмечалось (32,5% в 1'-й и 38,2% во 2'-й группе; $p = 0,440$).



Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость риска MACE от RSS



При оценке медикаментозной терапии на госпитальном этапе группы достоверно не отличались. На момент повторного обследования количество пациентов в группах, продолжавших прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и статинов, было также сопоставимым ($p > 0,05$).

ROC-кривая, характеризующая зависимость риска MACE от значений RSS, представлена на рис. 4 ($AUC 0,71 \pm 0,05$; 95% ДИ 0,61–0,8; $p = 0,001$). Пороговое значение RSS в точке cut-off было определено так же как и для НС, на уровне 3 баллов (чувствительность 82,1%, специфичность 53,2%). Вероятность развития MACE при значениях $RSS \geq 3$ была в 5 раз выше, чем при $RSS < 3$ (отношение шансов 5,23, 95% ДИ 1,88–14,53; $p = 0,001$). Отметим, что большую часть MACE формировала НС – 85,7%, а на повторный ОИМ и кардиальную смерть приходилось 14,3%, поэтому пороговые значения RSS для НС и MACE совпали.

Обсуждение

Пациенты с ОИМбпСТ в силу своей высокой клинико-анамнестической и анатомо-ангиографической неоднородности представляют большие сложности при выборе тактики лечения [1, 10]. Поэтому для данной категории больных особенно важна максимальная объективизация прогноза возможных осложнений в постгоспитальном периоде с целью их профилактики [13, 14]. В качестве «инструмента» определения риска неблагоприятных кардиальных событий после выполненного ЧКВ мы выбрали ангиографическую шкалу SYNTAX [2–7].

Проведенное нами исследование по изучению влияния полноты реваскуляризации миокарда на среднеотдаленный прогноз у больных с ОИМбпСТ подтвердило мнение многих авторов, что у пациентов с наличием кардиальных осложнений значения RSS были достоверно выше, чем у больных с их отсутствием [2, 3, 5–7, 14, 15]. При этом с помощью ROC-анализа ($AUC 0,79 \pm 0,05$; 95% ДИ 0,68–0,89; $p = 0,048$) мы установили пороговое значение RSS в отношении риска повторного ОИМ, которое составило 8 баллов (чувствительность 100%, специфичность 70,9%). У пациентов с $RSS \leq 8$ не было ни одного случая повторного ОИМ. В то же время при $RSS > 8$ данное осложнение наблюдалось в 2,4% ($n = 4$) случаев. Полученный результат согласуется с данными некоторых отечественных и зарубежных исследователей [2, 3, 14].

Для НС и MACE пороговое значение RSS составило 3 балла. При этом вероятность возникновения НС в течение года при $RSS \geq 3$ баллов была в 4,07 раза, а MACE в 5,23 раза выше, чем при меньших значениях RSS (95% ДИ 1,44–11,49; $p = 0,01$ и 95% ДИ 1,88–14,53; $p = 0,001$ соответственно). Следует отметить, что по клинико-анамнестической характеристике выделенные по RSS группы были сопоставимы.

Таким образом, по данным современной литературы, полнота реваскуляризации в значительной степени определяет исход пациентов с ОКС, что подтверждается и в нашем исследовании, в частности у пациентов с ОИМбпСТ. Однако до сих пор нет однозначного мнения по поводу целевого значения RSS в случае невозможности полной реваскуляризации при различных формах ОКС. Нами установлены пороговые значения RSS, определяющие высокий риск повторного ОИМ (> 8 баллов), НС и MACE (≥ 3 баллов) у пациентов с ОИМбпСТ в среднеотдаленном периоде. Надо полагать, что полученные показатели можно использовать для оптимизации рекомендаций по определению тактики ЧКВ и ведению больных с ОИМбпСТ в постгоспитальном периоде.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования можно считать то, что оно ретроспективное, не рандомизированное, не многоцентровое, а также имеет относительно небольшой объем выборки больных. Однако наша работа основана на анализе данных максимально однородных пациентов с применением современных методов исследования и обработки данных, что позволило получить ряд достоверных результатов.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую прогностическую ценность показателя остаточного поражения коронарных артерий по SYNTAX

Score (RSS) у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в течение первого года наблюдения. Полученные количественные данные в виде пороговых значений RSS могут помочь при выборе объема реваскуляризации и при планировании своевременного повторного обследования и лечения с целью профи-

лактики сердечно-сосудистых осложнений в постгоспитальном периоде.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Cardiology. National Guidelines: short edition. - М.: GEOTAR-Media; 2014. - 848 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 848с]. ISBN 978-5-9704-2134-5
2. Tarasov R.S., Ganyukov V.I., Vakkosov K.M., Barbarash O.L., Barbarash L.S. SYNTAX residual in long-term outcomes prognosis of endovascular revascularization in myocardial infarction with ST elevation and multivessel disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(5):33-8. [Russian: Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Ваккосов К.М., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Резидуальный SYNTAX в прогнозировании отдаленных результатов эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(5):33-8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-33-38
3. Gao G, Dou K, Zhang D. TCT-219 The prognostic value of residual SYNTAX score and its interaction with proximal left anterior descending coronary artery stenosis: Data from 10343 consecutive patients in real world. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(18):B92. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.296
4. Shakhov E.B., Alekhan B.G. Effectiveness of Incomplete Myocardial Revascularization in Chronic Coronary Occlusions. Modern Technologies in Medicine. 2012;4:43-7. [Russian: Шахов Е.Б., Алектан Б.Г. Эффективность неполной реваскуляризации миокарда при хронических коронарных окклюзиях. Современные технологии в медицине. 2012;4:43-7]
5. Song Y, Ma Y, Zhang J-H, Tang X-F, Xu J, Yao Y et al. TCT-155 Prognostic Impact of the Residual SYNTAX Score on 2-years Outcomes in Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(18):B63-4. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.297
6. Azzalini L, Ojeda S, Dens J, La Manna A, Benincasa S, Bellini B et al. TCT-302 Impact of incomplete revascularization on long-term outcomes following chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(18):B124. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.384
7. Adachi H, Yasuoka Y, Kume K, Hattori S, Noda Y, Araki R et al. The Residual SYNTAX Score for Mortality Risk Assessment in Acute Coronary Syndrome with Cardiogenic Shock. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(10):E20. DOI: 10.1016/S0735-1097(13)60021-2
8. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019;40(2):87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
9. Syrkin A.L., Novikova N.A., Terekhin S.A. Acute Coronary Syndrome. - М.: Medical Information Agency; 2010. - 440 p. [Russian: Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 440с]. ISBN 978-5-89481-825-2
10. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2020;32(23):2999-3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
11. Heitner JF, Senthilkumar A, Harrison JK, Klem I, Sketch MH, Ivanov A et al. Identifying the Infarct-Related Artery in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights From Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2019;12(5):e007305. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007305
12. Byuyul' A., Tsefel' P. SPSS: The art of information processing. - М., СПб, Kiev: DiaSoft; 2005. - 602 p. [Russian: Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. - М., С.-Пб., Киев: DiaSoft, 2005. - 602с]. ISBN 5-93772-133-0
13. Rafaeli I.R., Kireeva A.Yu., Chernysheva I.E., Kostyanov I.Yu., Tsereteli N.V., Azarov A.V. et al. Terms of admission to the hospital and performing endovascular procedures in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation in real clinical practice. CardioSomatics. 2020;11(3):10-5. [Russian: Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Чернышева И.Е., Костянов И.Ю., Церетели Н.В., Азаров А.В. и др. Сроки госпитализации и выполнения эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. CardioСоматика. 2020;11(3):10-5]. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200371
14. G  n  reux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O et al. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(24):2165-74. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.010
15. Kang J, Han J-K, Kim CH, Kong M-G, Park J, Yang H-M et al. TCT-218 The 'SYNTAX Score derivatives' to predict clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with Everolimus-eluting stents for Left main/three vessel disease patients. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(18):B91-2. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.295

Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мартыанова Л. У., Петелина Т. И.,
Зуева Е. В., Широков Н. Е., Криночкин Д. В., Горбатенко Е. А.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

УРОВЕНЬ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель	Изучение роли уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) в крови в качестве предиктора тромбоза левого предсердия/ушка левого предсердия (ЛП/УЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы	В Тюменский кардиологический научный центр в 2019–2020 гг. для проведения радиочастотной аблации и плановой кардиоверсии госпитализировано 538 пациентов с неклапанной ФП; из них по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) тромбоз ЛП/УЛП выявлен у 42 (7,8%) человек, эффект спонтанного эхо-контрастирования (СПЭК) – у 79 (14,7%). В сравнительное одномоментное когортное исследование на начальном этапе было включено 158 последовательно госпитализированных пациентов с неклапанной ФП: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и без СПЭК, n=116). Для устранения значимых различий по возрасту между группами введен дополнительный критерий включения – возраст от 45 до 75 лет. В исследование окончательно включено 144 пациента: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42, средний возраст 60,9±7,2 лет) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и СПЭК, n=102, средний возраст 59,5±6,0 лет). Артериальная гипертензия имела у 93 (91%) пациентов в группе 1 и 40 (95%) в группе 2 (p=0,4168), ишемическая болезнь сердца – у 53 (52%) и 29 (69%) соответственно (p=0,0611). Группы не отличались по полу, профилю основных сердечно-сосудистых заболеваний, частоте и спектру принимаемых пероральных антикоагулянтов. Проведены общеклиническое исследование, ЭхоКГ, лабораторные исследования, включая уровни GDF-15 и NT-proBNP в крови.
Результаты	В группе с тромбозом ЛП/УЛП: 1) преобладала персистирующая ФП, в то время как у пациентов без тромбоза чаще встречалась пароксизмальная ФП; 2) имела тенденция к более выраженной хронической сердечной недостаточности; 3) отмечена тенденция к более высокой медиане количества баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, а также к большей доле пациентов с ≥3 баллами. По данным ЭхоКГ в группе 1 были выше показатели размеров и объемов обоих предсердий и правого желудочка, конечно-систолического объема и размера левого желудочка (ЛЖ), систолического давления в легочной артерии и индекса массы миокарда ЛЖ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ была в нормальных пределах в обеих группах, но у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП была значительно ниже: 59,1±5,1 и 64,0±7,3 соответственно (p=0,00006). В группе 1 в сравнении с группой 2 были значимо выше уровни GDF-15 (p=0,00025) и NT-proBNP (p=0,000001). После определения с помощью ROC-анализа пороговых значений для обоих биомаркеров в результате пошагового мультивариантного регрессионного анализа получено 2 независимых предиктора тромбоза ЛП/УЛП: GDF-15 >935,0 пг/мл (ОШ=4,132, 95% ДИ: 1,305–13,084) и ФВ ЛЖ (ОШ=0,859, 95% ДИ 0,776–0,951). По данным ROC-анализа качество модели оценено как хорошее: AUC=0,776 (p<0,001), чувствительность – 78,3%, специфичность – 78,3%.
Заключение	У пациентов с неклапанной ФП повышенный (>935,0 пг/мл) уровень GDF-15, как и ФВ ЛЖ, является независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; биомаркеры; фактор дифференцировки роста GDF-15%; тромбоз левого предсердия/ушка левого предсердия
Для цитирования	Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E. et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. Kardiologiya. 2021;61(7):44–54. [Russian: Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. и др. Уровень ростового фактора дифференцировки 15 в качестве предиктора тромбоза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2021;61(7):44–54]
Автор для переписки	Гизатулина Татьяна Прокопьевна. E-mail: gizatulinatp@infarkta.net

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией и ассоциируется с двукратным повышением риска смерти и пятикратным увеличением риска инсульта [1]. Поскольку распространение ФП в течение последних десятилетий носит характер эпидемии [2], поиск предикторов инсульта у пациентов с ФП является актуальной задачей.

Наличие тромба левого предсердия (ЛП)/ушка левого предсердия (УЛП) используется в качестве суррогатного маркера потенциального инсульта у пациентов с ФП, так как является основным источником эмбоогенных тромбов при неклапанной ФП [3], а «золотым стандартом» для его определения является чреспищеводная эхокардиография (ЧпЭхоКГ) [4].

В настоящее время в стратификации риска инсульта при неклапанной ФП применяется клиническая шкала CHA₂DS₂-VASc [3, 5], но при этом имеются подтверждения того, что учета только клинических факторов недостаточно [6]. Несмотря на то, что шкала CHA₂DS₂-VASc хорошо коррелирует с наличием тромбоза ЛП/УЛП [7], в реальной клинической практике среди пациентов с тромбозами ЛП/УЛП встречаются пациенты низкого риска инсульта, имеющие 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [6, 8].

В последнее время в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ФП значительное внимание уделяется различным биомаркерам, циркулирующим в крови [9]. Так, в субанализе с биомаркерами исследования RE-LY показано, что высокие уровни NT-proBNP (>1402 нг/л) и высокочувствительного тропонина I ($\geq 0,040$ мкг/л) ассоциируются с более высокой частотой кардиоваскулярной смерти и тромбоземболических осложнений, а добавление их к CHA₂DS₂-VASc помогает улучшить ее прогностическую значимость [10].

Субанализ с биомаркерами исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП продемонстрировал потенциальные возможности использования ростового фактора дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15) в стратификации риска не только кардиоваскулярной и общей смертности, но также и больших кровотечений [11].

При этом проблема ассоциации уровня GDF-15 с тромбозом ЛП/УЛП у пациентов с неклапанной ФП изучена недостаточно [12], что и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования

Целью работы явилось изучение роли уровня GDF-15 в качестве предиктора тромбоза ЛП/УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы

В Тюменский кардиологический научный центр в 2019–2020 гг. для проведения радиочастотной абляции и плановой кардиоверсии госпитализировано 538 пациентов с неклапанной ФП; из них по данным ЧпЭхоКГ тромбоз ЛП/УЛП выявлен у 42 (7,8%) человек, эффект спонтанного эхо-контрастирования (СПЭК) – у 79 (14,7%). В сравнительное одномоментное когортное исследование на начальном этапе было включено 158 последовательно госпитализированных пациентов с неклапанной ФП: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и без СПЭК, n=116). Ввиду статистически значимых различий по возрасту (средний возраст в группах составил $60,7 \pm 9,4$ и $56,7 \pm 8,9$ лет соответственно, $p=0,0104$), был введен дополнительный критерий включения по возрасту – от 45 до 75 лет, что привело к устранению этих различий. В исследование окончательно включено 144 пациента: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42, средний возраст $60,9 \pm 7,2$ лет) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и СПЭК, n=102, средний возраст $59,5 \pm 6,0$ лет). Всем пациентам при включении в исследование определен уровень GDF-15 в крови.

Дополнительно к основным группам при оценке уровня GDF-15 в качестве группы сравнения взята группа из 25 пациентов без ФП, которые не отличались от пациентов групп 1 и 2 по полу, возрасту и профилю основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Критериями исключения из исследования явились: возраст менее 45 и более 75 лет, инфаркт миокарда в последние 12 месяцев перед включением в исследование, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность, отказ пациента от участия в исследовании. Клиническая характеристика пациентов групп 1 и 2 представлена в таблице 1.

При выявлении признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) для уточнения функционального класса (ФК) проводили тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

Медикаментозная терапия включала пероральные антикоагулянты (ОАК), антиаритмические препараты, а также базовую терапию по поводу основного заболевания (табл. 2). Приверженность к приему, дозы и длительность приема ОАК в данном исследовании не оценивались.

Всем пациентам была проведена трансторакальная ЭхоКГ с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с последующей записью на жесткий диск и расчетом средних показателей за 3 последовательных сердечных цикла. Оценивались размеры и объемы камер сердца, структурно-функцио-

нальное состояние сердца, включая систолическую и диастолическую функции ЛЖ в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [13, 14].

ЧпЭхоКГ проводили всем пациентам на аппарате Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с использованием чреспищеводного датчика с рабочей частотой 5,0–7,5 МГц для оценки полости ЛП, включая его ушко (наличие СПЭК, тромбоза, определение скорости кровотока в УАП) [15].

Лабораторные методы исследования включали рутинные клинические исследования, в том числе общий анализ крови, уровень глюкозы натощак, содержание креатинина с последующим расчетом скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, а также определение уровней NT-proBNP, цистатина С и GDF-15.

Определение уровня GDF-15: забор венозной крови производился натощак; после центрифугирования в течение 15 минут при 2500 оборотах в минуту сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70°C). Уровень GDF-15 в сыворотке крови определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа. Использовали микропланшетный фотометр Stat Fax 4200 (США), аналитический набор «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия), предназначенный для исследовательских целей, с разбросом определений от 35 до 2240 пг/мл. В соответствии с инструк-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=102)	p (между группами)
Возраст (годы)	60,9±8,8	59,5±6,0	0,2455
Мужчины, n (%)	22 (52)	62 (61)	0,2709
Форма ФП, n (%)			
– пароксизмальная	15 (35,7)	78 (76,5)	0,0001
– персистирующая	27 (64,3)	24 (23,5)	0,0001
Длительность ФП, n (%)			
– менее 1 года	11 (26,2)	14 (13,7)	0,0718
– от 1 до 3 лет	9 (21,4)	28 (27,5)	0,4465
– более 3 лет	22 (52,4)	60 (58,8)	0,4808
АГ, n (%)	40 (95)	93 (91)	0,4168
ИБС, n (%)	29 (69)	53 (52)	0,0611
Перенесенный ИМ, n (%)	2 (5)	4 (4)	0,7878
ИБС в сочетании с АГ, n (%)	27 (64,3)	52 (51)	0,1449
ХСН, n (%)	40 (95)	93 (91)	0,3923
ФК II	27 (64,3)	48 (47)	0,0589
ФК III	5 (11,9)	5 (5)	0,1405
Дистанция в Т6МХ, м	395,5±85,4	425,5±84,2	0,0552
ХБП, n (%)	8 (19,0)	16 (15,7)	0,6291
СКФ СКД-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	73,4±16,7	79,7±15,6	0,0289
CHA ₂ DS ₂ -VASc:			
• медиана числа баллов	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0621
• 0 баллов	0 (0)	2 (2)	0,3394
• ≥3 балла, n (%)	21 (50)	35 (34,2)	0,0770
Нарушения углеводного обмена, n (%)	11 (26,2)	23 (22,5)	0,6345
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	4 (9,5)	6 (5,9)	0,4440
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	2 (4,8)	4 (3,9)	0,8059
Сахарный диабет, n (%)	5 (11,9)	13 (12,7)	0,8949
ИМТ, кг/м ²	31,6±4,8	31,0±4,8	0,4939
Ожирение, n (%)	28 (66,7)	60 (58,8)	0,3768
1-я степень, n (%)	16 (38,1)	37 (36,3)	0,8387
2-я степень, n (%)	10 (23,8)	21 (20,5)	0,6611
3-я степень, n (%)	2 (4,8)	2 (2,0)	0,3560

ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела.

цией в качестве ориентировочных референсных значений предложены значения медиан в разных возрастных группах мужчин и женщин, равные 378–648 и 444–653 пг/мл соответственно.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 21. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее (М) и стандартное отклонение (SD). Если переменные не являлись нормально распределенными, представляли их в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%].

В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера. При сравнении 3 групп применялась поправка на множественные сравнения.

Для поиска предикторов тромбоза ЛП/УЛП и получения модели прогнозирования применяли метод бинарной логистической регрессии. Для поиска отрезных значений количественных переменных в качестве предикторов и порога отсечения для возможности применения модели прогнозирования на практике, а также для оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Поиск независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП производили с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением переменных. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$, при уровне $p < 0,1$ – как наличие статистической тенденции.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике (протокол №136 от 06.04.2018 г.). Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Результаты

При сравнении клинических характеристик между группами 1 и 2 (табл. 1) были отмечены следующие различия:

- 1) у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП преобладала персистирующая форма ФП, в то время как у пациентов без тромбоза чаще встречалась пароксизмальная ФП;
- 2) у пациентов группы 1 имела тенденция к большей доле пациентов с ХСН ФК II, а также к меньшей дистанции в Т6МХ.

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов обеих групп

Препараты	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=102)	P (между группами)
Без ОАК, n (%)	5 (11,9)	11 (10,8)	0,8487
Варфарин, n (%)	6 (14,3)	17 (16,7)	0,7210
Апиксабан, n (%)	9 (21,4)	24 (23,5)	0,7851
Ривароксабан, n (%)	12 (28,6)	25 (24,5)	0,6088
Дабигатран, n (%)	10 (23,8)	25 (24,5)	0,9291
иАПФ, n (%)	17 (40,5)	34 (33,3)	0,4115
Сартаны, n (%)	16 (38,1)	42 (41,2)	0,7303
Статины, n (%)	31 (73,8)	72 (70,6)	0,6989
Диуретики, n (%)	23 (54,8)	31 (30,4)	0,0060
ААП 1-го класса, n (%)	8 (19,0)	24 (23,5)	0,5547
β -адрено-блокаторы, n (%)	22 (53,4)	26 (25,5)	0,0013
Амиодарон, n (%)	5 (11,9)	17 (16,7)	0,4671
Соталол, n (%)	6 (14,3)	28 (27,4)	0,4671
Антагонисты кальция, n (%)	7 (16,7)	18 (17,6)	0,8968

ОАК – оральные антикоагулянты;

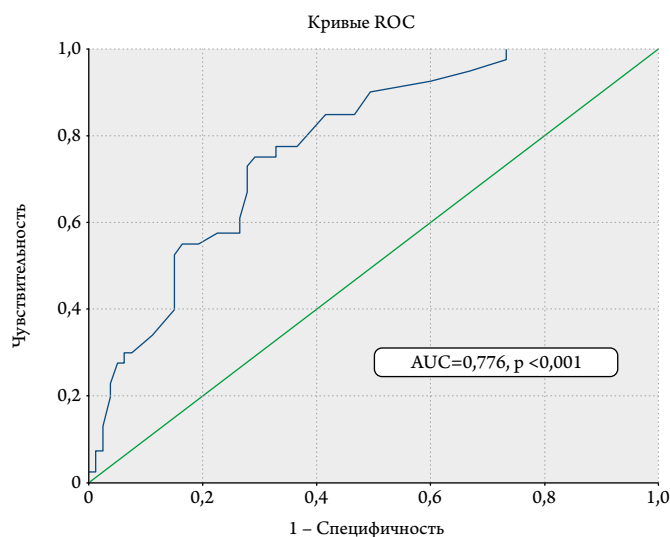
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ААП – антиаритмические препараты.

Таблица 3. Показатели трансторакальной ЭхоКГ в группах 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=102)	P (между группами)
Диаметр аорты, мм	33,7 $\pm$ 3,7	30,6 $\pm$ 5,1	0,00039
Индекс объема ПП, мл/м ²	30,5 $\pm$ 11,1	24,4 $\pm$ 7,5	0,0002
Диаметр ПЖ, мм	28,4 $\pm$ 5,9	26,8 $\pm$ 3,2	0,04
Диаметр ЛП, мм	44,1 $\pm$ 4,5	41,7 $\pm$ 4,6	0,0036
Индекс ЛП, мм/м ²	22,7 $\pm$ 7,7	20,4 $\pm$ 2,2	0,0076
Индекс объема ЛП, мл/м ²	41,2 $\pm$ 11,4	31,3 $\pm$ 8,4	0,00004
КДО ЛП, мл	82,6 $\pm$ 22,8	63,7 $\pm$ 19,5	0,00051
КСР ЛЖ, мм	33,6 $\pm$ 4,1	31,2 $\pm$ 4,4	0,0071
КСО ЛЖ, мл	45,9 $\pm$ 18,3	39,3 $\pm$ 12,3	0,014
МЖП, мм	11,8 $\pm$ 1,7	11,3 $\pm$ 2,0	0,127
ЗСЛЖ, мм	10,3 $\pm$ 0,7	9,9 $\pm$ 1,4	0,074
Индекс ММЛЖ, г/м ²	100,9 $\pm$ 15,6	93,0 $\pm$ 21,9	0,0308
ФВ ЛЖ, %	59,1 $\pm$ 5,1	64,0 $\pm$ 7,3	0,00006
СДАА, мм рт. ст.	29,2 $\pm$ 8,8	24,9 $\pm$ 5,8	0,0011

ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; КСР – конечно-систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; СДАА – систолическое давление в легочной артерии.

Рисунок 1. Данные ROC-анализа при оценке модели прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП

Не отмечено различий между группами 1 и 2 по числу пациентов, не принимавших на момент госпитализации ОАК. Также не выявлено различий по спектру принимаемых ОАК (табл. 2). Пациенты группы 1 чаще принимали диуретики и β -адреноблокаторы, что было связано с более выраженной ХСН и большей долей пациентов с персистирующей ФП.

Результаты сравнительного анализа в группах данных ЭхоКГ представлены в таблице 3; приведены преимущественно те показатели, в отношении которых отмечены значимые различия или тенденция к значимым различиям.

У пациентов с тромбозом ЛП/УЛП отмечены более высокие размеры и объемы обоих предсердий и правого желудочка, конечно-систолический объем и размер ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и индекс массы миокарда ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ была в нормальных пределах в обеих группах, но у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП была ниже, чем у пациентов без тромбоза.

По данным ЧпЭхоКГ скорость кровотока в УЛП у пациентов группы 1 была ниже по сравнению с паци-

ентами группы 2: $35,3 \pm 10,7$ и $50,2 \pm 11,3$ см/с соответственно ($p < 0,001$).

Уровни биомаркеров у пациентов групп 1 и 2, а также группы сравнения без ФП представлены в таблице 4.

У пациентов с тромбозом ЛП/УЛП, по сравнению с пациентами без ФП были выше уровни GDF-15 и NT-proBNP и имела тенденция к более высокому уровню цистатина С. У пациентов группы 2, в сравнении с пациентами без ФП, уровни GDF-15 и NT-proBNP были сопоставимы, а также отмечена тенденция к более высокому уровню цистатина С.

При сравнении биомаркеров между группами 1 и 2 отмечено, что у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП имелись более высокие уровни GDF-15 и NT-proBNP; при этом уровень цистатина С был сопоставим.

Для поиска независимых предикторов и получения модели прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП был применен логистический регрессионный анализ. Предварительно с помощью ROC-анализа был произведен расчет пороговых значений для NT-proBNP и GDF-15, при превышении которых статистически значимо увеличивалась частота выявления тромбоза ЛП/УЛП.

Таким пороговым значением для NT-proBNP явилось >143 пг/мл (площадь под ROC-кривой AUC=0,759, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,670–0,849, $p < 0,001$), чувствительность – 69%, специфичность – 64%. Для GDF-15 пороговым явилось значение $>935,0$ пг/мл (AUC=0,705, 95% ДИ: 0,609–0,800, $p < 0,001$), чувствительность – 70%, специфичность – 63%.

В дальнейшем для поиска независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП в мультивариантный логистический регрессионный анализ включили пороговые значения NT-proBNP и GDF-15, клинические и ЭхоКГ параметры, в отношении которых получены значимые ($p < 0,05$) или близкие к значимым ($p < 0,1$) различия между группами. В результате получена модель из двух независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП: GDF-15 $>935,0$ пг/мл и ФВ ЛЖ (табл. 5).

Таблица 4. Уровни биомаркеров у пациентов обеих групп в сравнении с пациентами без ФП

Биомаркеры	Пациенты без ФП, n=25 (1)	Группа 1, n=42 (2)	Группа 2, n=102 (3)	P
GDF-15, пг/мл	990,5 [639,0; 1107,0]	1093,3 [877,3; 1431,5]	844,0 [694,0; 1026,0]	$p_{1-2}=0,033$ $p_{1-3}=0,60$ $p_{2-3}=0,00025$
NT-proBNP, пг/мл	63,4 [37,5; 126,5]	349,5 [128,0; 950,0]	96,0 [40,9; 194,0]	$p_{1-2}=0,000014$ $p_{1-3}=0,1724$ $p_{2-3}=0,000001$
Цистатин С, мг/л	0,75 [0,7; 0,9]	0,9 [0,7; 1,3]	0,8 [0,7; 1,1]	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,055$ $p_{2-3}=0,6263$

Таблица 5. Результаты логистического регрессионного анализа

Предикторы	В	Статистика Вальда	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
GDF-15 >935,0 пг/мл	1,419	5,820	0,016	4,132	1,305	13,084
ФВ ЛЖ (%)	-0,152	8,619	0,003	0,859	0,776	0,951
Константа	7,747	5,694	0,017	2314,917	–	–

ОШ – отношение шансов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Для расчета вероятности (Р) тромбоза ЛП/УЛП используется формула логит-преобразования уравнения линейной регрессии:

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

где Р – вероятность тромбоза ЛП/УЛП; е – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения линейной регрессии.

Уравнение линейной регрессии включает коэффициенты, полученные в результате логистической регрессии, и имеет вид:

$$F = 7,747 + 1,419 \times \text{GDF-15} > 935,0 \text{ (пг/мл)} - 0,152 \times \text{ФВ ЛЖ (\%)}$$

Пороговым значением, после которого возникает вероятность наличия тромбоза, является значение 0,257. По данным ROC-анализа, качество модели оценено как хорошее: AUC=0,776 (p<0,001), специфичность – 78,3%, чувствительность – 78,3% (рис. 1). Таким образом, полученные результаты показали, что уровень GDF-15 в крови, как и ФВ ЛЖ, является независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП, а уровень >935,0 пг/мл ассоциируется с 4-х кратным повышением риска наличия тромбоза ЛП/УЛП независимо от других клинических факторов.

Обсуждение

В данном исследовании участвовали пациенты, госпитализированные для проведения катетерной аблации или плановой кардиоверсии, которым в обязательном порядке, независимо от приема ОАК, перед вмешательством проводилась ЧпЭхоКГ с целью исключения тромбоза ЛП/УЛП. Доля пациентов, не принимавших ОАК на момент госпитализации, не различалась между пациентами обеих групп. Это подтверждает уже установленный факт, что адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствие тромба в ЛП/УЛП [16].

Клинические факторы в качестве предикторов тромбоза ЛП/УЛП исследуются давно и достаточно хорошо установлены. К ним относятся: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение и метаболический синдром, ХСН, устойчивые (персистирующая и постоянная) формы ФП [16–18]. Основ-

ные из перечисленных клинических факторов включены в шкалу оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASc. Исследование Jia F. с соавт. показало, что наличие ≥2 баллов по CHA₂DS₂-VASc является независимым предиктором тромбоза УЛП [7]. Несмотря на то, что шкала CHA₂DS₂-VASc более чувствительна к выделению пациентов низкого риска [3, 6, 19], у них нередко встречается тромбоз ЛП/УЛП. Wasmer K. с соавт. обнаружили, что из 65 человек с подтвержденным тромбозом ЛП 5 (7,7%) имели 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [6].

Показатели ЭхоКГ в качестве предикторов тромбоза ЛП/УЛП также хорошо известны: увеличение размера и объема ЛП и ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ с различными пороговыми значениями, снижение пиковой скорости кровотока в УЛП, наличие эффекта спонтанного эхоконтрастирования, морфологический тип ушка ЛП [17, 18, 20–22].

По данным нашего исследования, из параметров ЭхоКГ только ФВ ЛЖ явилась независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП. Хотя в нем приняли участие только пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ, тем не менее у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП ФВ ЛЖ была значительно ниже и риск тромбоза снижался на 14% при увеличении ФВ ЛЖ на 1%. Одно из возможных объяснений заключается в прогрессирующем снижении систолической функции ЛЖ, которое ассоциируется с более выраженным ремоделированием ЛП, нарушением его сократимости и стазом крови в ЛП [22].

Полученные нами данные указывают на то, что несмотря на присутствие сердечной недостаточности в качестве фактора риска в шкале CHA₂DS₂-VASc, отсутствие четких критериев выраженности систолической и особенно диастолической дисфункции ЛЖ, приводит к недооценке значимости этого фактора при определении риска инсульта. Имеются доказательства связи нарушений диастолической функции ЛЖ с наличием тромбоза УЛП [23]. Поскольку в нашем исследовании только у 15 пациентов с тромбозом ЛП/УЛП и пароксизмальной ФП была возможна оценка диастолической функции ЛЖ на синусовом ритме, мы не включили показатели диастолической функции ЛЖ в анализ по поиску предикторов.

В свете вышеизложенного изучение роли циркулирующих биомаркеров в качестве предикторов тромбоза ЛП/УЛП, особенно у пациентов низкого риска инсульта, представляется особенно многообещающим.

Концепция молекулярных биомаркеров в стратификации риска пациентов с ФП получила широкое развитие в последнее десятилетие [24].

Ростовой фактор дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15; GDF-15; MIC-1) – член цитокинового суперсемейства трансформирующего фактора роста β [25, 26]. Он экспрессируется рядом клеток, таких как адипоциты и миоциты, в ответ на воспаление и стресс: например, клеточная ишемия, механический и оксидативный стресс [24, 27, 28].

Выбор GDF-15 в качестве потенциального предиктора тромбоза ЛП/УЛП обоснован результатами субанализа с биомаркерами исследования ARISTOTLE [11], а также крупного мета-анализа 31 проспективного исследования [29], подтвердивших, что уровень GDF-15 является предиктором тромбоэмболических событий, кардиоваскулярной и общей смертности, а также больших кровотечений [11].

Ассоциация уровня GDF-15 с тромбозом ЛП/УЛП изучена недостаточно: в доступной литературе нами обнаружена только одна публикация Ну Х.Ф. с соавт., посвященная этой проблеме [12]. Авторами в исследование было включено 894 пациента с неклапанной ФП, не принимающих антикоагулянты. В сравнении с нашим исследованием пациенты были старше (средний возраст $60,62 \pm 6,70$ лет); при этом пациенты с тромбозом ЛП/УЛП были старше пациентов без тромбоза ($63,75 \pm 5,32$ и $60,36 \pm 6,74$ лет соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что введение дополнительных критериев, касающихся возраста пациентов при включении в исследование, позволило устранить исходные различия по возрасту. Это важно, так как имеются многочисленные доказательства того, что GDF-15 является маркером старения организма и ассоциируется с ухудшением биологических функций [30]. При проведении мультивариантного логического регрессионного анализа Ну Х.Ф. с соавт. выявили в качестве независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП [12] ряд клинических показателей (возраст, длительность анмеза ФП, балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, диаметр ЛП) и уровень GDF-15, выраженный в квартилях. Рассчитанное ими с помощью ROC-анализа пороговое значение GDF-15 составило $809,9$ нг/л ($AUC=0,709$, 95% ДИ: $0,644-0,770$, $p < 0,001$), чувствительность – 75,3% и специфичность – 61,5%.

Таким образом, полученные нами результаты, подтвердившие уровень GDF-15 в качестве независимого предиктора тромбоза ЛП/УЛП, согласуются с ре-

зультатами исследования Ну Х.Ф. с соавт.: повышенный уровень GDF-15 ассоциируется с риском тромбоза ЛП/УЛП и может быть потенциальным полезным дополнением в алгоритме выявления тромба ЛП/УЛП у пациентов с неклапанной ФП, особенно у пациентов низкого риска инсульта [12].

Точного объяснения взаимосвязи GDF-15 с протромботическим статусом не существует, так как рецептор GDF-15 и задействованные сигнальные пути точно не установлены. Вполне вероятно, что повышение уровня GDF-15 носит вторичный характер. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что уровень GDF-15 ассоциируется с факторами кардиоваскулярного риска, наличием и тяжестью ряда ССЗ, то есть с теми же клиническими факторами, которые ассоциируются с тромбозом ЛП/УЛП [31]. Это позволяет интерпретировать уровень GDF-15, как интегральный сигнал о тяжести заболевания при нескольких различных патологических состояниях.

С другой стороны, появляется все больше доказательств в пользу потенциальной роли воспаления в формировании протромботического статуса при ФП. По данным Maehama с соавт., повышенный уровень С-реактивного белка в плазме коррелировал с наличием тромба ЛП/УЛП, в том числе у пациентов, отнесенных по клиническим критериям в группу низкого или умеренного риска инсульта [32]. Cianfrocca с соавт. обнаружили, что повышенная концентрация С-реактивного белка ассоциировалась с наличием тромба в УЛП, при этом не отмечено связи со скоростью кровотока в УЛП, оцененной с помощью ЭхоКГ [33]. Авторы высказали предположение, что воспаление является независимым фактором риска тромбогенеза у пациентов с ФП.

Поскольку GDF-15 является стресс-чувствительным цитокином, главным образом экспрессируемым макрофагами, активируемыми воспалительными стимулами [34], то предполагаемые механизмы, связывающие воспаление с тромбозом, включают активацию и/или дисфункцию эндотелия, выработку тканевого фактора моноцитами, гиперреактивность тромбоцитов, повышенную свертываемость и повышенную экспрессию фибриногена [35, 36].

В нашем исследовании GDF-15 превзошел в качестве предиктора NT-proBNP, проявив себя как независимый предиктор тромбоза ЛП/УЛП. Имеются лишь единичные работы, посвященные изучению связи этих биомаркеров с показателями гемостаза в сравнительном аспекте. Matusik P. T. с соавт. изучили связь уровней GDF-15, NT-proBNP и высокочувствительного сердечного тропонина с показателями гемостаза у пациентов с ФП и высоким риском инсульта [37]. Паци-

ЛАГ прогрессирует незаметно¹

ВРЕМЯ БЕСЦЕННО... ДОБАВЬТЕ АПБРАВИ

На **42%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при добавлении в качестве второго препарата к монотерапии иФДЗ-5^{2,3}

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при раннем добавлении* в тройной комбинированной терапии⁴

5-летняя выживаемость пациентов составляет **72,7%**⁵

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ⁶

Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селекспаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания включало: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения протромбонов, или другие случаи прогрессирования заболевания (снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии). Апбрави эффективен в комбинации с АРЗ или иФДЗ-5, или в составе тройной терапии с АРЗ и иФДЗ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. **Способ применения и дозы:** Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером), запивая водой. **Титрование дозы.** Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг два раза в день до 1600 мкг два раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. **Побочное действие:** наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, миалгия, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. Также отмечались: анемия, снижение гемоглобина, гипертиреоз, снижение концентрации ТТГ в крови, снижение аппетита, снижение веса, синусовая тахикардия, артериальная гипотензия, назофарингит, заложенность носа, боль в животе, кожная сыпь, крапивница, эритема, боль. **Особые указания:** Селекспаг обладает вазодилатирующими свойствами, которые могут приводить к снижению давления крови в сосудах. До назначения Апбрави следует оценить, могут ли определённые патологические состояния у пациента ухудшаться вследствие вазодилатирующих эффектов селекспага. В случае появления симптомов гипертиреоза рекомендованы исследования функции щитовидной железы. В случае появления признаков отёка лёгких при приёме Апбрави, пациент должен быть обследован на предмет веноокклюзионной болезни лёгких. У пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день. Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селекспага.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литература: 1. Lau EMT et al. Nat Rev Cardiol 2015; 12(3): 143-155. 2. Lang IM et al. Paper presented at: European Society of Cardiology International Congress 2015; August 29-September 2, 2015; London, United Kingdom. Abstract P-2365. 3. Sitbon O et al. GRIPHON Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2522-2533. 4. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18 (1):37-47. 5. Galis N. Presentation "Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension", Department of Experimental, Diagnostic, and Specialty Medicine Alma Mater Studiorum, University of Bologna on behalf of the GRIPHON steering committee, 2018. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави от 19.03.2021. Регистрационный номер ЛП-005577. * при добавлении пациентам с ФК II.

енты были старше наших пациентов (71 [65; 76] год) и имели выше средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,6±1,7). Авторы обнаружили, что уровень GDF-15 превосходил NT-proBNP в качестве независимого предиктора пролонгирования времени лизиса сгустка, в то время как NT-proBNP явился независимым предиктором повышения эндогенного тромбинового потенциала.

Было сделано заключение о том, что независимая ассоциация NT-proBNP как с повышенным эндогенным тромбиновым потенциалом, так и с удлинением времени лизиса сгустка, подтверждает их более ранние выводы, что NT-proBNP более эффективен, чем GDF-15, в качестве предиктора тромбоэмболического риска при ФП [38]. Вероятно, отличие наших данных, указывающих на превосходство GDF-15 над NT-proBNP в качестве независимого предиктора тромбоза ЛП/УЛП, обусловлено более молодым возрастом и меньшим риском инсульта у наших пациентов.

Таким образом, наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, подтвердившими, что повышенный уровень GDF-15 является предиктором тромбоза ЛП/УЛП, тромбоэмболических событий, кардиоваскулярной и общей смертности у пациентов с неклапанной ФП [11, 12, 29]. Для внедрения определения уровня GDF-15 в клиническую практику для стратификации риска у пациентов с ФП, особенно с низким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, необходимо проведение дальнейших более детальных клинических исследований.

Ограничения исследования

Исследование является одноцентровым, включает небольшое количество пациентов. Отсутствуют сведения о приверженности, дозах и длительности предшествующего приема ОАК у пациентов, включенных в исследование. При определении уровня GDF-15 использован аналитический набор для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений, в том числе для отдельных возрастных категорий. Полученная модель прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП нуждается в последующей валидации.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали, что у пациентов с неклапанной ФП повышенный (>935,0 пг/мл) уровень GDF-15, наряду с ФВ ЛЖ, является независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук № 075-00727-21-02, Томск, Россия (рег.№ЕГИСУНИОКТР:АААА-А18-118041890067-9, интернет номер ЕГИСУНИОКТР 1221040103246–4).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
4. Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes C, Ortiz-Leon XA, Ivey-Miranda JB, Lin BA, McNamara RL et al. Differentiating spontaneous echo contrast, sludge, and thrombus in the left atrial appendage: Can ultrasound enhancing agents help? *Echocardiography*. 2019;36(7):1413–7. DOI: 10.1111/echo.14405
5. 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
6. Wasmer K, Köbe J, Dechering D, Milberg P, Pott C, Vogler J et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(2):139–44. DOI: 10.1007/s00392-012-0507-4
7. Jia F, Tian Y, Lei S, Yang Y, Luo S, He Q. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation prior to ablation in the real world of China. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2019;19(4):134–9. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.01.005
8. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguina-ga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
9. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal*. 2013;34(20):1475–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz024
10. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH et al. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. *Circulation*. 2012;125(13):1605–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729
11. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

- (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
12. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2018;41(1):34–8. DOI: 10.1002/clc.22844
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
15. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(9):921–64. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.009
16. Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Atherothrombosis*. 2019;2:68–79. [Russian: Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;2:68–79]. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79
17. Goluhova E.Z., Gromova O.I., Arakelian M.G., Bulaeva N. I., Zholbaeva A.Z., Mashina T.V. et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, non-ischemic atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2017;11(3):262–72. [Russian: Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г., Булаева Н.И., Жолбаева А.З., Машина Т.В. и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология*. 2017;11(3):262–72]. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272
18. Khorkova N.Yu., Gizatulina T.P., Belokurova A.V., Gorbatenko E.A., Krinochkin D.V. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2020;27(2):26–32. [Russian: Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В., Горбатенко Е.А., Криночкин Д.В. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Вестник Аритмологии*. 2020;27(2):26–32]. DOI: 10.35336/VA-2020-2-26-32
19. 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*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
20. Karnaliuk I.V., Rabtsevich V.A., Karnaliuk O.M. Echocardiography predictors of the left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(3):170–6. [Russian: Корнелюк И.В., Рабцевич В.А., Корнелюк О.М. Эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014;11(3):170–6]. DOI: 10.15275/annaritm.2014.3.5
21. Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, Akbulak RÖ, Lemoine MD, Nühlich JM et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2017;28(10):1127–36. DOI: 10.1111/jce.13279
22. Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Atherothrombosis*. 2020;1:134–52. [Russian: Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. *Атеротромбоз*. 2020;1:134–52]. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152
23. Doukky R, Garcia-Sayan E, Gage H, Nagarajan V, Demopoulos A, Cena M et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12(1):10. DOI: 10.1186/1476-7120-12-10
24. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182
25. Drapkina O.M., Palatrina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317–21. [Russian: Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):317–21]
26. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF- β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013;24(4):373–84. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.003
27. Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):86–91. [Russian: Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):86–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
28. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J et al. The Transforming Growth Factor- β Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
29. Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Clinical Cardiology*. 2019;42(5):513–23. DOI: 10.1002/clc.23159
30. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders: GDF15 in aging and age-related disorders. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16(1):17–29. DOI: 10.1111/ggi.12724
31. Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):25–33. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25–33]. DOI: 10.35336/VA-2020-3-25-33

32. Maehama T, Okura H, Imai K, Saito K, Yamada R, Koyama T et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2010;56(1):118–24. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.03.006
33. Cianfrocca C, Loricchio ML, Pelliccia F, Pasceri V, Auriti A, Bianconi L et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombo-genesis in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2010;142(1):22–8. DOI: 10.1016/j.ij-card.2008.12.052
34. Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: From bench to bedside, and back. *Basic Research in Cardiology*. 2007;102(5):412–5. DOI: 10.1007/s00395-007-0662-3
35. Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute Onset Human Atrial Fibrillation Is Associated With Local Cardiac Platelet Activation and Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1790–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.083
36. Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(7):551–3. DOI: 10.1016/j.recsep.2011.03.015
37. Matusik PT, Małecka B, Lelakowski J, Undas A. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(4):426–34. DOI: 10.1007/s00392-019-01522-x
38. Matusik PT. Biomarkers and Cardiovascular Risk Stratification. *European Heart Journal*. 2019;40(19):1483–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz265

Doğan Tolga, Levent Fatih

Bursa Yüksek İhtisas Education and Research Hospital Cardiology Department, Bursa, Turkey

THE SHORT-TERM EFFECT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MANAGEMENT OF WARFARIN THERAPY

<i>Aim</i>	The aim of this study was to investigate the short-term effect of the COVID-19 pandemic on the management of warfarin therapy used for atrial fibrillation (AF) and prosthetic valve disease.
<i>Material and methods</i>	The study included 139 Atrial fibrillation (AF) patients and 173 prosthetic valve patients (PVP) who were using warfarin. The time in therapeutic range (TTR), International Normalized Ratio (INR) averages, the numbers of INR tests, and the non-adherence to INR monitoring (NIM) were compared for the pre-covid period (PCP) and the COVID-19 period (CP). Also, adherence to warfarin therapy was evaluated with a questionnaire.
<i>Results</i>	For all patients, the INR values were higher in the CP (2.47 vs 2.60, $p < 0.001$), and the NIM percentage was higher (19.2% vs 71.5%, $p < 0.001$) in the CP. The number of INR tests was lower during the CP ($p < 0.001$). The percentage of patients with $TTR \geq 70\%$ was lower during the CP (41.7% vs 33% $p = 0.017$). Subgroup analysis showed that for PVP, TTR values and the percentage of patients with $TTR \geq 70\%$ were similar in both the PCP and CP periods. The questionnaire showed that for 94.1% of respondents, the major cause of NIM in the CP was the COVID-19 pandemic. However, during the CP, adherence to warfarin medication was high (95.5%).
<i>Conclusion</i>	Lower TTR during the COVID-19 pandemic can increase bleeding and thromboembolic cases. Therefore, patients taking warfarin should be followed more closely, and more practical ways should be considered for INR testing.
<i>Keywords</i>	INR; warfarin; TTR; COVID-19
<i>For citation</i>	Doğan Tolga, Levent Fatih. The short-term effect of the COVID-19 pandemic on the management of warfarin therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):55–59. [Russian: Доган Толга, Левент Фатих. Краткосрочное влияние пандемии COVID-19 на ведение терапии варфарином. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):55–59]
<i>Corresponding author</i>	Tolga Doğan. E-mail: drtolgad@gmail.com

Introduction

Warfarin, a vitamin K antagonist, is one of the most widely used drugs worldwide with indications such as atrial fibrillation (AF), metallic heart valve and deep vein thrombosis. Warfarin in the therapeutic range significantly reduces the risk of recurrent ischemic stroke, deep vein thrombosis and pulmonary embolism [1–3]. The parameter of time in therapeutic range (TTR) is defined as the percentage of time in which the patient's International Normalized Ratio (INR) values are within the therapeutic range. A TTR value of $\geq 70\%$ is accepted as an indicator of optimal benefit from warfarin treatment [4–6]. However, factors such as genetic, demographic and medical conditions of the patients and non-adherence to warfarin make it difficult to reach and maintain targets of $\geq 70\%$ in TTR [7–11].

The COVID-19 virus pandemic has caused substantial increases in mortality and morbidity worldwide. As a result of the patient's anxiety about catching COVID-19, and various health policies developed to prevent the risk of transmission and spread of COVID-19, the number of outpatient clinic visits has decreased by approximately 60% [12]. It is unclear whether this reduction in outpatient visits has a negative impact on the treatment of patients.

The aim of this study was to investigate the short-term effects of the COVID-19 pandemic on patients using warfarin for AF or prosthetic valve disease.

Material and methods

This retrospective cohort study was conducted in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital in Turkey. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the hospital in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines and written informed consent was obtained from all participants.

Study population

A total of 725 patients aged ≥ 18 years who visited the cardiology outpatient clinic for INR monitoring between 10 September 2020 and 10 December 2020 were assessed for eligibility for the study. Inclusion criteria were defined as the use of warfarin for at least one year for AF or prosthetic mitral/aortic valve. Exclusion criteria were:

- (1) less than 2 INR tests in the last year;
- (2) discontinuation of warfarin due to any indication (such as elective/emergency surgery, bleeding, stroke, switching to other anticoagulant treatments);

- (3) hospitalization within 1 year for any reason;
- (4) using warfarin for an indication other than AF and prosthetic valve (such as deep vein thrombosis, pulmonary embolism);
- (5) visiting a different hospital at least once for the INR test;
- (6) a history of home quarantine with the diagnosis of COVID-19;
- (7) a diagnosis of both AF and a history of prosthetic valve
- (8) switching/adding/stopping any chronic drug (s) during the previous year.

After implementation of the inclusion and exclusion criteria, 338 of 725 patients were eligible for the study. During the CP, 5 minor bleeding events were detected, which did not require drug discontinuation or dose reduction. Informed consent for participation in the study was obtained from all the patients.

Patient characteristics

Demographic data, baseline characteristics, chronic diseases and medications which could most interact with warfarin were recorded during the outpatient clinic visits. The definition of major and non-major bleeding was made according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria [13]. The first COVID-19 case in Turkey was diagnosed on March 10, 2020, and two study periods were defined based on that date:

- Pre-Covid Period (PCP): a 6-month period from 10 September 2019 to 10 March 2020;
- Covid Period (CP): a 6-month period from 10 March 2020 to 10 September 2020.

Number of INR tests, Average INR value and TTR

The total number of INR tests, the average INR value and TTR in both periods (PCP-CP) were calculated and recorded for each patient and were then compared statistically. Time in therapeutic range (TTR) was calculated using the Rosendaal method [14]. The therapeutic INR range was accepted as 2–3 for AF and aortic prosthetic valve, and as 2.5–3.5 for mitral prosthetic valve. The average INR value was calculated by dividing the total INR values by the number of INR tests (total of INR values in the period/total number of INR tests in the period).

Non-adherence to Warfarin/INR monitoring (NIM)

Patients with one or more intervals of >45 days between two consecutive INR tests were considered non-adherent to INR monitoring (NIM). A questionnaire which had been designed in a previous study, was modified to measure adherence to warfarin and to investigate the cause of NIM [15].

- (1) Question: "How often have you used warfarin at the dose recommended by your doctor in the last month?"

- Answers: "Always (100%)", "Almost always (90%)", "Most of the time (75%)", "About half of the time (50%)" and "Less than half of the time (<50%)".
- (2) Question: "How often did you forget to take warfarin daily last month?"
- Answers: "Never", "Rarely", "Once a week", "2–3 times a week" and "Almost every day".
- (3) Question: "How often did you decide not to use warfarin voluntarily in the last month?"
- Answers: "Never", "Rarely", "Once a week", "2–3 times a week" and "Almost every day".
- (4) Question: "Why did you delay INR testing? (for the patients defined as NIM)"
- Answers: (a) "I felt good and did not think it was necessary".
(b) "I did not have the opportunity to go to the hospital".
(c) "I forgot that it was time for the INR test".
(d) "I did not want to come because of the COVID-19 pandemic".

Patients who answered (a) "most of the time (75%)" or less in response to question 1, (b) "once a week" or more in response to question 2, or (c) "once a week" or more in response to question 3, were considered non-adherent to warfarin.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics v. 21 software. Since the repeated measurements (average INR values, number of INR tests, NIM, TTR value) differed from normal distribution when examined with the Kolmogorov–Smirnov test, they were compared with the Wilcoxon signed-rank test. The dichotomous dependent variable (TTR<70 – TTR>70) was compared with the McNemar test. The patient characteristics were compared across the dichotomous dependent variable (TTR<70 – TTR>70) using the Chi-square, Fisher's Exact, Mann–Whitney U or the Kruskal–Wallis tests, as appropriate. Variables with a p value of <0.05 in those tests were re-evaluated in univariate and logistic regression analyses to determine the independent predictors for TTR <70%.

Results

Of the 338 patients included in the study, 26 (65.4% female, 61.5% AF patients) had no INR test or only one INR test during the CP. All 26 patients stated that they did not attend hospital visits due to the COVID-19 pandemic [Questionnaire 4 (d)]. Data for those 26 patients were not included in statistical analyses because it was not possible to calculate TTR for those patients during the CP. Of the 312 patients, evaluated statistically, 139 (44.6%) were using

Table 1. Statistical comparison of Pre-Covid Period (PCP) and Covid Period (CP)

Parameters	Pre-Covid Period	Covid Period	p
<i>TOTAL (AF+PV)</i>			
Average INR levels. Median (25 th –75 th)	2,47 (2,22–2,72)	2,60 (2,32–3,00)	<0,001
Number of INR tests. Median (25 th –75 th)	6,00 (5,00–8,00)	5,00 (3,00–6,00)	<0,001
TTR Median % (25 th –75 th)	66,20 (49,72–84,00)	54,30 (29,00–80,00)	<0,001
Non adherent to INR monitoring n (%)	60 (19,2%)	223 (71,5%)	<0,001
TTR>70 n (%)	130 (41,7%)	103 (33%)	0,017
<i>PROSTHETIC VALVE (PV)</i>			
Average INR levels. Median (25 th –75 th)	2,55 (2,32–2,76)	2,64 (2,36–3,00)	<0,001
Number of INR tests. Median (25 th –75 th)	7,00 (6,00–8,00)	6,00 (4,00–7,00)	<0,001
TTR Median % (25 th –75 th)	58,80 (39,25–74,60)	52,50 (31,35–78,00)	0,122
Non adherent to INR monitoring n (%)	24 (13,9%)	111 (64,2%)	<0,001
TTR>70 n (%)	51 (29,5%)	54 (31,2%)	0,804
Average INR levels. Median (25 th –75 th)	2,55 (2,32–2,76)	2,64 (2,36–3,00)	<0,001
<i>ATRIAL FIBRILLATION (AF)</i>			
Average INR levels. Median (25 th –75 th)	2,41 (2,18–2,71)	2,49 (2,25–2,96)	0,009
Number of INR tests. Median (25 th –75 th)	6,00 (5,00–7,00)	4,00 (2,00–5,00)	0,009
TTR Median % (25 th –75 th)	73,00 (61,00–87,00)	55,90 (20,00–86,00)	<0,001
Non adherent to INR monitoring n (%)	36 (25,9%)	112 (80,6%)	<0,001
TTR>70 n (%)	79 (57,2%)	49 (35,3%)	<0,001

warfarin because of AF, and the remaining 173 patients (55.4%) were prosthetic valve patients (PVP). The rates for heart failure (25,2% vs 10,4%, $p=0,01$), stage 3 chronic renal disease (%16,5 vs %2,9, $p<0,01$), diabetes (%18,7 vs %10,4, $p=0,036$), hypertension (%48,2 vs %32,9, $p=0,07$) and coronary stent (%17,3 vs %3,5 $p<0,01$) were higher in the AF group. The other patient characteristics were similar in both groups.

Comparison of Pre-Covid Period (PCP) and Covid Period (CP)

As a result of the statistical comparison of both periods (CP and PCP) of all patients, the average INR values were higher (2.47 vs 2.60 $p<0.001$) and the number of INR tests was lower ($p<0.001$) in CP. The rate of NIM was significantly higher (19.2% vs 71.5% $p<0.001$) and there was a significant decrease in TTR values (66.2 vs 54.3 $p<0.001$) in CP. The rate of patients with a TTR value of ≥ 70 was lower during CP (41.7% vs 33% $p=0,017$). Subgroup analysis based on indications for warfarin showed that unlike AF patients, the decrease in TTR value in the PVP group was not significant statistically (Table 1).

Factors Affecting Quality of Warfarin Treatment

The results of the comparative analyses were as follows: (I) The number of INR tests was significantly higher in patients with TTR<70% during CP ($p<0.01$) (Table 2), (II) There was no statistically significant relationship between the medications and TTR during CP (Table 3), (III) Female gender and CKD remained independent predictors for TTR <70% when used in the univariate and multivariate

logistic regression analyses. Female gender was determined to increase the probability of TTR<70% by 3.26-fold, and CKD increased the risk 7.28-fold in CP (Table 4).

Questionnaire

The results of the questionnaire showed that only 14 of 312 patients (4.5%) were non-adherent to warfarin medication in the last month (the first 3 questions). In question 4, 210 (94.1%) of 223 patients who were considered NIM in CP gave the response of (d) ("I did not want to go to the hospital for INR testing because of the COVID-19 pandemic"), 9 (4%) gave response (b) ("I did not have the opportunity to go to the hospital") and the remaining 4 (1.7%) gave response (a) ("I felt good and I did not think it was necessary").

Discussion

The results of this study demonstrated that the rate of NIM and the average INR value increased significantly during CP, whereas the TTR value, the rate of patients with TTR $\geq 70\%$ and the number of INR tests decreased significantly. As an exception in the PVP group, the decrease in both the TTR value and the rate of patients with TTR $\geq 70\%$ in CP was not significant statistically. Multivariate logistic regression found that female gender (odds ratio, 3.26 [95% CI, 1.96–5.40]) and CKD (odds ratio, 7.28 [95% CI, 1.64–32.31]) were independent predictors of low TTR in CP. According to the results of the questionnaire, only 14 of the 312 patients (4.5%) were found to be non-adherent to warfarin treatment in the last month. Of the 223 NIM patients, 210 (94.1%) stated that

Table 2. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients and their association with TTR values in two periods

Variables	Pre-Covid Period (PCP)			Covid Period (CP)		
	TTR<70	TTR>70	p	TTR<70	TTR>70	p
Over 65 years old, n (%)	74 (40,7%)	61 (46,9%)	0,271	88 (42,1%)	47 (45,6%)	0,554
Female, n (%)	106 (58,2%)	70 (53,8%)	0,440	138 (66,0%)	38 (36,9%)	<0,001
No formal education, n (%)	21 (11,5%)	12 (9,2%)	0,361	24 (11,5%)	9 (8,7%)	0,308
Primary education, n (%)	86 (47,3%)	72 (55,4%)	0,361	110 (52,6%)	48 (46,6%)	0,308
Secondary education and more n (%)	75 (41,2%)	46 (35,4%)	0,361	75 (35,9%)	46 (44,7%)	0,308
Atrial fibrillation, n (%)	60 (33%)	79 (60,8%)	<,001	90 (43,1%)	49 (47,6%)	0,451
Prosthetic valve, n (%)	122 (67%)	51 (39,2%)	<0,001	119 (56,9%)	54 (52,4%)	0,451
Previous ischemic stroke, n (%)	33 (18,1%)	16 (12,3%)	0,163	41 (19,6%)	8 (7,8%)	0,007
PAD, n (%)	6 (3,3%)	4 (3,1%)	0,913	6 (2,9%)	4 (3,9%)	0,633
Heart failure, n (%)	30 (16,5%)	23 (17,7%)	0,779	41 (19,6%)	12 (11,7%)	0,078
Stage 3 CKD, n (%)	24 (13,2%)	4 (3,1%)	0,002	26 (12,4%)	2 (1,9%)	0,002
Diabetes Mellitus, n (%)	18 (9,9%)	26 (20%)	0,011	27 (12,9%)	17 (16,5%)	0,392
Liver disease n (%)	4 (2,2%)	2 (1,5%)	0,676	6 (2,9%)	0 (0,0%)	0,083
Previous non-major bleeding n (%)	11 (6,0%)	2 (1,5%)	0,050	11 (5,3%)	2 (1,9%)	0,167
Previous major bleeding, n (%)	5 (2,7%)	0 (0,0%)	0,057	5 (2,4%)	0 (0,0%)	0,114
Hypertension, n (%)	67 (36,8%)	47 (36,2%)	0,905	71 (34,0%)	43 (41,7%)	0,180
Chronic bronchitis, n (%)	3 (1,6%)	7 (5,4%)	0,065	5 (2,4%)	5 (4,9%)	0,246
Coronary stent n (%)	13 (7,1%)	17 (13,1%)	0,080	23 (11,0%)	7 (6,8%)	0,236
Coronary bypass surgery, n (%)	14 (7,7%)	10 (7,7%)	1,000	16 (7,7%)	8 (7,8%)	0,972
Non adherent to INR monitoring n (%)	121 (66,5%)	102 (78,5%)	0,021	146 (69,9%)	77 (74,8%)	0,367
Number of INR tests. Median (25 th –75 th)	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,0-8,0)	0,045	5,0 (3,0-7,0)	4,0 (3,0-6,0)	<0,01
Non adherent to warfarin. Medication	–	–	–	8 (3,8%)	6 (5,8%)	0,423
HAS-BLED score median (min-max)	1 (0-7)	1 (0-6)	0,016	1 (0-7)	1 (0-4)	0,983

Values are expressed as number (%), mean $\pm$ standard deviation, or median [interquartile range].

PAD peripheral artery disease, CKD chronic kidney disease.

they did not want to go to the hospital for INR testing because of the COVID-19 pandemic.

Both the significant decrease in the TTR values and significant increase in INR values in CP may cause an increase in cerebral vascular events and/or bleeding complications in later periods. Therefore, options such as raising awareness about the importance of regular INR testing, applying the "drive-up anticoagulation testing service" method [16], home testing or switching to a new-generation oral anticoagulant agent may be more rational for these patients.

In a study by Apostolakis et al, female gender was shown to be an independent predictor of TTR [11]. In another study

it was shown that those with normal renal function have higher TTR than patients with CKD [17]. Similarly in the current study, female gender and CKD were determined to be independent predictors for lower TTR. Interestingly, in patients with a TTR <70%, the numbers of INR tests were significantly higher. This may be related to warfarin dose adjustment in patients whose INR values are not within the therapeutic range because dose adjustment requires more frequent INR testing, such as once a week. In addition, no significant relationship was seen between NIM and TTR in CP ($p=0.367$). Further studies are needed to investigate which factors have a negatively effect on TTR in CP. Despite the higher rate of NIM and

Table 3. Medications of the patients and their association with TTR values in two periods

Drugs	Pre-Covid Period (PCP)			Covid Period (CP)		
	TTR<70	TTR>70	p	TTR<70	TTR>70	p
ASA 100 mg, n (%)	Covid Period (CP)	6 (4,5%)	0,130	13 (6,1%)	6 (5,8%)	0,850
ASA 300 mg, n (%)	0	0	–	0	0	–
NSAIDs, n (%)	6 (3,3%)	1 (0,8%)	0,137	7 (3,3%)	0 (0,0%)	0,060
Loop diuretics, n (%)	35 (19,2%)	24 (18,5%)	0,864	43 (20,6%)	16 (15,5%)	0,285
Verapamil, n (%)	6 (3,3%)	7 (5,4%)	0,363	9 (4,3%)	4 (3,9%)	0,861
Amiodarone, n (%)	6 (3,3%)	2 (1,5%)	0,333	4 (1,9%)	4 (3,9%)	0,301
Digoxin, n (%)	16 (8,8%)	19 (14,6%)	0,108	23 (11,0%)	12 (11,7%)	0,865
P ₂ Y ₁₂ inhibitors, n (%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)	0,039	3 (1,4%)	0 (0,0%)	0,222

NSAIDs Non-steroidal anti-inflammatory drugs, ADP Adenosine-diphosphate receptor inhibitors, ASA acetylsalicylic acid.

Table 4. Associations of related variables with the presence of lower TTR levels

Variables	TTR<%70			
	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Female	3,32 (2,03–5,44)	0,0001	3,26 (1,96–5,40)	0,0001
Over 65 years old	1,15 (0,72–1,85)	0,55	–	–
Stage ≥3 CKD	7,17 (1,67–30,85)	0,008	7,28 (1,64–32,31)	0,009
Hypertension	1,39 (0,86–2,26)	0,18	–	–
Previous Ischemic Stroke	2,90 (1,30–6,43)	0,009	2,04 (0,88–4,71)	0,09

CKD chronic kidney disease.

decrease in INR visits, the questionnaire results showed that adherence to warfarin treatment was significantly high during the COVID-19 pandemic (95.5%).

Conclusion

Lower TTR during the COVID-19 pandemic can increase bleeding and thromboembolic cases. Therefore patients taking warfarin can be followed up more closely and more practical ways of INR testing can be established.

Limitations

The Rosendall method can calculate TTR only between the first INR test and the last INR test of the patients. This resulted in differences between the periods in which TTR was calculated. In the questionnaire, adherence to warfarin treatment was questioned only for the previous month. Therefore, the questionnaire could be considered insufficient to evaluate non-adherence during the entire period of the COVID-19 pandemic. In addition, since the questionnaire was not applied in the pre-COVID-19 period, comparisons could not be made.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 20/02/2021

REFERENCES

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(12):857–67. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
- Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and Heparin Compared with Acenocoumarol Alone in the Initial Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(21):1485–9. DOI: 10.1056/NEJM199211193272103
- Farsad B-F, Abbasiazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2016;10(9):FC04–6. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21955.8457
- Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality Assessment of Anticoagulation Dose Management: Comparative Evaluation of Measures of Time-in-Therapeutic Range. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2003;15(3):213–6. DOI: 10.1023/B:THRO.0000011377.78585.63
- Galleo P, Vilchez JA, Lane DA. Apixaban Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Implications of Time in Therapeutic Range. *Circulation*. 2013;127(22):2163–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003132
- Costa GL de B, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira M da CV. Identifying Potential Predictors of High-Quality Oral Anticoagulation Assessed by Time in Therapeutic International Normalized Ratio Range: A Prospective, Long-Term, Single-Center, Observational Study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(7):1511–20. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.06.002
- Mearns ES, White C, Kohn CG, Hawthorne J, Song J-S, Meng J et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thrombosis Journal*. 2014;12(1):14. DOI: 10.1186/1477-9560-12-14
- Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J, Damaraju CV, Wildgoose P, Fields LE et al. Impact of Co-morbidities and Patient Characteristics on International Normalized Ratio Control Over Time in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(4):S09–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.013
- Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(10):2182–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03996.x
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin. *Chest*. 2013;144(5):1555–63. DOI: 10.1378/chest.13-0054
- Mehrotra A, Chernew M, Linetsky D, Hatch H, Cutler D. What Impact Has COVID-19 Had on Outpatient Visits? *Commonwealth Fund*. 2020; [Av. at: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/impact-covid-19-outpatient-visits>]. DOI: 10.26099/DS9E-JM36
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;69(3):236–9. PMID: 8470047
- Reading SR, Black MH, Singer DE, Go AS, Fang MC, Udaltsova N et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):38. DOI: 10.1186/s12872-019-1019-1
- Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Chronic Kidney Disease, Time in Therapeutic Range and Adverse Clinical Outcomes in Anticoagulated Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: Observations from the SPORTIF Trials. *EBioMedicine*. 2016;8:309–16. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.013
- Alhmod E, Abdelsamad O, Soaly E, Enany RE, Elewa H. Anticoagulation clinic drive-up service during COVID-19 pandemic in Qatar. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(2):297–300. DOI: 10.1007/s11239-020-02206-4

Mehmet Ozgeyik¹, Mufide Okay Ozgeyik²

¹ Department of Cardiology, Ministry of Health, Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey

² Department of Hematology, Ministry of Health, Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey

LONG-TERM PROGNOSIS AFTER TREATMENT OF TOTAL OCCLUDED CORONARY ARTERY IS WELL PREDICTED BY NEUTROPHIL TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN RATIO: A COMPARISON STUDY

<i>Aim</i>	Mortality prediction is very important for more effective treatment of patients with acute coronary syndrome. Hematological and lipid parameters have been used for this purpose, as this approach is non-invasive and cost effective. In this study, our aim was to evaluate which parameter predicts mortality most accurately.
<i>Material and Methods</i>	Data of 554 patients with at least one total coronary artery occlusion were collected retrospectively. Receiver operating characteristic curves were used to determine the optimal cut-off points of Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym and Lym/HDL according to long-term cardiovascular survival. Median follow-up time was 520 days, and 30 patients died.
<i>Results</i>	The mean age was 60.96±0.50 yrs. The area under the curve (AUC) for Neu/HDL was 0.830 (p<0.001, 95% confidence interval [CI]: 0.753 to 0.908). The cut-off point was 0.269, with a sensitivity of 74.2% and a specificity of 74.2%. The AUC for Neu/Lym was 0.688 (p<0.001, 95% CI: 0.586 to 0.790). The cut-off point was 5.322, with a sensitivity of 67.7% and a specificity of 67.1%. The Neu/HDL (hazard ratio, HR [confidence interval, CI]: 0.202 [0.075–0.545], p=0.002) and Neu/Lym (0.306 [0.120–0.777], p=0.013) were associated with increased risk of death according to multivariate Cox regression analysis.
<i>Conclusions</i>	Neu/HDL offers a better long-term mortality prediction than Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym, or Lym/HDL after treatment of total coronary artery occlusion.
<i>Keywords</i>	Acute Coronary Syndrome; Cost-Benefit Analysis; Coronary Occlusion; Mortality prediction
<i>For citation</i>	Mehmet Ozgeyik, Mufide Okay Ozgeyik. Long-term Prognosis after Treatment of Total Occluded Coronary Artery is well Predicted by Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio: a Comparison Study. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(7):60–67. [Russian: Мехмет Озгейик, Муфиде Окей Озгейик. Соотношение нейтрофилов к липопротеинам высокой плотности – хороший предиктор отдаленного прогноза после вмешательства по поводу окклюзии коронарных артерий: сравнительное исследование. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):60–67]
<i>Corresponding author</i>	Mehmet Ozgeyik. E-mail: mehmetozgeyik@hotmail.com

Introduction

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality, affecting about 200 million adults worldwide [1]. Although great improvements have been made in diagnosis and treatment, acute coronary syndrome (ACS) is still often fatal. Many studies have identified optimal prognostic parameters [2, 3]. However, there is still debate on this issue, and an effective outcome predictor is urgently needed.

Cardiovascular diseases are caused by the processes of atherosclerosis in which inflammation and lipid accumulation play an important role [4–7]. Low density lipoprotein (LDL) causes an increase in the atherosclerotic burden, while high density lipoprotein (HDL) plays a protective role [8].

The accumulation of anti-inflammatory agents, including neutrophils, lymphocytes, and monocytes, in atherosclerotic plaques cause plaque rupture, and this situa-

tion starts the ACS [9]. In addition, HDL, LDL, and anti-inflammatory agents each affect the function of the other [10–12]. Therefore, the concentrations of these agents in the circulating blood are very important for determining the cardiovascular disease burden.

Mortality prediction is very important for effective treatment of ACS patients. Hematological and lipid parameters have been used for this purpose, as this method is non-invasive, easily accessible, and cost effective. The ratios of neutrophil to HDL (Neu/HDL), neutrophil to lymphocyte (Neu/Lym), monocyte to HDL (Mono/HDL), triglyceride to HDL (Trig/HDL), HDL to LDL (HDL/LDL), platelet to lymphocyte (Plt/Lym), and lymphocyte to HDL (Lym/HDL) are the most studied parameters in clinical practice for prediction of ACS mortality [13–18]. In this study, we aimed to evaluate which mortality predictor parameter among those mentioned above is the most accurate.

Material and Methods

Patient Data Collection

In this study, the data of 554 patients who were treated at our center between October 2018 and January 2020 were collected retrospectively. All patients were diagnosed with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) or Non-ST segment elevation myocardial infarction (Non-STEMI) with at least one totally occluded coronary artery. All patients gave informed consent to the coronary angiography procedure and data collection. This retrospective study was carried out in accordance with the October 2008 Declaration of Helsinki, and the study was approved by the Institutional Review Board of Osmangazi University (2020-328).

STEMI has been defined as a typical symptom of myocardial injury with ST-segment elevation > 1 mm in ≥ 2 contiguous leads and/or a new onset of left bundle branch block [19]. Non-STEMI has been defined as a rise of myocardial injury markers in combination with typical symptoms of myocardial ischemia but without ST-segment elevation [20].

The exclusion criteria were 1) patients younger than 18 years old, 2) Non-STEMI patients without any totally occluded coronary arteries, 3) patients with coincident trauma and sepsis, 4) patients with lack of clinical data, 5) patients that died from causes unrelated to ACS, 6) patients with malignancies, hematological disease, oncological disease, and usage of drugs impacting cholesterol or lymphocyte count.

Clinical Data Collection

Demographic data were collected from hospital records regarding the gender, age, smoking status, and history of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), congestive heart failure (CHF), and atrial fibrillation (AF). Laboratory data gathered were hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), white blood cell (Wbc), Neu, Lym, Mono, platelet (Plt), plateletcrit (Pct), HDL, LDL, and Trig concentrations. All blood samples were collected in the first 24 hrs of the ACS.

Coronary angiograms were evaluated by two cardiology specialists. Diseased vessels were defined as having 70%, or greater, stenosis. Patients were grouped as 1, 2, or 3 according to number of diseased vessels. All patients were treated according to the most critically diseased vessel. If the patient had two or more critically diseased vessels, a stage approach was performed. All patients were revascularized percutaneously.

The locations of the coronary vessel lesions were grouped according to the BARI protocol [21]. The proximal group was defined by BARI 1, 11, 12, or 18. The mid group was defined by 2, 13, 15, 19, 20, or 28. The distal group was defined by BARI 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 19a, or 23.

Clinical Follow-up and End Points

The end point of the present study was cardiovascular mortality that occurred during the follow-up period. Cardiovascular mortality was defined as death resulting from any reason related to ACS, including cardiac mechanical complications or ventricular arrhythmias. The follow-up of all patients began from the day of the angiography procedure until November 2020 (median 520 days). The status of all patients concerning mortality was determined from our national medical care system.

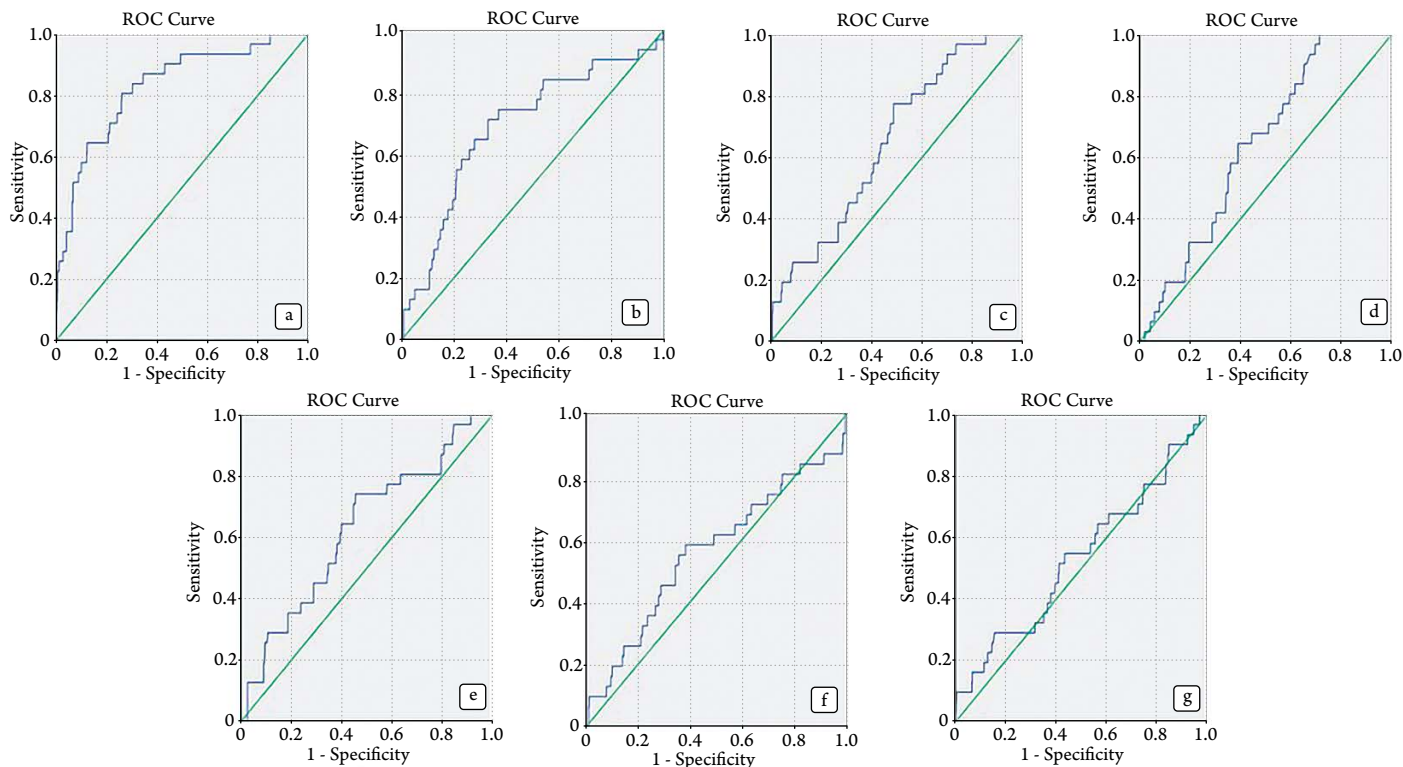
Statistical Analysis

Categorical and continuous data were expressed as ratios (%) and medians (range), and they were then compared with the chi-square and one-way ANOVA tests, respectively. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to test if the numerical variables were normally distributed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the optimal cut-off points of Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym, and Lym/HDL according to cardiovascular survival. Optimal cut-off values were decided according to the Youden index [22]. The regions of culprit lesions were grouped as proximal, mid, and distal. These groups were analyzed according to the ROC curve cut-offs with a one-way ANOVA. The analyses of subgroups were performed with the Tukey and Tamhane tests according to homogeneity and non-homogeneity, respectively. Survival analyses were computed by the Kaplan–Meier method. Overall survival (OS) was calculated from the day of the procedure to the date of mortality resulting from cardiovascular causes. Patients who had not died by the last follow-up were assumed as survivors. The Kaplan–Meier curve for survival analysis was plotted to assess the prognosis between subgroups, divided according to the ROC curve cut-off points with the log-rank test. Univariate analyses were performed to determine the significance of prognostic variables with the Kaplan–Meier method. Parameters related to survival were compared with the multivariate Cox regression analyses. IBM SPSS Statistics for Windows v. 23 was used for statistical analyses. p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

This study included 554 patients that were admitted to our clinic with STEMI or Non-STEMI with at least one totally occluded coronary artery. The mean age was 60.96 ± 0.50 yrs, and 128 (23.1%) patients were female. According to clinical presentation, 246 (44.4%), 203 (36.6%), 15 (2.7%), 9 (1.6%) and 81 (14.6%) of patients were diagnosed with inferior, anterior, lateral, posterior, and Non-STEMI, respectively. Also, 295 (53.2%), 175 (31.6%), and 84 (15.2%) patients had one, two, or three diseased vessels, respectively.

Figure 1. ROC curve analysis for Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym, and Lym/HDL (a, b, c, d, e, f, g, respectively)

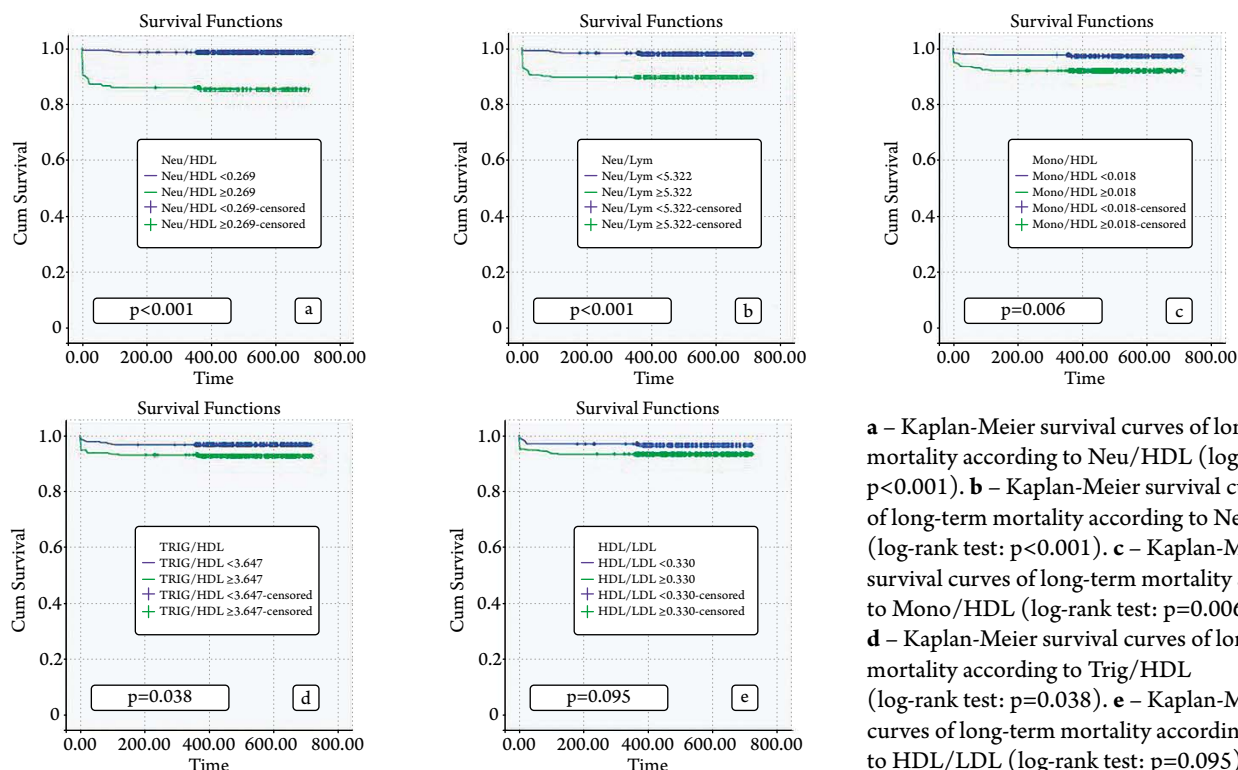


ROC curve analysis

ROC curve analysis was performed to detect the optimal cut-off values of Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym, and Lym/HDL for

the evaluation of long-term clinical outcomes in our study population. The results are presented in Figure 1. The area under the curve (AUC) for Neu/HDL was 0.830 ($p < 0.001$, 95% confidence interval [CI]: 0.753 to 0.908). The cut-off

Figure 2. Kaplan–Meier survival curves for long-term mortality after ACS according to Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, and HDL/LDL (a, b, c, d, e)



a – Kaplan-Meier survival curves of long-term mortality according to Neu/HDL (log-rank test: $p < 0.001$). **b** – Kaplan-Meier survival curves of long-term mortality according to Neu/Lym (log-rank test: $p < 0.001$). **c** – Kaplan-Meier survival curves of long-term mortality according to Mono/HDL (log-rank test: $p = 0.006$). **d** – Kaplan-Meier survival curves of long-term mortality according to Trig/HDL (log-rank test: $p = 0.038$). **e** – Kaplan-Meier survival curves of long-term mortality according to HDL/LDL (log-rank test: $p = 0.095$).

Table 1. Baseline and angiographic characteristics of the groups according to cutoff points

Variable	Neu/HDL <0,269	Neu/HDL ≥0,269	P	Mono/HDL <0,018	Mono/HDL ≥0,018	P	Neu/Lym <5,322	Neu/Lym ≥5,322	P	Trig/HDL <3,647	Trig/HDL ≥3,647	P	HDL/LDL <0,330	HDL/LDL ≥0,330	P
Age	61.26±11.77	60.24±12.02	0.35	62.14±11.16	59.78±12.41	0.02	59.12±11.59	63.75±11.70	0.01	62.90±11.36	59.14±12.02	0.01	57.69±11.43	63.23±11.63	0.01
Smoking*	204 (52.3%)	84 (51.2%)	0.81	145 (51.4%)	143 (52.7%)	0.75	177 (52.9%)	111 (50.4%)	0.55	143 (53.3%)	145 (50.6%)	0.53	134 (59%)	154 (47.2%)	0.01
Gender (Male)	297 (76.1%)	129 (78.6%)	0.52	203 (71.9%)	222 (81.9)	0.01	258 (77.2%)	168 (76.3%)	0.81	210 (78.3%)	216 (75.5%)	0.43	189 (83.2%)	237 (72.6%)	0.01
HT	271 (69.4%)	114 (69.5%)	0.99	192 (68%)	192 (70.8%)	0.48	239 (71.5%)	146 (66.3%)	0.19	176 (65.5%)	209 (73%)	0.06	160 (70.4%)	224 (68.7%)	0.65
DM	173 (44.3%)	88 (53.6%)	0.04	133 (47.1%)	128 (47.2%)	0.98	162 (48.5%)	99 (45%)	0.41	105 (39.1%)	156 (54.5%)	0.01	108 (47.5%)	152 (46.6%)	0.82
CHD	63 (16.1%)	31 (18.9%)	0.43	47 (16.6%)	47 (17.3%)	0.83	56 (16.7%)	38 (17.2%)	0.87	42 (15.6%)	52 (18.1%)	0.43	34 (14.9%)	59 (18%)	0.33
CHF	73 (18.7%)	45 (27.4%)	0.02	56 (19.8%)	62 (22.8%)	0.38	66 (19.7%)	52 (23.6%)	0.27	70 (26.1%)	48 (16.7%)	0.01	38 (16.7%)	79 (24.2%)	0.03
AF	14 (3%)	5 (3%)	0.74	9 (3%)	10 (3%)	0.74	11 (3%)	8 (3%)	0.82	11 (4%)	8 (3%)	0.39	6 (2%)	12 (3%)	0.49
Diagnosis	–	–	0.77	–	–	0.48	–	–	0.17	–	–	0.37	–	–	0.29
Anterior	141 (36.2%)	62 (37.8%)	–	104 (386.9%)	99 (36.5%)	–	121 (36.2%)	82 (37.3%)	–	105 (39.2%)	98 (34.3%)	–	76 (33.5%)	127 (39%)	–
Inferior	174 (44.6%)	72 (43.9%)	–	125 (44.3%)	120 (44.3%)	–	141 (42.2%)	105 (47.7%)	–	119 (44.4%)	127 (44.4%)	–	104 (45.8%)	142 (43.6%)	–
Lateral	12 (3.1%)	3 (1.8%)	–	7 (2.5%)	8 (3%)	–	11 (3.3%)	4 (1.8%)	–	7 (2.6%)	8 (2.8%)	–	4 (1.8%)	11 (3.4%)	–
Posterior	5 (1.3%)	4 (2.4%)	–	2 (0.7%)	7 (2.6%)	–	4 (1.2%)	5 (2.3%)	–	2 (0.7%)	7 (2.4%)	–	3 (1.3%)	5 (1.5%)	–
Non-STEMI	58 (14.9%)	23 (14%)	–	44 (15.6%)	37 (13.7%)	–	57 (17.1%)	24 (10.9%)	–	35 (13.1%)	46 (16.1%)	–	40 (17.6%)	41 (12.6%)	–
Number of Diseased Vessel	–	–	0.56	–	–	0.47	–	–	0.17	–	–	0.80	–	–	0.55
1	210 (53.8%)	85 (51.8%)	–	143 (50.7%)	151 (55.7%)	–	188 (56.3%)	107 (48.6%)	–	141 (52.6%)	154 (53.8%)	–	123 (54.2%)	171 (52.5%)	–
2	125 (32.1%)	50 (30.5%)	–	95 (33.7%)	80 (29.5%)	–	101 (30.2%)	74 (33.6%)	–	88 (32.8%)	87 (30.4%)	–	74 (32.6%)	101 (31%)	–
3	55 (14.1%)	29 (17.7%)	–	44 (15.6%)	40 (14.8%)	–	45 (13.5%)	39 (17.7%)	–	39 (14.6%)	45 (15.7%)	–	30 (13.2%)	54 (16.6%)	–
Region of Culprit Lesion	–	–	0.059	–	–	0.981	–	–	0.491	–	–	0.748	–	–	0.232
Proximal	137 (35.1%)	71 (43.2%)	–	106 (37.5%)	102 (37.6%)	–	119 (35.6%)	89 (40.4%)	–	100 (37.3%)	108 (37.7%)	–	82 (36.1%)	126 (38.6%)	–
Mid	192 (49.2%)	78 (47.5%)	–	137 (48.5%)	133 (49%)	–	169 (50.5%)	101 (45.9%)	–	134 (50%)	136 (47.5%)	–	107 (47.1%)	162 (49.6%)	–
Distal	61 (15.6%)	15 (9%)	–	39 (13.8%)	36 (13.2%)	–	46 (13.7%)	30 (13.6)	–	34 (12.6%)	42 (14.6%)	–	38 (16.7%)	38 (11.6%)	–

Table 2. Post-hoc analyses of region of culprit lesions according to cutoff values

Dependent Variable				Mean Difference (I-J)	Std. Error	P	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Neu/HDL	Tamhane	Proximal	Mid	0.05	0.04	0.53	-0.05	0.15
			Distal	0.14*	0.06	0.03	0.00	0.28
		Mid	Proximal	-0.05	0.04	0.53	-0.15	0.05
			Distal	0.09	0.05	0.24	-0.03	0.22
		Distal	Proximal	-0.14*	0.06	0.03	-0.28	-0.00
			Mid	-0.09	0.05	0.24	-0.22	0.03
Mono/HDL	Tukey HSD	Proximal	Mid	-0.00	0.04	0.99	-0.11	0.11
			Distal	0.01	0.07	0.98	-0.15	0.17
		Mid	Proximal	0.00	0.05	0.99	-0.11	0.11
			Distal	0.01	0.07	0.98	-0.14	0.17
		Distal	Proximal	-0.01	0.07	0.98	-0.17	0.15
			Mid	-0.01	0.07	0.98	-0.17	0.14
Neu/Lym	Tukey HSD	Proximal	Mid	0.05	0.04	0.45	-0.05	0.16
			Distal	0.03	0.07	0.86	-0.12	0.18
		Mid	Proximal	-0.05	0.05	0.45	-0.16	0.05
			Distal	-0.02	0.06	0.94	-0.17	0.12
		Distal	Proximal	-0.03	0.07	0.86	-0.18	0.12
			Mid	0.02	0.06	0.94	-0.12	0.17
Trig/HDL	Tukey HSD	Proximal	Mid	0.01	0.05	0.94	-0.09	0.12
			Distal	-0.03	0.07	0.87	-0.19	0.12
		Mid	Proximal	-0.01	0.05	0.94	-0.12	0.09
			Distal	-0.04	0.07	0.73	-0.20	0.10
		Distal	Proximal	0.03	0.07	0.87	-0.12	0.19
			Mid	0.05	0.07	0.73	-0.10	0.20
HDL/LDL	Tukey HSD	Proximal	Mid	0.00	0.05	0.99	-0.10	0.11
			Distal	0.10	0.07	0.24	-0.04	0.26
		Mid	Proximal	-0.00	0.05	0.99	-0.11	0.10
			Distal	0.10	0.06	0.24	-0.04	0.25
		Distal	Proximal	-0.10	0.07	0.24	-0.26	0.04
			Mid	-0.10	0.06	0.24	-0.25	0.04

point was 0.269, with sensitivity of 74.2% and specificity of 74.2%. The AUC for Neu/Lym was 0.688 ($p < 0.001$, 95% CI: 0.586 to 0.790). The cut-off point was 5.322, with sensitivity of 67.7% and specificity of 67.1%. The AUC for Mono/HDL was 0.650 ($p = 0.005$, 95% CI: 0.561 to 0.739). The cut-off point was 0.018, with sensitivity of 58.1% and specificity of 58.6%.

The AUC for Trig/HDL was 0.639 ($p = 0.009$, 95% CI: 0.559 to 0.719). The cut-off point was 3.647, with sensitivity of 58.1% and specificity of 61%. The AUC for HDL/LDL was 0.626 ($p = 0.018$, 95% CI: 0.526 to 0.727). The cut-off point was 0.330, with a sensitivity of 74.2% and specificity of 49.9%. The AUC for Plt/Lym was 0.559 ($p = 0.272$, 95% CI: 0.442 to 0.675) and the AUC for Lym/HDL was 0.535 ($p = 0.51$, 95% CI: 0.423 to 0.647). As results of Plt/Lym and Lym/HDL were not significant, the cut-off points were not calculated.

Baseline and Angiographic Characteristics

Baseline and angiographic characteristics are compared in Table 1 according to the cut-off points as described above. Significant differences for the mean age were observed in the Mono/HDL, Neu/Lym, Trig/HDL and HDL/LDL groups. Also, diabetes mellitus (DM) and chronic heart failure (CHF) prevalence were significantly different for Neu/HDL and Trig/HDL.

According to subgroups of diagnosis, the number of diseased vessels, and the regions of culprit lesions, there were no statistically significant differences for the cut-off points. Subgroup analyses were performed according to the regions of culprit lesions (Table 2). All cut-off points were compared, but for only the Neu/HDL cut-off point was there a significant difference between proximal and distal regions of culprit lesions.

The Kaplan–Meier Curve was plotted with the event free survival data from the follow-up. The mean duration of follow-up was 503 ± 7 days (median 520 days). 31 patients (5.5%) died during follow-up. Long-term mortality was significantly different according to Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, and Trig/HDL cut-off points ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.006$, $p = 0.038$, respectively). In contrast, there was no significant difference for the HDL/LDL cut-off point ($p = 0.095$). Kaplan-Meier survival analysis plots are shown in Figure 2.

Multivariate Cox regression analysis

Neu/HDL (hazard ratio, HR [confidence interval, CI]: 0.202 [0.075–0.545], $p = 0.002$) and Neu/Lym (0.306 [0.120–0.777] $p = 0.013$) were associated with increased risk of death in the multivariate Cox regression analysis. In contrast, Mono/HDL and Trig/HDL were not associated with increased risk of death. The multivariate Cox regression analysis for survival is shown in Table 3.

Discussion

In present study, we found that a higher Neu/HDL ratio was associated with increased cardiovascular mortality. From the perspective as a mortality predictor, Neu/HDL had better performance than Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym, or Lym/HDL. In addition, Neu/HDL was associated with a significantly higher number in proximal culprit lesions.

Recent studies have focused on easily accessible, more reliable, and non-invasive methods for predicting cardiovascular mortality. In addition, researchers want to increase diagnostic accuracy of ACS with the addition of easily accessible and cost effective tests as performed by Zuzula et al. [23]. The balance between inflammatory/oxidative and cardiovascular protective biomarkers serve well for this purpose [24, 25]. In the literature, Neu/HDL, Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, LDL/HDL, Plt/Lym, and Lym/HDL have been most frequently discussed.

Neu/Lym has been the most studied parameter among those mentioned above. Guasti et al. found that Neu/Lym was associated with a worse outcome in ACS [26]. Cetin et al. found that Mono/HDL was a predictor of severity of coronary artery disease and future cardiovascular events for ACS patients [27]. Another study found that LDL/HDL was related with sudden cardiac death [28]. Trig/HDL, Plt/Lym, and Lym/HDL were studied and were associated with ACS and metabolic syndrome [13, 16, 29]. Huang et al. compared the prognostic values of Neu/HDL, Mono/HDL, LDL/HDL for myocardial infarction in elderly patients and found that Neu/HDL had a more superior prognostic value than the others. In our study, we compared all these values

Table 3. Multivariate analysis for survival

Parameters	p	Exp (B)	95% Confidence Interval
Mono/HDL	0.051	0.430	0.185–1.003
Neu/HDL	0.002	0.202	0.075–0.545
Neu/Lym	0.013	0.306	0.120–0.777
Trig/HDL	0.266	0.632	0.282–1.418

for cardiovascular long-term survival after total coronary artery occlusion. ROC curve analysis showed a greater AUC (0.830) and minimum p value ($p < 0.001$) for Neu/HDL. The Kaplan-Meier survival curve and multivariate Cox regression analyses showed a greater significance difference for Neu/HDL ($p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). All these statistical analyses showed that Neu/HDL indicates better survival prediction for ACS. This can be attributed to acute clinical deterioration of our study population after myocardial infarction. All parameters in our study affect the plaque formation chronically except Neu. However, unlike the others, only Neu plays an acute role in myocardial plaque deformation.

Neu/Lym was the second best survival predictor in our study (ROC AUC=688 and $p < 0.001$, Kaplan-Meier $p < 0.001$, multivariate survival analysis $p = 0.013$). Neu has an acute role in plaque rupture as mentioned before, however, lymphocytes affect the plaque formation more chronically, depending on cholesterol concentrations [30]. In addition, Neu and HDL negatively affect the other's functions [31]. This situation increased the difference between effects of Neu and HDL. In conclusion, we attribute Neu/HDL's better mortality prediction when compared to Neu/Lym for the reasons mentioned here.

The regions of culprit lesions were grouped according to BARI classification. It is a fact that more proximal culprit lesions cause more myocardial damage. Also, a larger myocardial damage area increases cardiovascular mortality. In a study by Chen et al., Neu/Lym was a predictor of myocardial damage in ACS patients [32]. All parameters were compared along with the regions of the culprit lesions and only Neu/HDL showed a significant difference between proximal and distal culprit lesions. This reinforced our hypothesis that Neu/HDL is a better mortality predictor than the other parameters (Neu/Lym, HDL/LDL, etc.).

This study has a number of limitations. First, it was a retrospective study, and, as such, its level of persuasion is slightly lower than prospective research. Prospective design studies are needed for more reliability. Secondly, only patients whose blood parameters were available in hospital records were included in this study. This situation may cause bias. Thirdly, the 554 patients were from a single center. Multi-center data with more patients are needed

in subsequent investigations. Finally, our results did not show a link between mortality prediction and the number of critical diseased vessels. This was contrary to our expectations. This link should be tested in later studies with larger sample sizes, different study design, and/or outcome measurements.

Conclusion

Long-term mortality prediction after ACS syndrome is still a concern among physicians. Many studies of this issue has been conducted, and various hematological parameters were used in these studies. In this study, we compared the seven most common parameters and found

that Neu/HDL offers better mortality prediction than Neu/Lym, Mono/HDL, Trig/HDL, HDL/LDL, Plt/Lym, or Lym/HDL after total occlusion of coronary arteries.

Funding

This research was supported by no specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. This study has not been presented or reported previously.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 24/03/2021

REFERENCES

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*. 2006;367(9524):1747–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9
2. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K et al. Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(13):1332–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.026
3. Winter M-P, Wiesbauer F, Blessberger H, Pavo N, Sulzgruber P, Huber K et al. Lipid profile and long-term outcome in premature myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(10):e13008. DOI: 10.1111/eci.13008
4. Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(15):1353–71. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.070
5. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet*. 2007;370(9602):1829–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
6. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685–95. DOI: 10.1056/NEJMra043430
7. Guo T, Cheng B, Ke L, Guan S, Qi B, Li W et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio for In-hospital Mortality in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *Current Medical Science*. 2018;38(2):354–9. DOI: 10.1007/s11596-018-1887-0
8. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ-H. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. *Annals of Hepatology*. 2017;16(Suppl 1):S27–42. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5495
9. Soehnlein O. An elegant defense: how neutrophils shape the immune response. *Trends in Immunology*. 2009;30(11):511–2. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.002
10. Cogny A, Atger V, Paul J-L, Soni T, Moatti N. High-density lipoprotein 3 physicochemical modifications induced by interaction with human polymorphonuclear leucocytes affect their ability to remove cholesterol from cells. *Biochemical Journal*. 1996;314(1):285–92. DOI: 10.1042/bj3140285
11. Curcic S, Holzer M, Frei R, Pasterk L, Schicho R, Heinemann A et al. Neutrophil effector responses are suppressed by secretory phospholipase A2 modified HDL. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1851(2):184–93. DOI: 10.1016/j.bbailip.2014.11.010
12. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland T, Øie E, Otterdal K et al. Chemokines and Cardiovascular Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(11):1909–19. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.161240
13. Huang J-B, Chen Y-S, Ji H-Y, Xie W-M, Jiang J, Ran L-S et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):59. DOI: 10.1186/s12944-020-01238-2
14. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2016;14(5):573–7. DOI: 10.1586/14779072.2016.1154788
15. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(12):9237–46. DOI: 10.1002/jcp.27028
16. Islam MZ, Islam MN, Bhowmik TK, Saha B, Hossain MS, Ahmed H et al. Relationship between Triglyceride and HDL-C ratio with Acute Coronary Syndrome. *Mymensingh medical journal*. 2018;27(2):289–93. PMID: 29769492
17. Kurtul A, Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology*. 2019;70(9):802–18. DOI: 10.1177/0003319719845186
18. Chen H, Xiong C, Shao X, Ning J, Gao P, Xiao H et al. Lymphocyte to High-Density Lipoprotein Ratio As A New Indicator Of Inflammation And Metabolic Syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019; 12:2117–23. DOI: 10.2147/DMSO.S219363
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
20. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
21. BARI Investigators. Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation*. 1991; 84 (Suppl V): V1–27
22. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu A Ergun. easy-ROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *The R Journal*. 2016;8(2):213. DOI: 10.32614/RJ-2016-042

23. Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, Krukliis H, Barbieri GF, Forte RY et al. Avaliação da relação neutrófilos/linfócitos em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008;90(1):31–6. DOI: 10.1590/S0066-782X2008000100006
24. Wilson PWF. Evidence of Systemic Inflammation and Estimation of Coronary Artery Disease Risk: A Population Perspective. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(10 Suppl 1): S15–20. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.06.012
25. Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Translational Research*. 2012;159(4):252–64. DOI: 10.1016/j.trsl.2011.11.002
26. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation: A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(10):591–9. DOI: 10.1160/TH11-02-0096
27. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(11):1077–86. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.023
28. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIID Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24(6):600–8. DOI: 10.5551/jat.37184
29. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(3):326–34. DOI: 10.1007/s11239-012-0718-6
30. Taghizadeh E, Taheri F, Gheibi Hayat SM, Montecucco F, Carbone F, Rostami D et al. The atherogenic role of immune cells in familial hypercholesterolemia. *IUBMB Life*. 2020;72(4):782–9. DOI: 10.1002/iub.2179
31. Murphy AJ, Woollard KJ, Suhartoyo A, Stirzaker RA, Shaw J, Sviridov D et al. Neutrophil Activation Is Attenuated by High-Density Lipoprotein and Apolipoprotein A-I in In Vitro and In Vivo Models of Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(6):1333–41. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226258
32. Chen C, Cong BL, Wang M, Abdullah M, Wang XL, Zhang YH et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. *Integrative Medicine Research*. 2018;7(2):192–9. DOI: 10.1016/j.imr.2018.02.006

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹, Араблинский Н.А.³,
Шаталова Н.А.⁴, Романовский Р.Р.⁵, Кириченко А.А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», Московская обл., Звенигород, Россия

⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления?

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из важнейших факторов риска развития инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, инсульта, когнитивных нарушений и деменции, а также хронической болезни почек. В настоящее время особое внимание уделяется повышенной вариабельности артериального давления (ВАД) как новому фактору риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Имеющаяся доказательная база клинических исследований свидетельствует о важности снижения не только непосредственно артериального давления, но и повышенной ВАД, так как это обеспечивает существенное улучшение прогноза и снижение риска развития осложнений для пациентов. Данная позиция закреплена в согласительных документах по ведению пациентов с АГ. Среди антигипертензивных препаратов уникальной способностью снижать все типы ВАД (межвизитную, междневную, суточную) обладает фиксированная комбинация (ФК) амлодипин/периндоприл, которая, согласно действующим клиническим рекомендациям, относится также к ФК первой линии, показанным к назначению большинству пациентов с АГ. Отличительной особенностью ФК амлодипин/периндоприл является большое количество данных, полученных в исследованиях, проведенных в условиях повседневной клинической практики, в которых подтверждена как ее высокая антигипертензивная эффективность, так и способность снижать повышенную ВАД. В связи с этим ФК амлодипин/периндоприл может быть рекомендована широкому кругу пациентов с АГ для достижения контроля АД и улучшения прогноза.

Ключевые слова Артериальная гипертензия; сердечно-сосудистые осложнения; вариабельность артериального давления; амлодипин; периндоприл

Для цитирования Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Arablinsky N. A., Shatalova N. A., Romanovsky R. R., Kirichenko A. A. What do we Mean by “Ideal” Blood Pressure Control? *Kardiologiia*. 2021;61(7):68–78. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Араблинский Н.А., Шаталова Н.А., Романовский Р.Р., Кириченко А.А. Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления? *Кардиология*. 2021;61(7):68–78].

Автор для переписки Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от всех причин в глобальном масштабе [1, 2]. К настоящему времени достигнут существенный прогресс в изучении эпидемиологии, патофизиологии и рисков, ассоциированных с АГ, а также подготовлена обширная доказательная база роли снижения артериального давления (АД) в улучшении прогноза и снижении заболеваемости и смертности [1, 2]. В соответствии с этим разработано большое количество эффективных и хорошо переносимых стратегий изменения образа жизни и антигипертензивной терапии (АГТ) в различных подгруппах пациентов. Несмотря на это, реальная частота достижения и удержания АД в целевом диапазоне остается в мире на низком уровне, что влечет рост бремени сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [1, 2].

Уровень АД и риск развития неблагоприятных исходов

Повышенное АД вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность. Это, в частности, показано в мета-анализе [3] 61 проспективного наблюдательного исследования, объединившего 958 074 человек. Авторы установили, что повышение офисного систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. у лиц в возрасте 40–69 лет ведет к более чем двукратному увеличению смертности от инсульта и в 2 раза повышает риск смерти от прочих сосудистых осложнений, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС).

Связь между уровнем офисного АД и риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта продемонстрирована, в частности, в проспективном когортном

исследовании Cardiovascular Health Study [4], в которое вошли 5 888 человек в возрасте 65 лет и старше. Средний период наблюдения в работе составил 6,7 года. Обнаружено, что увеличение офисного САД и ДАД повышает риск развития ИМ соответственно на 24% (отношение рисков [ОР] 1,24; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,15–1,35) и 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,04–1,22), а инсульта – на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ 1,21–1,47) и 29% (ОР 1,29; 95% ДИ 1,17–1,42). В международном многоцентровом исследовании INTERHEART [5] наличие АГ в анамнезе способствовало повышению риска развития ИМ почти в 2 раза (отношение шансов [ОШ] 1,91; популяционный риск 17,9%; $p < 0,0001$).

Роль АГ в повышении риска развития инсульта подтверждена в исследовании INTERSTROKE [6]. Среди 10 ведущих факторов риска развития инсульта АГ была главным и важнейшим, встречаясь у 64% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, повышая риск развития ишемического инсульта почти в 3 раза (ОР 2,78; 95% ДИ 2,50–3,10), а геморрагического – более чем в 4 раза (ОР 4,09; 95% ДИ 3,51–4,77) [7–9]. Важно подчеркнуть, что повышенное АД в среднем возрасте ведет к увеличению риска развития инсульта при переходе пациента в категорию пожилых, т. е. оказывает отсроченный неблагоприятный эффект, что обнаружено в ходе анализа данных Фрамингемского исследования [10]. Так, у пациентов в возрасте 60 лет повышение САД на одно стандартное отклонение в течение предшествующих 9 лет вело к повышению 10-летнего риска развития инсульта у мужчин в 1,9 раза, а у женщин – в 1,7 раза. Аналогичное повышение САД в анамнезе у пациентов в возрасте 70 лет ассоциировалось с увеличением 10-летнего риска развития инсульта у мужчин и женщин, соответственно в 1,3 и 1,7 раза. Обнаружена и более долгосрочная неблагоприятная прогностическая значимость АГ в отношении риска развития инсульта – у мужчин в возрасте 70 лет увеличение САД на одно стандартное отклонение в предыдущие 10–19 лет вело к повышению риска данного цереброваскулярного осложнения на 42–51% [10].

Отрицательное влияние повышенного АД на риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений всесторонне изучено в исследовании E. Rapsomaniki и соавт. [11], в которое вошли 1,25 млн человек в возрасте ≥ 30 лет, $\frac{1}{5}$ из них получали АГТ, у участников исследования отсутствовали другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Медиана периода наблюдения составила 5,2 года. Авторы установили, что наименьший риск развития ССО во всех анализируемых возрастных группах (30–59 лет, 60–79 лет, 80 лет и старше) имели лица с уровнем САД 90–114 мм рт. ст. и ДАД 60–74 мм рт. ст. Повышение САД на каждые

20 мм рт. ст. и ДАД на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением риска развития стабильной стенокардии (ОР 1,41 и 1,28 соответственно), нестабильной стенокардии (ОР 1,25 и 1,21 соответственно), ИМ (ОР 1,29 и 1,21 соответственно), внезапной сердечной смерти (ОР 1,26 и 1,21 соответственно), сердечной недостаточности (ОР 1,27 и 1,23 соответственно), транзиторных ишемических атак (ОР 1,15 и для САД, и для ДАД), ишемического инсульта (ОР 1,35 и 1,30 соответственно), субарахноидального кровоизлияния (ОР 1,43 и 1,42 соответственно), геморрагического инсульта (ОР 1,44 и 1,50 соответственно) и ССО в целом (ОР 1,26 и 1,23 соответственно). Пациенты с АГ в возрасте 30 лет на протяжении дальнейшей жизни имели больший риск (63,3%) развития ССЗ по сравнению с лицами с нормальным АД (46,1%). Кроме того, у первых данные осложнения дебютировали на 5,0 года раньше, чем у вторых. У людей в возрасте 30 лет ведущими причинами ассоциированного с АГ сокращения количества лет жизни без ССЗ были стабильная и нестабильная стенокардия (43% в структуре такого уменьшения лет жизни), у лиц в возрасте 80 лет такими главными причинами были стабильная стенокардия и сердечная недостаточность (19%).

Еще одним осложнением, с которым тесно ассоциирована АГ, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1, 2]. Такая связь доказана в упоминавшемся Фрамингемском исследовании [12], в ходе которого 3 757 мужчин и 4 472 женщины, изначально не имевшие ХСН, наблюдались с 1971 по 1996 г., составив 124 262 пациенто-лет. Принципиально важно, что риск дебюта ХСН в течение жизни у пациентов с АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. увеличивался в 2 раза в сравнении с таковым у лиц с уровнем АД $< 140/90$ мм рт. ст. Кроме того, согласно эпидемиологическим данным, АГ как изолированно, так и в сочетании с ИБС предшествует развитию ХСН в 70% случаев как у мужчин, так и у женщин [13]. В возрастной группе 30–62 лет АГ представляет собой наиболее частую причину развития ХСН [13]. В целом ХСН у пациентов с АГ регистрируется в 6 раз чаще, чем у лиц с нормальным АД [13].

АГ повышает риск развития когнитивных нарушений и деменции [1, 2]. В рамках Honolulu Heart Program [14] изучалась связь между уровнем АД в среднем возрасте и риском деменции (сосудистой и при болезни Альцгеймера) в пожилом возрасте. В подгрупповой анализ вошли 3 703 мужчины, которые участвовали в базовом исследовании в 1965–1971 гг. и затем в 1991 г. были повторно обследованы для выявления деменции. Было обнаружено, что среди участников, не получавших АГТ, риск развития деменции при ДАД 90–94 мм рт. ст. в сравнении с ДАД 80–89 мм рт. ст. был выше 3,8 раза

(ОШ 3,8; 95% ДИ 1,6–8,7), а при ДАД ≥ 95 мм рт. ст. – выше в 4,3 раза (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,7–10,8). Сходные закономерности обнаружены и для САД: по сравнению с уровнем в диапазоне 110–139 мм рт. ст. его значения ≥ 160 мм рт. ст. повышали риск развития деменции почти в 5 раз – ОШ 4,8 (95% ДИ 2,0–11,0). Следует отметить, что связь между АД и деменцией у пациентов, получавших АГТ, не выявлена.

Сходные данные о связи АГ и деменции получены и в ретроспективном когортном исследовании R. A. Whitmer и соавт. [15]. Его участники проходили первичное обследование в период 1964–1973 гг., на тот момент их возраст составлял от 40 до 44 лет. Повторный анализ в динамике медицинской документации для выявления деменции проводился в 1994–2003 гг. Авторы выявили взаимосвязь между АГ в анамнезе и вероятностью возникновения деменции – ОР 1,24 (95% ДИ 1,04–1,48).

АГ представляет собой прогностически неблагоприятный фактор в отношении развития когнитивной недостаточности [1, 2]. Здесь, в частности, примечательны данные исследования ARIC [16], в котором изучалось влияние АГ у лиц в возрасте 48–67 лет на состояние когнитивных функций через 20 лет периода наблюдения. Визит включения происходил в 1987–1989 гг., последующие 3 визита – с интервалом в 3 года, а пятый визит – в 2011–2013 гг. Исходные данные тестирования когнитивных функций были получены во время визита 2, затем – на визитах 4 и 5. Когнитивные тесты состояли из теста отсроченного воспроизведения слов, теста замены цифровых символов, теста интеллекта Векслера (Wechsler) и теста беглости речи. Результаты всех тестов преобразовывались в специальный интегрированный показатель – Z-оценку. Было установлено, что исходное наличие АГ статистически значимо ассоциировалось с дополнительным снижением глобального когнитивного функционирования по данным Z-оценки (–0,056 [95% ДИ –0,100 — –0,012]), сходная тенденция наблюдалась и при наличии предгипертензии (САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст.) в анамнезе (–0,040 [95% ДИ –0,085 — –0,005]). Следует отметить, что пациенты, принимавшие антигипертензивные препараты (АГП), демонстрировали менее выраженное снижение когнитивных функций в сравнении с людьми с АГ, которые не получали АГТ (Z-оценка соответственно 0,050; 95% ДИ 0,003–0,097 и 0,079; 95% ДИ 0,002–0,156). Кроме того, исходное наличие показаний к началу АГТ, согласно критериям JNC-8 (Eighth Joint National Committee hypertension guidelines), ассоциировалось с более выраженными когнитивными нарушениями в сравнении с лицами, у которых такие показания отсутствовали (–0,044; 95% ДИ –0,085 — –0,003). Авто-

ры также показали, что у представителей европеоидной расы увеличение САД на каждые 20 мм рт. ст. сопровождалось дополнительным ухудшением состояния когнитивных функций (0,048; 95% ДИ –0,074 — –0,022).

Еще одним осложнением АГ является хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 2]. Одной из работ, доказавшей такие взаимосвязи, явился мета-анализ C. Garofalo и соавт. [17], объединивший 16 когортных исследований и 315 321 человека с исходно сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²). В течение 6,5 года наблюдения СКФ снизилась у 6,6% человек. Наличие АГ и даже предгипертензии (трактовавшейся как САД 120–139 мм рт. ст. и/или ДАД 80–89 мм рт. ст.) статистически значимо ассоциировалось со снижением СКФ – относительный риск (ОтнР) соответственно 1,76 (95% ДИ 1,58–1,97) и 1,19 (95% ДИ 1,07–1,33). В дополнение к этому увеличение САД и ДАД на каждые 10 мм рт. ст. также было ассоциировано с увеличением риска снижения СКФ – ОтнР соответственно 1,08 (95% ДИ 1,04–1,11) и 1,12 (95% ДИ 1,04–1,20). АГ также ассоциирована с повышенным риском развития терминальной стадии ХБП [18]. В проспективном наблюдательном популяционном исследовании в Китае с участием 158 365 человек и периодом наблюдения около 9 лет (исходный визит в 1991 г., динамика оценивалась в 1999–2000 гг.) показано, что риск развития терминальной стадии ХБП растет пропорционально степени повышения АД: при предгипертензии ОР 1,30 (95% ДИ 0,98–1,74), при АГ 1-й степени ОР 1,47 (95% ДИ 1,06–2,06) и при АГ 2-й степени ОР 2,60 (95% ДИ 1,89–3,57; р для тренда <0,001).

Снижение АД – главный фактор снижения риска развития ССО, цереброваскулярных и почечных осложнений

Поскольку АГ представляет собой предиктор ССО, цереброваскулярных и почечных осложнений, совершенно закономерно ожидать, что АГТ будет способствовать снижению риска для пациента и улучшению прогноза. Это положение общепризнано и не вызывает сомнений, закреплено в действующих рекомендациях [1, 2] и имеет под собой обширную доказательную базу.

В частности, в мета-анализе [19] 123 рандомизированных контролируемых исследований по влиянию АГТ на прогноз (613815 пациентов) установлено, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется со статистически значимым уменьшением риска развития тяжелых ССО в виде сочетания ИМ, внезапной смерти, процедур реваскуляризации, инсультов и ХСН (ОР 0,80; 95% ДИ 0,77–0,83), ИБС (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,88), инсульта (ОР 0,73; 95% ДИ 0,68–

0,77), сердечной недостаточности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,78), а также смерти от всех причин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,84–0,91).

АГТ способна снижать риск развития деменции [20]. Здесь следует привести данные мета-анализа N. Levi Marpillat и соавт. [20], в котором изучалось влияние АГП на когнитивное функционирование (19 исследований) и риск деменции (11 исследований) у пациентов с АГ без цереброваскулярных и неврологических заболеваний в анамнезе. В результате авторы обнаружили, что у пациентов, получавших АГТ, произошло статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций – снижение риска развития деменции на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,89–0,94) в сравнении с больными, которым такая терапия назначена не была.

Применение АГП оказывает благоприятное влияние и на прогноз заболевания почек [21, 22]. Так в мета-анализе J. Lv и соавт. [21] было продемонстрировано, что более интенсивное снижение АД у пациентов с АГ, ХБП и протеинурией обеспечивает снижение риска развития почечной недостаточности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62–0,86). В другом мета-анализе [22] обнаружено, что оптимальным уровнем снижения АД, при котором риск прогрессирования ХБП наименьший, является диапазон САД 110–129 мм рт. ст., и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) статистически значимо замедляют ухудшение функции почек (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,84).

Вариабельность АД как фактор риска развития осложнений

Кроме абсолютных значений уровня АД, в клинической практике важную роль играют его отклонения от среднего уровня за тот или иной промежуток времени, или вариабельность АД (ВАД) [23]. В настоящее время повышенная ВАД признана новым фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [24–37]. В настоящее время общепризнанная классификация ВАД отсутствует. Российскими экспертами предложена следующая классификация ВАД [38]: ритмические колебания АД (beat-to-beat variability); краткосрочная ВАД, которая включает ВАД в рамках одного визита к врачу, и суточная ВАД – ВАД в течение суток, определяемая методом суточного мониторирования АД (СМАД), включая ВАД отдельно в периоды бодрствования и сна; среднесрочная ВАД, или ВАД в разные дни; долгосрочная ВАД, включающая ВАД «от визита к визиту», или межвизитную ВАД, и сезонную ВАД [38].

Интерес к ВАД как фактору риска развития осложнений существенно возрос после публикации результатов исследования ASCOT-BPLA, посвященных ВАД

[24, 39]. В нем анализировалось влияние на риск развития инсульта и ИМ трех видов ВАД – в рамках визита, суточной и межвизитной ВАД [24]. Было обнаружено, что межвизитная вариабельность САД представляет собой сильный статистически значимый предиктор развития как инсульта, так и ИМ, независимый от уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов (ОР для верхнего дециля в отношении инсульта 3,25; 95% ДИ 2,32–4,54; $p < 0,001$). Межвизитная вариабельность ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем такой показатель САД. В исследовании ASCOT также было обнаружено, что вариабельность САД в рамках визита аналогичным образом служит предиктором развития инсульта и ИМ, хотя значимость ВАД в ходе одного визита и уступала прогностической ценности долгосрочной ВАД между визитами [24].

Предиктивная ценность межвизитной ВАД в отношении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений изучалась в мета-анализе К. М. Diaz и соавт. [40]. Как обнаружили авторы, увеличение межвизитной вариабельности САД на каждые 5 мм рт. ст. ведет к повышению риска развития ИБС на 27%, инсульта – на 17% и смерти от всех причин – на 22%.

Эффекты суточной ВАД на риск развития ССО широко исследовались в 1990–2000-е гг., и продемонстрирована роль повышенной ВАД как в дневные, так и ночные часы в отношении таких осложнений [37, 41]. В 2007 г. опубликована работа [37], в которой в числе прочих факторов риска оценивали и влияние суточной ВАД на риск развития осложнений АГ. Обнаружено, что вариабельность (в виде стандартного отклонения, SD) среднедневного САД и ДАД, средненочного САД служит независимым предиктором развития как коронарных, так и цереброваскулярных осложнений. Вариабельность средненочного ДАД представляла собой независимый фактор риска развития коронарных, в отличие от цереброваскулярных, осложнений [37]. Большое значение вариабельности суточного САД в качестве предиктора инсульта и ИМ обнаружено также в цитированном ранее исследовании ASCOT [24, 39], хотя вариабельность суточного САД также оказалась менее значимой, чем межвизитная ВАД [24, 39].

В 2014 г. вышел в свет систематический обзор и мета-анализ L. J. Мена и соавт. [42], в который вошли 19 исследований (от 169 до 8 938 пациентов), в нем изучалась предиктивная значимость различных индексов вариабельности суточного АД. Авторы выявили, что средняя реальная вариабельность САД служит независимым предиктором гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и болезни мелких сосудов головного мозга, причем обнаруженные взаимосвязи оставались ста-

тистически значимыми после поправки на уровень АД и сопутствующие факторы риска ($p < 0,05$).

Кроме того, опубликованы результаты исследования [43], в котором на основании данных Американского регистра ветеранов войны изучалась взаимосвязь межвизитной ВАД с ССО, смертностью от всех причин и риском развития терминальной стадии ХБП. В это исследование вошли 2 865 157 человек, а период наблюдения составлял приблизительно 9 лет. Среди прочих результатов авторы обнаружили, что межвизитная вариабельность САД статистически значимо взаимосвязана с ССЗ, а при многофакторном анализе при переходе от 2-го к 4-му квартилю SD ее связь с ИБС, инсультом, ХБП и смертностью от всех причин прогрессивно увеличивалась.

Неблагоприятная прогностическая значимость в отношении прогрессирования ХБП выявлена и для суточной ВАД [44]. В китайском исследовании C-STRIDE [44] изучали взаимосвязь между риском перевода больного на диализ или необходимостью в трансплантации почки с взвешенным стандартным отклонением САД в течение суток у 1421 пациента с ХБП I–IV стадий (средняя СКФ $50,5 \pm 29,3$ мл/мин/1,73 м²). Медиана периода наблюдения составляла 4,9 года. Частота комбинированной конечной точки статистически значимо возрастала по мере увеличения квартиля ВАД ($p = 0,005$), и ВАД ассоциировалась с риском развития таких исходов (ОР 1,47; 95% ДИ 1,08–2,36) независимо от среднесуточного, среднедневного и средненочного САД.

Повышенная ВАД взаимосвязана с риском развития деменции, что было показано, в частности, в корейском ретроспективном популяционном исследовании [45], в которое вошли 7 844 814 человек, исходно не имевших деменции и совершивших как минимум 3 визита к врачу в период 2005–2012 гг. В работе анализировалась межвизитная ВАД, которую оценивали по показателям «вариабельность, не зависящая от средних», «коэффициент вариации» и «стандартное отклонение (SD)». Медиана периода наблюдения составляла 6,2 года. В течение периода наблюдения было зарегистрировано 165 112 случаев деменции при болезни Альцгеймера, 27 443 случая сосудистой деменции и 200 574 случаев других ее типов. Авторы обнаружили линейную взаимосвязь между повышением ВАД и частотой развития деменции. При использовании показателя «вариабельность, не зависящая от средних» было обнаружено, что у больных с наивысшим его квартилем в сравнении с остальными пациентами риск прочих типов деменции был статистически значимо выше, такая взаимосвязь наблюдалась как при оценке только вариабельности ДАД (ОР 1,06; 95% ДИ 1,04–1,07), только вариабельности

САД (ОР 1,09; 95% ДИ 1,08–1,11), так и одновременно имевших наивысшие квартили вариабельности САД и ДАД (ОР 1,18; 95% ДИ 1,16–1,19). Аналогичные результаты были получены для деменции на фоне болезни Альцгеймера и для сосудистой деменции при использовании других индексов межвизитной ВАД. Авторы пришли к выводу, что ВАД является независимым предиктором деменции и может рассматриваться в качестве мишени для терапии в целях снижения распространенности этого наиболее тяжелого типа когнитивных нарушений среди населения. Сходные взаимосвязи межвизитной ВАД и риска развития деменции были обнаружены и другими авторами [46, 47].

Имеются данные [48], что АГП, отчасти влияя на ВАД, способны снижать риск развития деменции. В рамках проспективного популяционного когортного исследования среди 6 537 пожилых пациентов (средний возраст 79 лет) анализировалась частота новых случаев деменции и оценивалось влияние АГП на риск развития последней с поправкой на ВАД. Медиана периода наблюдения составляла 8,4 года. В результате было обнаружено, что наименьший риск развития деменции после поправки на межвизитную ВАД наблюдался у пациентов, принимавших недигидропиридиновые антагонисты кальция (ОР 0,56; 95% ДИ 0,31–1,00; $p = 0,05$) и петлевые диуретики (ОР 0,45; 95% ДИ 0,22–0,93; $p = 0,03$).

Подчеркивает существенную значимость повышенной ВАД для практики и то, что на данный параметр обращается особое внимание в действующих рекомендациях и согласительных документах [1, 2, 49]. Так, в клинических рекомендациях Минздрава России по АГ (2020 г.) [1] эксперты рассматривают наличие ВАД в рамках визита к врачу как показание к суточному и домашнему мониторингованию АД, которые позволяют оценить колебания АД в течение суток и в разные дни. В конце 2018 г. Российское кардиологическое общество опубликовало Меморандум [49] по принятым в этом же году Европейским рекомендациям по АГ [2]. В Меморандуме есть специальный подраздел, посвященный месту ВАД в клинической практике в настоящее время. В центре внимания экспертов, в частности, находится межвизитная ВАД, которая, как записано в документе, может отражать индивидуальный ответ на лечение, приверженность терапии, ее эффективность, а также характеризует качество контроля АД в целевом диапазоне на фоне АГТ и ассоциируется с повышенным риском развития ССО, в первую очередь, инсульта, коронарных осложнений и смерти. В связи с этим необходимо стремиться к меньшему из возможных значений межвизитной ВАД при применении АГП. В Меморандуме [49] также указано, что независимое прогностиче-

ское значение имеет и ВАД, рассчитываемая по данным домашнего мониторинга АД. Аналогичным образом при АГТ следует применять препараты, обеспечивающие наименьшие значения ВАД. Наконец, определенную предиктивную ценность несет и суточная ВАД, ее детальные взаимосвязи с прогнозом еще предстоит установить.

«Идеальный» антигипертензивный препарат

Из представленных данных становится очевидным, что для эффективной терапии и улучшения прогноза у пациентов с АГ должны применяться АГП, которые, с одной стороны, обеспечивают достижение и удержание целевого уровня АД, а с другой, способны снижать ВАД, поскольку именно при сочетании данных эффектов АГП будет достигаться максимальное благоприятное влияние на прогноз и снижение риска развития ССО, цереброваскулярных и почечных осложнений. Согласно обновленным клиническим рекомендациям Минздрава России по АГ (2020 г.) [1] и действующим Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2018 г.) [2], большинству пациентов показано назначение двухкомпонентной комбинированной АГТ уже на старте лечения, причем в виде фиксированных комбинаций – ФК («стратегия одной таблетки»). Одной из стартовых схем первой линии является ФК ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция. В дальнейшем будут рассмотрены возможности одной из таких ФК – сочетания периндоприла и амлодипина (препарат Престанс, «Сервье», Франция) как непосредственно в снижении АД и достижении его целевых уровней, так и в уменьшении ВАД.

Эффективность и безопасность ФК амлодипин/периндоприл изучались в открытом исследовании, выполненном в условиях клинической практики AVANT'AGE. В нем принимали участие пациенты с АГ, у которых ранее не были достигнуты целевые уровни АД [50]: в работу включались пациенты с АГ в отсутствие контроля АД на фоне применения предшествующей АГТ или с низкой приверженностью к АГТ и/или ее непереносимостью (7032 пациента в возрасте от 21 до 98 лет, средний возраст $62,4 \pm 11,5$ года, 58% мужчин). Ранее АГТ с приемом 1, 2, 3 и ≥ 4 АГП получали соответственно 74,4, 19,9, 4,8 и 0,9% пациентов. Назначаемые дозы ФК амлодипин/периндоприл составляли, соответственно, 5/5 мг (46,4%), 5/10 мг (11,7%), 10/5 мг (24,6%), 10/10 мг (17,3%). В конце периода наблюдения уровни САД и ДАД статистически значимо снизились соответственно на $20,3 \pm 12,4$ и $11,3 \pm 9,6$ мм рт. ст. При этом контроля и САД, и ДАД достигли 76,4% пациентов. У пациентов с ожирением или избыточной массой тела, той категории больных, у кото-

рых подходы к АГТ вызывают существенные сложности, АД также статистически значимо снизилось: САД на $20,6 \pm 11,9$ и $20,5 \pm 11,3$ мм рт. ст., ДАД – на $11,7 \pm 8,9$ и $11,9 \pm 8,7$ мм рт. ст. соответственно.

В другое проспективное открытое исследование SYMBIO [51] вошли 2 132 пациента (средний возраст $60,8 \pm 11,9$ года, 49% женщин) с неконтролируемой АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или $\geq 130/80$ мм рт. ст. при наличии сахарного диабета и/или высокого риска развития ССО). В момент включения в исследование больные, получавшие ингибиторы АПФ (77% пациентов) и/или антагонисты кальция (59%) отдельно или в комбинации, переводились на ФК амлодипин/периндоприл. Период наблюдения составил 3 мес. Исходно офисное САД и ДАД находились на уровне $158,5 \pm 17,5$ и $93,6 \pm 9,8$ мм рт. ст. соответственно. Через 3 мес АД статистически значимо снизилось до $132,9 \pm 10,6/80,6 \pm 6,3$ мм рт. ст., причем 74% пациентов достигли целевого уровня АД. Среди пациентов с АГ 1-й степени целевой уровень АД отмечен в 84% случаев, среди больных с АГ 2-й степени – в 72%, а с 3-й – в 52% случаев. Переносимость ФК амлодипин/периндоприл характеризовалась как благоприятная. Авторы пришли к выводу, что ФК амлодипин/периндоприл продемонстрировала очень высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость, в связи с чем может быть рекомендована для широкого применения.

Как известно, с риском развития осложнений в большей степени связан уровень АД, измеренный при суточном мониторинге [1, 2], поэтому крайне важно, чтобы АГП обеспечивал антигипертензивный эффект согласно данным СМАД. Следует отметить, что ФК амлодипин/периндоприл реализует такой эффект и имеет соответствующую доказательную базу [34, 39, 52].

Так, в еще одном наблюдательном исследовании, проведенном в условиях клинической практики PEARL [52], изучалась антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/периндоприл у 10 335 амбулаторных пациентов (средний возраст 61 год, 4852 мужчины) с неконтролируемой АГ. Исходное офисное АД достигало $159,8/94,3$ мм рт. ст. Период наблюдения составил 3 мес. Из 10 335 участников исследования СМАД было выполнено у 262; СМАД проводили трижды (исходно, через 1 и 3 мес АГТ с применением ФК амлодипин/периндоприл). В ходе исследования обнаружено, что среднесуточное АД статистически значимо снизилось на $18,5/8,4$ мм рт. ст. (с $146,1/84,3$ мм рт. ст. до $127,6/75,9$ мм рт. ст. через 3 мес; $p < 0,001$). Терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл продемонстрировала очень хороший профиль безопасности – каких-либо неожиданных и/или серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждая преимущества ФК амлодипин/периндоприл, необходимо обратить внимание на ее хорошо доказанную способность снижать повышенную ВАД и тем самым оказывать дополнительное благоприятное влияние на прогноз. Центральной работой в этом плане является упоминавшееся ранее крупное исследование ASCOT [34].

В качестве параметров, описывающих межвизитную ВАД, в исследовании ASCOT применялся показатель SD (standard deviation – стандартное отклонение) и CV (coefficient of variation – коэффициент вариации). Значения обоих параметров ВАД принимали статистически значимо ($p < 0,0001$) меньшее значение в группе амлодипин/периндоприл, по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик [39]. Такие различия были связаны с высокодостоверной ($p < 0,0001$) разницей в пользу комбинации амлодипин/периндоприл по влиянию на максимальный уровень САД при относительно небольшой разнице в среднем уровне минимального САД в обеих группах. Необходимо отметить, что число пациентов, у которых хотя бы в рамках одного визита, начиная от 6 мес и до конца периода наблюдения, САД достигало ≥ 180 мм рт. ст., в группе атенолол/тиазидный диуретик было в 2 раза больше, чем в группе амлодипин/периндоприл (19 и 9% соответственно). Кроме того, число пациентов, у которых на протяжении периода наблюдения (от 6 мес и далее) САД хотя бы на одном визите составляло ≥ 200 мм рт. ст., в группе атенолол/тиазидный диуретик было в 2,5 раза больше [39].

Следовательно, комбинация амлодипин/периндоприл обеспечивала более стабильный антигипертензивный эффект, более эффективно снижала среднее и максимальное САД и вариабельность САД между визитами. Аналогичные результаты были получены и в отношении ДАД [39].

Что касается краткосрочной ВАД, то, как следует из результатов исследования ASCOT, в группе атенолол/тиазидный диуретик среднее значение SD САД в течение одного визита равнялось 5,91 мм рт. ст. (95% ДИ 5,87–5,94), а в группе амлодипин/периндоприл оно было статистически значимо ниже ($p < 0,0001$) – 5,42 мм рт. ст. (95% ДИ 5,38–5,45). При этом SD САД, иными словами, вариабельность САД внутри визита, на каждом визите в группе амлодипин/периндоприл была ниже, чем в группе атенолол/тиазидный диуретик [39]. Коэффициент вариации снизился в группе амлодипин/периндоприл уже к 6-й неделе и затем продолжал уменьшаться, достигнув минимума уже к 6 мес, и далее на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) оставался на таком уровне [39]. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация амлодипина/периндоприла статистически значимо снизила вариабельность САД

внутри визита, а терапия с применением комбинации атенолол/тиазидный диуретик не влияла на вариабельность САД внутри визита. Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности снижения вариабельности САД внутри визита (краткосрочной вариабельности САД) на фоне АГТ с применением ФК амлодипин/периндоприл.

В исследовании ASCOT также выполняли сравнительный анализ влияния на суточную ВАД двух комбинаций АГП на протяжении суток при помощи СМАД. Анализ данных ABPM-substudy [39] показывает, что вариабельность (SD, CV) САД и ДАД в дневные часы в группе амлодипин/периндоприл была статистически значимо меньше, чем в группе атенолол/тиазидный диуретик. Аналогичные тенденции обнаружены и в отношении вариабельности (SD, CV) САД и ДАД в ночные часы [39].

Следует обратить внимание, что снижение ВАД в исследовании ASCOT происходило на фоне монотерапии амлодипином (первые недели, согласно дизайну исследования, пациенты получали монотерапию), и затем эта тенденция статистически значимо усилилась после добавления к амлодипину периндоприла. Это свидетельствует, что ингибитор АПФ периндоприл способен снижать не только уровень, но и вариабельность АД. Важно отметить, что у ингибиторов АПФ практически отсутствует влияние на ВАД [53], и только один их представитель – периндоприл – дает такой эффект, что и обусловило мощное снижение межвизитной ВАД в данном исследовании в группе ФК амлодипин/периндоприл. Результаты исследования ASCOT указывают на важную роль добавления периндоприла к амлодипину в контексте снижения межвизитной ВАД.

Таким образом, комбинация амлодипин/периндоприл уменьшает ВАД (между визитами, суточную и внутри визита) в сравнении с комбинацией атенолол/тиазидный диуретик. Поправка на снижение ВАД (особенно ВАД между визитами) объясняет выявленные в исследовании ASCOT различия по частоте развития инсультов и ИМ между группами в пользу схемы лечения амлодипином/периндоприлом [39].

Эффективность ФК амлодипин/периндоприл широко изучалась в исследованиях, выполненных в условиях клинической практики, в том числе на территории Российской Федерации.

С точки зрения возможностей снижения повышенной ВАД рассматриваемой ФК заслуживают внимания данные регистра ВАД [54] – международного проспективного наблюдательного исследования с участием амбулаторных пациентов с АГ. Период наблюдения в этой работе составлял 1 год. В нашей стране проведение регистра координировало Российское медицинское об-

щество по АГ. В России в регистр вошли 1066 пациентов. В ходе анализа данных пациентов, получавших ФК амлодипин/периндоприл (препарат Престанс), было обнаружено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение межвизитной вариабельности САД и ДАД (показатель SD) в сравнении с исходными показателями (соответственно для САД и ДАД – 14,7/7,4 мм рт. ст.) на 8-м месяце до 5,7/4,4 мм рт. ст. и 12-м месяце терапии до 3,6/3,0 мм рт. ст. Среди пациентов, не принимавших ФК амлодипин/периндоприл, аналогичные показатели ВАД имели исходные значения – 8,9/5,1 мм рт. ст.; на 8-м месяце – 7,7/4,3 мм рт. ст.; на 12-м месяце – 7,1/3,5 мм рт. ст. Следует отметить, что снижение вариабельности САД в группе ФК амлодипин/периндоприл было статистически значимо ($p < 0,0001$) более выраженным ($11,1 \pm 2,6$ мм рт. ст.), чем в группе иной терапии ($1,8 \pm 0,7$ мм рт. ст.).

Еще одним исследованием, выполненным в условиях повседневной клинической практики, в котором изучались антигипертензивная эффективность и безопасность ФК амлодипин/периндоприл (препарат Престанс) и ее влияние на внутри- и межвизитную ВАД у пациентов с АГ, стала российская открытая наблюдательная несравнительная программа КОНСТАНТА [55]. В ней участвовали 830 врачей амбулаторного звена из 113 населенных пунктов нашей страны. В программу КОНСТАНТА входили пациенты с эссенциальной АГ в возрасте ≥ 18 лет, не имеющие противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. Доза ФК амлодипин/периндоприл определялась лечащим врачом исходя из уровня АД и количества принимаемых препаратов. Период наблюдения составил 3 мес. В общей сложности в исследовании приняли участие 2617 пациентов с АГ (средний возраст $59,1 \pm 10,5$ года), которые относились к категории высокого или очень высокого риска развития ССО. Исходно АГТ получали 93,4% пациентов, причем 77,9% – комбинированную. Результаты программы КОНСТАНТА свидетельствуют о быстром и мощном антигипертензивном эффекте ФК амлодипин/периндоприл: статистически значимое снижение офисного САД и ДАД (соответственно на $18,3 \pm 12,7/9,0 \pm 7,4$ мм рт. ст.) произошло через 2 нед после начала терапии с применением данной комбинации. Через 1 мес снижение САД/ДАД достигло $27,0 \pm 14,1/13,2 \pm 8,6$ мм рт. ст., через 2 мес – $32,5 \pm 14,2/15,8 \pm 9,1$ мм рт. ст. и, наконец, через 3 мес составило $36,0 \pm 14,1/17,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. Кроме того, терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл отличалась высокой эффективностью в отношении достижения целевого АД. Так, через 2 нед после начала приема рассматриваемой ФК целевого уровня АД достигли почти 25% больных, через 1 мес – 50%, а в кон-

це периода наблюдения частота достижения целевого АД была выше 80%. Терапия с применением ФК обеспечивала статистически значимое снижение внутривизитной ВАД уже в первый месяц лечения (от визита 1 к визиту 3) с выходом на плато при дальнейшем наблюдении. Снижение межвизитной ВАД для визитов с неизменной терапией составляло $4,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. для САД и $2,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. для ДАД. Важно отметить, что терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл также имела очень хороший профиль переносимости. Авторы пришли к выводу, что рассматриваемая ФК позволяет достигать целевого АД у более чем 80% пациентов с ранее неконтролируемой АГ в клинической практике и сопровождается уменьшением внутри- и межвизитной ВАД [55].

Еще одним крупнейшим российским исследованием, выполненным в клинической практике ($n=4113$), в котором изучалась ФК амлодипин/периндоприл, явилась открытая многоцентровая обсервационная несравнительная программа ПРОРЫВ [56]. В программу входили пациенты старше 18 лет с эссенциальной АГ с неоптимальным контролем АД – САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст., несмотря на прием любых АГП, в том числе из двух- и трехкомпонентных комбинаций. Период наблюдения равнялся 3 мес. Исходный уровень офисного АД составлял в среднем $167,1/97,6$ мм рт. ст. Применение ФК амлодипин/периндоприл обеспечило быстрое снижение АД в среднем на $37,1/17,5$ мм рт. ст. до $130,0/80,1$ мм рт. ст. Необходимо подчеркнуть, что антигипертензивная эффективность изучаемой ФК оставалась очень высокой вне зависимости от пола и возраста пациентов, а также наличия у них ИБС или сахарного диабета. Через 3 мес терапии с применением ФК амлодипин/периндоприл целевой уровень АД (ниже $140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 88,5% больных, ранее получавших антигипертензивную монотерапию, а среди тех, кто исходно применял комбинации из 2 и 3 АГП, – в 80,8 и 70,2% случаев соответственно. Среди выводов по программе ПРОРЫВ особое внимание обращается на отличную переносимость данной ФК. Следовательно, перевод с моно- или комбинированной АГТ на ФК амлодипин/периндоприл в условиях клинической практики обеспечивает быстрый и мощный антигипертензивный эффект у всех пациентов, не достигших целевого АД на различных вариантах предшествующей АГТ, включая комбинированную [56].

ФК амлодипин/периндоприл изучалась также в открытом несравнительном исследовании ПРОРЫВ-2 [57], в котором анализировалось ее влияние на различные виды ВАД (в виде показателя SD), в том числе на междневную ВАД у пациентов с исходно неконтро-

лируемой на фоне терапии АГ. В исследование включали пациентов, у которых лечащий врач в условиях клинической практики принимал решение отменить исходную неэффективную АГТ (офисное АД $>140/90$ мм рт. ст. во время визита отбора, усредненное дневное АД по результатам СМАД $>135/85$ мм рт. ст. в ходе визита включения) и назначить ФК амлодипин/периндоприл в дозе, которую считал необходимой исходя из уровня АД и количества использовавшихся ранее АГП. В работу не включались пациенты с офисным АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Период наблюдения составлял 3 мес. Всего в исследование ПРОРЫВ-2 вошли 90 больных с АГ (средний возраст $52,7 \pm 12,2$ года). До перевода на ФК амлодипин/периндоприл пациенты принимали следующие АГП: ингибиторы АПФ – 7% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 12%, антагонисты кальция – 17%, бета-адреноблокаторы – 29%, диуретики – 12%. Различные ФК исходно получали 10 больных. Терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл обеспечила высоко статистически значимое ($p < 0,001$) снижение как уровня АД по данным самоконтроля АД больными, так и вариабельности САД/ДАД (утро + вечер): на $5,3/4,0$ и $4,8/3,8$ мм рт. ст. через 1 и 3 мес лечения соответственно [57].

Заключение

Таким образом, исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что ФК амлодипин/периндоприл

(препарат Престанс, «Сервье», Франция) отличается высокой антигипертензивной эффективностью и благоприятным профилем безопасности терапии, причем мощный антигипертензивный эффект препарата не зависит от исходной степени повышения АД. Препарат Престанс выпускается в четырех различных дозировках амлодипина и периндоприла: 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг и 10+10 мг, что позволяет существенно повысить персонализацию титрования дозы и индивидуализировать подход к каждому пациенту, в том числе с учетом уровня повышения АД.

Престанс также имеет уникальную способность уменьшать ВАД в различных ее вариантах (межвизитная, суточная, внутривизитная), тем самым обеспечивая уменьшение риска развития ССО у пациентов с АГ и создавая предпосылки для повышения продолжительности и качества их жизни. Препарат Престанс также входит в число комбинированных АГП первой линии у пациентов с АГ согласно действующим клиническим рекомендациям [1, 2], и с учетом имеющейся у него обширной доказательной базы эффективности и безопасности он может быть рекомендован широкому кругу пациентов с данным заболеванием для достижения контроля АД и улучшения прогноза.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.05.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. KR62. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. КР62. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687>]
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet. 2002;360(9349):1903–13. PMID: 12493255
4. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D et al. Association Between Blood Pressure Level and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. Archives of Internal Medicine. 2001;161(9):1183–92. DOI: 10.1001/archinte.161.9.1183
5. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
6. Donkor ES. Stroke in the 21 st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. Stroke Research and Treatment. 2018;2018:3238165. DOI: 10.1155/2018/3238165
7. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. European Cardiology Review. 2019;14(2):111–S. DOI: 10.15420/ecr.2019.11.1
8. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017;23(1):15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
9. Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. Journal of Neurology. 2021;268(3):785–95. DOI: 10.1007/s00415-019-09443-5
10. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PWF, Kase CS et al. Elevated Midlife Blood Pressure Increases Stroke Risk in Elderly Persons: The Framingham Study. Archives of Internal Medicine. 2001;161(19):2343–50. DOI: 10.1001/archinte.161.19.2343
11. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. The Lancet. 2014;383(9932):1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
12. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106(24):3068–72
13. Málek F. Arterial hypertension and chronic heart failure. Cor et Vasa. 2013;55(3):e259–63. DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.04.002
14. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging

- study. *Neurobiology of Aging*. 2000;21(1):49–55. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8
15. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277–81. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2
16. Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *JAMA Neurology*. 2014;71(10):1218–27. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
17. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(1):89–97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.08.027
18. Reynolds K, Gu D, Muntner P, Kusek JW, Chen J, Wu X et al. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(6):1928–35. DOI: 10.1681/ASN.2006111199
19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
20. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2013;31(6):1073–82. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
21. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(11):949–57. DOI: 10.1503/cmaj.121468
22. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE et al. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: A Patient-Level Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(4):244–52. DOI: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006
23. Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):810–8. [Russian: Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(6):810-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818
24. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
25. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *ISRN Hypertension*. 2013;2013:398485. DOI: 10.5402/2013/398485
26. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-Hour Blood Pressure Mean and Variability to Severity of Target-Organ Damage in Hypertension. *Journal of Hypertension*. 1987;5(1):93–8. DOI: 10.1097/00004872-198702000-00013
27. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension*. 2001;19(11):1981–9. DOI: 10.1097/00004872-200111000-00008
28. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood Pressure Variability and Organ Damage in a General Population: Results from the PAMELA Study. *Hypertension*. 2002;39(2):710–4. DOI: 10.1161/hy0202.104376
29. McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, Forman JP. Association of BP Variability with Mortality among African Americans with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(5):731–8. DOI: 10.2215/CJN.10131012
30. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertension Research*. 2013;36(3):232–9. DOI: 10.1038/hr.2012.162
31. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension: Findings From 2 Large Databases. *Hypertension*. 2012;60(2):369–77. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
32. Schutte AE, Schutte R, Huisman HW, van Rooyen JM, Fourie CM, Malan NT et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SAB-PA Study. *Hypertension Research*. 2011;34(10):1127–34. DOI: 10.1038/hr.2011.104
33. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(7):720–7. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.001
34. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
35. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension*. 1995;13(Suppl 4):S27–34. DOI: 10.1097/00004872-199512002-00005
36. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *Journal of Hypertension*. 1993;11(10):1133–7. DOI: 10.1097/00004872-199310000-00019
37. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(2):154–61. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017
38. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Pavleeva E.E. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability. *Kardiologiya*. 2017;57(11):68–75. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68-75]. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10056
39. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of β -blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):469–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1
40. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2014;64(5):965–82. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903
41. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ et al. Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population: Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007;49(6):1265–70. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708
42. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J et al. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *American Journal of Hypertension*. 2014;27(1):46–55. DOI: 10.1093/ajh/hpt142

43. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(13):1375–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.054
44. Wang Q, Wang Y, Wang J, Zhang L, Zhao M, Wang X et al. Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Kidney Disease Progression in Patients With Chronic Kidney Disease: Results From C-STRIDE. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(12):e015359. DOI: 10.1161/JAHA.120.015359
45. Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Lee S-P, Jeong S-M et al. Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. *Hypertension*. 2020;75(4):982–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14033
46. Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, Licher S, Ikram MA, Hofman A et al. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: A population-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2019;16(11):e1002933. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002933
47. Rouch L, Vidal J-S, Hoang T, Cestac P, Hanon O, Yaffe K. Systolic blood pressure postural changes variability is associated with greater dementia risk. *Neurology*. 2020;95(14):e1932–40. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010420
48. Tully PJ, Dartigues J-F, Debette S, Helmer C, Artero S, Tzourio C. Dementia risk with antihypertensive use and blood pressure variability: A cohort study. *Neurology*. 2016;87(6):601–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002946
49. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.L., Barbarash O.L. et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/ European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131–42. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):131–42]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
50. Zhang Y, Ly C, Yannoutsos A, Agnoletti D, Mourad J-J, Safar ME et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2013;7(2):163–9. DOI: 10.1016/j.jash.2013.01.006
51. Hatala R, Pella D, Hatalová K, Šidlo R. Optimization of Blood Pressure Treatment with Fixed-Combination Perindopril/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension. *Clinical Drug Investigation*. 2012;32(9):603–12. DOI: 10.1007/BF03261915
52. Nagy VL. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Reduction with a Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(7):469–76. DOI: 10.1007/s40261-013-0086-9
53. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8
54. Ostroumova O.D. First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension. *Systemic Hypertensions*. 2014;11(4):9–16. [Russian: Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2014;11(4):9–16]
55. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. *Kardiologiya*. 2013;53(6):25–34. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25–34]
56. Karpov Yu.A., Deev A.D. Uncontrolled arterial hypertension - new possibilities in solving problems of increasing the effectiveness of treatment. *Kardiologiya*. 2012;52(2):29–35. [Russian: Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012;52(2):29–35]
57. Gorbunov V.M., Karpov Yu.A., Deev A.D. PRORYV 2 study: Part II. The effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/ amlodipine on the variability of blood pressure and the quality of life of patients with initially uncontrolled arterial hypertension. *Atmosphere. Cardiology News*. 2014;2:3–10. [Russian: Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Деев А.Д. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014;2:3–10]

Тодоров С. С., Дерибас В. Ю., Казьмин А. С., Тодоров С. С. (мл.)

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

В обзоре приводятся данные о морфологических изменениях в коронарных артериях после стентирования, которые обусловлены повреждением сосудистой стенки. К ним относятся следующие: 1) формирование тромба в месте повреждения интимы; 2) воспаление; 3) пролиферация и миграция гладкомышечных клеток; 4) формирование внеклеточного матрикса. Каждый из указанных патологических процессов имеет морфобиологические особенности. Показана роль фактора Виллебранда в развитии раннего тромбоза после повреждения интимы, что влечет за собой активацию воспалительного ответа с последующей пролиферацией гладкомышечных клеток, синтезирующих внеклеточный матрикс. В развитии данных клеточно-межклеточных изменений лежит гиперэкспрессия белка TGF- β 1, способствующая модуляции различных типов гладкомышечных клеток – контрактильного и секреторного. До сих пор остаются малоизученными вопросы, относящиеся к тонкой регуляции клеточно-межклеточных взаимодействий – путем апоптоза, активации сигнальных молекул mTOR, с помощью микроРНК. В развитии неоатеросклероза, позднего тромбоза остается неизученной динамика изменений в стентах с лекарственным покрытием. Анализ современной литературы показывает, что в ранние сроки (первые часы, дни) после стентирования могут формироваться инициальные механизмы для запуска патологических регенераторных и гиперпластических процессов, приводящих к рестенозу коронарных артерий в области установки стентов. Большая часть исследований проводится на экспериментальном, а не секционном материале, что не позволяет в полной степени объективно интерпретировать полученные данные. Изучение морфологических, молекулярно-биологических изменений в коронарных артериях после стентирования в динамике их развития, в том числе на аутопсийном материале, позволит высказать суждение о рисках развития тромбоза, рестеноза после операций.

Ключевые слова	Коронарный атеросклероз; стентирование; морфология; молекулярная биология; тромбоз; рестеноз; неоатеросклероз
Для цитирования	Todorov S.S., Deribas V.J., Kazmin A.S., Todorov S.S. (jr). Morphological and Molecular-Biological Changes in the Coronary Arteries After Stenting. Kardiologiya. 2021;61(7)79–84. [Russian: Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С., Тодоров С.С. (мл.) Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования. Кардиология. 2021;61(7)79–84].
Автор для переписки	Тодоров Сергей Сергеевич. E-mail: sertodorov@gmail.com

Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения от 2014 г., коронарный атеросклероз занимает лидирующее место в структуре смертности населения во всем мире, ежегодно обуславливая 17,5 млн летальных исходов [1]. Несмотря на достижения современной медицины, атеросклероз коронарных артерий (КА) как причина развития ишемической болезни сердца (ИБС) сохраняет свое приоритетное значение.

В связи с этим основной задачей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» до 2024 г. является снижение смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения, инфаркта миокарда до 30,6 на 100 тыс. населения. Эти показатели должны быть достигнуты за счет увеличения количества рентгенэндоваскулярных вмешательств до 332,3 тыс. единиц, увеличения отношения числа рентгенэндоваскулярных вмешательств на 17% от общего числа выбывших больных, перенесших острый коронарный синдром [2].

В настоящее время хирургическое лечение больных ИБС представлено стентирующими и шунтирующими операциями на сердце. Достигнуты определенные успехи

в лечении таких больных. Однако при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) могут возникать как ранние, так и поздние осложнения. К их числу относятся тромбозы стентов [3], рестенозы сосудов в области установки стентов [4], неоатеросклероз [5].

Морфологическое изучение состояния КА после имплантации стентов в основном посвящено поздним осложнениям ЧКВ, в то время как ранние изменения, возникающие в первые несколько дней после операций в КА, мало описаны.

Морфологические изменения коронарных артерий после стентирования

Известно, что непосредственно после имплантации стента в стенке КА развиваются воспалительная реакция и тромбоз в ответ на повреждение клеток эндотелия. В основном ЧКВ выполняются при прогрессирующем атеросклерозе КА сердца, что характеризуется наличием атером с разрывом или надрывом фиброзной атеросклеротической бляшки.

В местах стентирования КА последовательно возникают следующие изменения:

- 1) формирование тромба в месте повреждения интимы;
- 2) воспаление;
- 3) пролиферация и миграция гладкомышечных клеток (ГМК);
- 4) формирование внеклеточного матрикса [6, 7].

Предполагается, что из поврежденных клеток эндотелия в коронарный кровоток выделяются провоспалительные, тромбогенные факторы, которые запускают каскад коагуляции, активируют тромбоциты.

Важную роль в тромбообразовании играет активация фактора Виллебранда (VWF), содержащегося в разрушенных клетках эндотелия и тромбоцитах. Рецепторное взаимодействие VWF и тромбоцитов осуществляется с помощью гликопротеинов (GP). Они прикреплены к плазматической мембране через гликозилфосфатидилинозитольный якорь [8]. VWF реализует свое действие посредством взаимодействия с двумя GP-рецепторами, локализованными на мембране тромбоцитов (GPIb-IX-V, GPIIb-IIIa). При повреждении эндотелиальной выстилки VWF связывается с рецептором GPIb-IX-V. После данного взаимодействия происходит активация тромбоцитов, и рецепторный комплекс GPIIb-IIIa становится способным связывать VWF с высоким сродством. Таким образом, последовательное взаимодействие VWF с GPIb-IX-V, GPIIb-IIIa играет важную роль в инициации тромбообразования [9].

Замедление скорости кровотока, повреждение клеток эндотелия и тромбоцитарный тромб в просвете стента являются важными факторами для активации полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов), что запускает каскад воспалительной реакции [10].

Кроме того, тромбоциты служат источником провоспалительных медиаторов – тромбоцитарного фактора роста (PGF), тромбоцитарного фактора-4, трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), которые усиливают степень воспалительной клеточной реакции [11].

В дальнейшем тромб покрывается слоем эндотелиоподобных клеток, наблюдается миграция моноцитов и лимфоцитов в глубокие слои тромба и сосудистую стенку [12]. Большое значение отводится развитию дисфункции вновь образованного эндотелия [13], что связано с изменением числа рецепторов к PGF, эндотелину-1, тромбину, фактору роста фибробластов (FGF) [14, 15]. Таким образом, наряду с формированием тромбоцитарно-фибринового тромба происходит активация клеточной воспалительной реакции.

На данном этапе возможно увеличение интенсивности и длительности воспалительного ответа [16]. В воспалительный ответ включаются лимфоциты, комплемент C3a, C5a, Th1, Th2, моноциты, нейтрофилы [17–19], которые секретируют альфа-фактор некроза опухоли (альфа-ФНО), компоненты комплемента, ин-

терлейкины-1, 3, 33 [15]. По мнению некоторых авторов, при этом может наблюдаться высокий уровень экспрессии лейкоцитарного интегринa MAC-1, что усиливает вторичную адгезию лейкоцитов к поврежденной сосудистой стенке, поддерживая тем самым в ней воспалительную реакцию [12, 20]. Несомненно, эти процессы затрудняют репарацию стенки артерии с дальнейшим развитием рестеноза.

Следующий этап морфологических изменений в стенках артерий после стентирования состоит в повышении функциональной активности ГМК, что лежит в основе гиперплазии неоинтимы. Данные клетки могут мигрировать из меди в субэндотелиальное пространство, участвуют в формировании неоинтимы.

Известно, что ГМК сосудистой стенки имеют мультифункциональные потенции, что проявляется сокращением, миграцией, пролиферацией, синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), секрецией факторов роста и цитокинов. Это обусловлено различными морфофенотипическими вариантами ГМК – контрактильным и синтетическим [21].

Данные варианты ГМК могут трансформироваться. Так, контрактильный фенотип ГМК сопровождается увеличением содержания миофиламентов, контрактильного аппарата, уменьшением синтетических органелл [22]. Переход ГМК контрактильного типа в синтетический фенотип называется модуляцией и является специфическим ответом на повреждение во всех сосудистых бассейнах организма. В этом случае ГМК приобретают свойства миофибробластов, что может быть причиной избыточной пролиферации клеток с развитием гиперплазии неоинтимы.

Синтетический фенотип ГМК имеет «эпителиоидную» морфологию. Эти клетки обладают высокой синтетической, пролиферативной активностью, постоянно находятся в состоянии митоза. Кроме того, они могут мигрировать в разные слои стенок артерий, выделяют протеолитические вещества, поддаются апоптозу [21]. Эти клетки содержат поврежденный набор адгезивных рецепторов, что наблюдается при атеросклерозе, рестенозе после ангиопластики или шунтирования КА [23].

Формирование ЭЦМ начинается с 6–8-й недели после стентирования и характеризуется интенсивной пролиферацией эпителиоидных ГМК и активным синтезом протеогликанов, волокон коллагена. Показано, что большая часть неоинтимы в стенке состоит из ЭЦМ, причем клетки (эндотелиоциты, ГМК) составляют всего 11% [24]. По данным J. G. Pickering и соавт. [25], доля коллагенов в рестенозированных участках после баллонной ангиопластики составила около 80%. Кроме того, ремоделированию подвергается и адвентициальный слой, в котором заметно увели-

чение ЭЦМ, количества фибробластов, новообразованных сосудов (ангиогенез) [26].

Молекулярно-биологические особенности изменений коронарных артерий после стентирования

Ранние молекулярно-биологические изменения в КА после стентирования мало изучены. В первую очередь это касается вопросов, связанных с особенностями экспрессии VWF в местах поврежденного и неповрежденного эндотелия, что может вызвать каскад активации свертывающей системы крови [27].

Остается неясным вопрос о выраженности и динамике воспалительной инфильтрации с оценкой иммунотипа клеток (Cd3, Cd4, Cd8, Cd11, Cd15, Cd20, Cd68) в местах стентирования. В случае ремоделирования стенок артерий после стентирования, возникающего в поздние сроки после вмешательства (3–4 мес), некоторые авторы обращают внимание на состояние ГМК, в то же время роль различных типов коллагенов (I, III, IV), металлопротеиназ (ММР-3, ММР-9, ММР-12), эластических волокон и эластина, эндотелиальных факторов (Cd31, Cd34) мало освещена [10, 20].

Как было указано, в развитии ремоделирования – структурной и функциональной перестройки артерий после стентирования, большое внимание уделяется соотношению различных типов ГМК и их молекулярно-биологическим различиям. Так, для секреторных ГМК характерна экспрессия α 4b1 интегринов, молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1. Установлено, что интегрин α 4b1 часто встречается при атеросклерозе артерий [21, 23], а семейство интегринов α v ГМК сочетается с повреждением и изменением структуры стенок артерий с образованием неоинтимы, атеросклеротических бляшек [21–23]. Обсуждается роль интегринов α v β 3 в развитии апоптоза ГМК, что может лежать в основе рестенозических поражений артерий [21–23].

Роль апоптоза в развитии рестенозических процессов, происходящих в артериях после стентирования, крайне актуальна. Показано, что ГМК в состоянии апоптоза генерируют ряд стимулирующих сигналов пролиферации клеток в ответ на повреждение. Одним из подобных медиаторов, регулирующих активность катепсина К, является PLF-1 (пролиферин-1), который может стимулировать рост выживших соседних ГМК путем активации PI3K/Akt/p38МАРК (фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназыВ/p38-митогенактивируемой протеинкиназы) – зависимые и независимые сигнальные каскады mTOR (мишень рапамицина для млекопитающих) [28].

В ряде экспериментов показано, что дефицит катепсина К существенно снижает неоинтимальную гиперплазию за счет снижения экспрессии PLF-1, опосредованной

Toll-подобным рецептором-2/каспазой-8. В отдельных исследованиях приводятся данные о возможности блокирования PLF-1 с помощью нейтрализующего антитела, что предупреждает образование неоинтимы и ремоделирование [28].

Часть исследований посвящена изучению массива микроРНК (miR), а также путей доставки микроРНК экзосомами макрофагов M1 [29]. Известно более 200 молекул miR, которые участвуют в регуляции процессов неоинтимальной гиперплазии, пролиферации и миграции ГМК, апоптозе, рецепторной восприимчивости, продукции компонентов ЭЦМ [30–34].

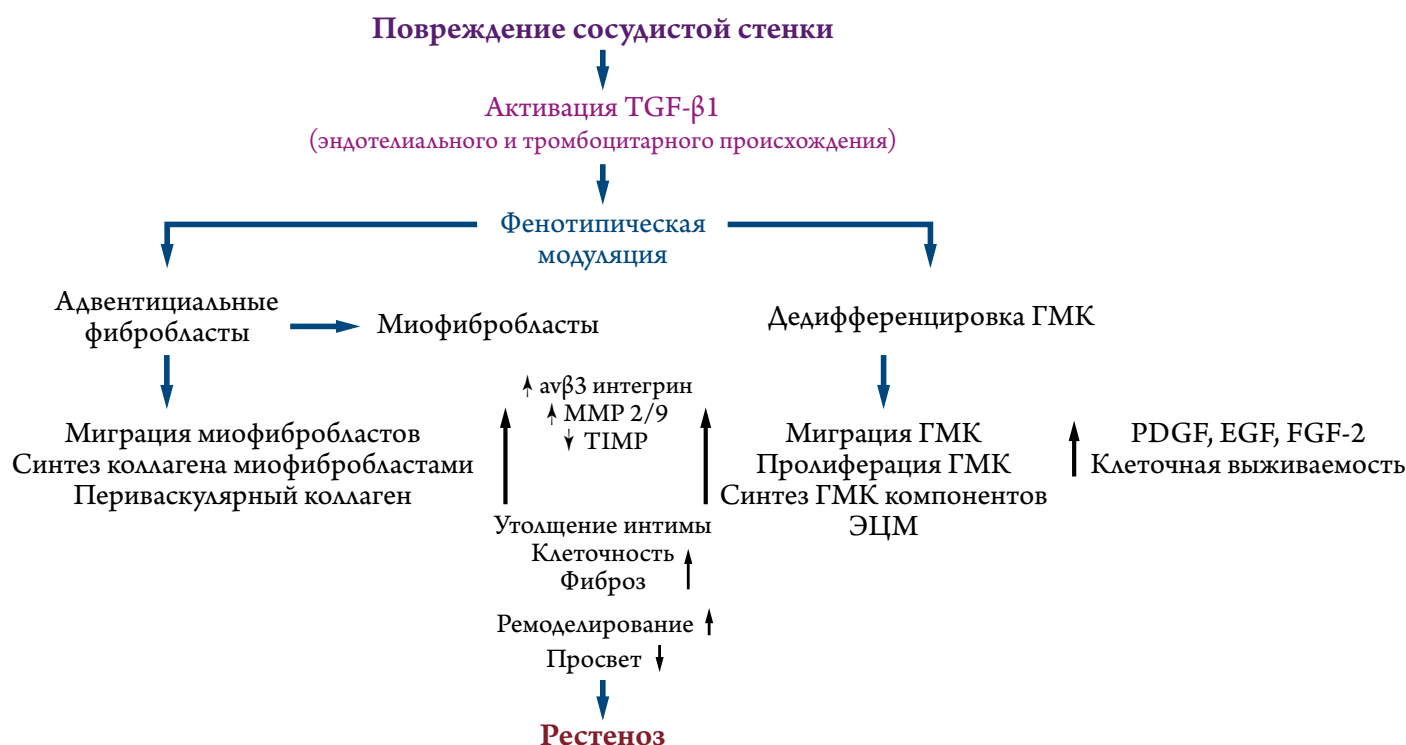
В процессах дифференцировки ГМК большую роль играет TGF- β 1, который может секретироваться клетками эндотелия или тромбоцитами. Возникает семейство секреторных ГМК, миофибробластов, продуцирующих ЭЦМ, коллаген и различные виды протеогликанов. Миграция клеток облегчается индуцированным TGF- β 1 увеличением экспрессии интегрин α v β 3, MMP-2 MMP-9 со снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP).

Пролиферация и миграция ГМК усиливаются за счет опосредованной TGF- β 1 экспрессии факторов PDGF-A (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR-A), PDGF-B (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR-B), EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR), FGF-2 (FIBROBLAST GROWTH FACTOR-2), увеличивается продолжительность жизни этих клеток. При этом может наблюдаться увеличение периваскулярного содержания коллагена. Вследствие этих клеточно-матриксных взаимодействий происходит ремоделирование и утолщение неоинтимы, что приводит к рестенозу (рис. 1, адаптировано по [33]).

Морфологические и молекулярно-биологические процессы в КА после стентирования сложны, многообразны и недостаточно изучены, несмотря на то что ведется большое число исследований, направленных на выявление ключевых звеньев патогенеза данного процесса. Различные иницирующие факторы могут приводить к развитию тромбоза, нарушению репаративных процессов с формированием рестеноза, неоатеросклероза.

В настоящее время для выполнения стентирования КА применяют стенты с лекарственным покрытием (СЛП). Применяемые в коронарных стентах антипролиферативные препараты из числа «лимусов» фармакологически относятся к препаратам рапамициновой природы [35, 36]. «Лимусы» для антипролиферативного лекарственного покрытия имеют специфическую фармакологическую мишень – иммунофилин (FK-связывающий белок-12, англ. FK-binding protein, FKPB-12). Аббревиатура FK произошла от другого названия рапамицина – FK506.

Рисунок 1. Роль TGF- β 1 в развитии рестеноза стента



TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста бета-1; MMP – металлопротеиназы; TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; ГМК – гладкомышечные клетки; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; EGF – эпидермальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов.

Комплекс FKPB-12–лимус связывается с доменом FRB энергочувствительной протеинзависимой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, англ. Mammalian target of rapamycin) и подавляет ее активацию [36].

mTOR также называют FRAP (рапамицинассоциированный белок). Ингибирование mTOR (FRAP) приводит к блокаде митотического деления. При прохождении границы митоза G1/S индуцируется транскрипция генов, кодирующих белки, вовлеченные в синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты. Для транскрипции многих генов, вовлеченных в синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты, требуются транскрипционные факторы семейства E2F. Ингибирование фосфорилирования киназы p70S6, фосфорилирование которой находится под контролем mTOR (FRAP), вызывает супрессию вхождения в фазу S митоза [36].

Таким образом, mTOR (FRAP) – это ключевой регуляторный белок, управляющий метаболическими процессами в клетке. Блокада функции mTOR (FRAP) приводит к остановке клеточного цикла. Конечный фармакодинамический эффект «лимусов» заключается в блокаде формирования избыточного клеточного массива неинтимы, миграции ГМК и сохранении просвета артерии [36].

Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) в своих

рекомендациях, опубликованных в августе 2018 г., предлагает отказаться от использования непокрытых стентов (НПС) в пользу САП во всех возможных случаях (класс рекомендаций IA) [37].

Несмотря на активное изучение проблемы коронарных рестенозов, а также весьма удачные практические разработки по совершенствованию применения САП, степень выраженности рестенозов в области установки коронарных стентов остается высокой (5–10%) [38]. Рестеноз сосуда после применения САП обычно характеризуется богатой протеогликанами неоинтимальной гиперплазией с относительно небольшим количеством ГМК.

Кроме того, неоатеросклеротические изменения в рестенозической ткани наблюдаются раньше и чаще при рестенозе САП [5, 39, 40]. В ряде исследований, в том числе на аутопсийном материале, отмечено, что неоатеросклероз развивается до 33% наблюдений в случаях рестеноза сосуда после имплантации САП, и до 7% наблюдений в рестенозической ткани после установки НПС [39], хотя частота самих рестенозов в НПС превышает таковую в САП на 20–25% [40].

Неоатеросклероз характеризуется ускоренным прогрессированием бляшек (от месяцев до года), при котором происходит накопление богатых липидами пенных макрофагов. Между неоатеросклерозом и предшествующим стентированию атеросклеротическим поражением

связи не выявлено. Накопление пенистых макрофагов – самый ранний морфологический признак неоатеросклероза, который может обнаруживаться как в поверхностных, так и в глубоких отделах неоинтимы [5].

Некротическое ядро обычно содержит дискретные скопления жиробелкового детрита со значительным количеством свободного холестерина и почти полным истощением внеклеточного матрикса. Иногда в некротическом ядре неоатеросклеротической бляшки наблюдается обширное кровоизлияние с отложением фибрина, которое может пропотевать из просвета через трещину или из адвентиции. Кроме того, дальнейшая инфильтрация пенистых макрофагов в неоинтиму приводит к истончению фиброзной бляшки, что может привести к ее разрыву в стенке. Это сопровождается бессимптомным пристеночным тромбозом, что создает субстрат для рестеноза и хронической тромботической окклюзии [41].

Петрификация также может наблюдаться при неоатеросклерозе, причем ее выраженность зависит от длительности нахождения стента в сосуде. Особенностью данного процесса при неоатеросклерозе является кальцификация фибрина, что наблюдается в СЛП с паклитакселом [5].

Механизмы, ответственные за ускоренный атеросклероз в стентированных сегментах, особенно в СЛП, остаются неизвестными, однако предполагается, что незавершенное эндотелиальное покрытие стентированного сегмента способствует этому процессу.

Неполное созревание регенерированного эндотелия, имеющее признаки низкой межклеточной адгезии, сниженной экспрессии антитромботических молекул и уменьшенной продукции оксида азота, в СЛП наблюдается чаще, чем в НПС. Эти процессы, вероятно, обусловлены антипролиферативным эффектом элюируемых препаратов. Плохо сформированные межклеточные контакты лежат в основе нарушенной барьерной функции эндотелия, что усиливает способность липопротеинов проникать в субэндотелиальное пространство и приводит к развитию атеросклеротических бляшек [42–46].

Таким образом, в ранние сроки (первые часы, дни) после ЧКВ могут формироваться инициальные механизмы для запуска патологических регенераторных и гиперпластических процессов, приводящих к рестенозу КА в области установки стентов. Обращает внимание, что большинство исследований проводится на экспериментальном, а не секционном, материале, что не позволяет в полной мере объективно интерпретировать полученные данные. Изучение морфологических, молекулярно-биологических изменений в КА после стентирования в динамике их развития, в том числе на аутопсийном материале, позволит высказать суждение о рисках развития тромбоза, рестеноза после операций.

Авторы не заявляют о конфликте интересов.

Статья поступила 04.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. - Geneva: World Health Organization; 2014. - 302 p. [Av. at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf]. ISBN 978-92-4-156485-4
2. Ministry of Health of Russian Federation. Federal project 'Fight against cardiovascular diseases'. Av. at: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/bssz>. 2019. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/bssz>]
3. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
4. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):183–93. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01742-9
5. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*. 2015;36(32):2147–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv205
6. Pelliccia F, Cianfrocca C, Rosano G, Mercuro G, Speciale G, Pasceri V. Role of Endothelial Progenitor Cells in Restenosis and Progression of Coronary Atherosclerosis After Percutaneous Coronary Intervention: a prospective study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(1):78–86. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.10.020
7. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K et al. Differential Response of Delayed Healing and Persistent Inflammation at Sites of Overlapping Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*. 2005;112(2):270–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937
8. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007;9(1):121–67. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959
9. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand Factor. *Annual Review of Biochemistry*. 1998;67(1):395–424. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395
10. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698–704. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A
11. Freedman JE. CD40-CD40L and Platelet Function: Beyond Hemostasis. *Circulation Research*. 2003;92(9):944–6. DOI: 10.1161/01.RES.0000074030.98009.FF
12. Farb A, Kolodgie FD, Hwang J-Y, Burke AP, Tefera K, Weber DK et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 2004;110(8):940–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30
13. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):40L–48L. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02963-6

14. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular Inflammation and Repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(10):1057–66. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.05.025
15. Speidl WS, Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, Huber K, Maurer G et al. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):285–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.030
16. Welt FGP, Rogers C. Inflammation and Restenosis in the Stent Era. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(11):1769–76. DOI: 10.1161/01.ATV.0000037100.44766.5B
17. Li J-J, Ren Y, Chen K-J, Yeung AC, Xu B, Ruan X-M et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Texas Heart Institute Journal*. 2010;37(1):49–57. PMID: 20200627
18. Wang C-H, Li S-H, Weisel RD, Fedak PWM, Dumont AS, Szmitko P et al. C-Reactive Protein Upregulates Angiotensin Type 1 Receptors in Vascular Smooth Muscle. *Circulation*. 2003;107(13):1783–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061916.95736.E5
19. Hansrani M, Gillespie JL, Stansby G. Homocysteine in Myointimal Hyperplasia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;23(1):3–10. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1526
20. Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong J, McIntire LV et al. Platelet Glycoprotein Iba Is a Counterreceptor for the Leukocyte Integrin Mac-1 (Cd11b/Cd18). *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(2):193–204. DOI: 10.1084/jem.192.2.193
21. Todorov S.S. Smooth myocytes in the pathology of the cardiovascular system. *Russian journal of cardiology*. 2009;14(5):91–4. [Russian: Тодоров С.С. Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2009;14(5):91–4]
22. Moiseeva EP. Adhesion receptors of vascular smooth muscle cells and their functions. *Cardiovascular Research*. 2001;52(3):372–86. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00399-6
23. Gorenne I, Kavaruma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2006;72(1):9–17. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.06.004
24. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *The Lancet*. 2003;361(9353):247–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12275-1
25. Pickering JG, Ford CM, Chow LH. Evidence for Rapid Accumulation and Persistently Disordered Architecture of Fibrillar Collagen in Human Coronary Restenosis Lesions. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(6):633–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00384-0
26. Pels K, Labinaz M, Hoffert C, O'Brien ER. Adventitial Angiogenesis Early After Coronary Angioplasty: Correlation With Arterial Remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(2):229–38. DOI: 10.1161/01.ATV.19.2.229
27. Spiel AO, Gilbert JC, Jilka B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2008;117(11):1449–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827
28. Hu L, Huang Z, Ishii H, Wu H, Suzuki S, Inoue A et al. PLF-1 (Proliferin-1) Modulates Smooth Muscle Cell Proliferation and Development of Experimental Intimal Hyperplasia. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(24):e005886. DOI: 10.1161/JAHA.117.005886
29. Wang Z, Zhu H, Shi H, Zhao H, Gao R, Weng X et al. Exosomes derived from M1 macrophages aggravate neointimal hyperplasia following carotid artery injuries in mice through miR-222/CDKN1B/CDKN1C pathway. *Cell Death & Disease*. 2019;10(6):422. DOI: 10.1038/s41419-019-1667-1
30. Yang J, Fan Z, Yang J, Ding J, Yang C, Chen L. MicroRNA-24 Attenuates Neointimal Hyperplasia in the Diabetic Rat Carotid Artery Injury Model by Inhibiting Wnt4 Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):765. DOI: 10.3390/ijms17060765
31. Feng S, Gao L, Zhang D, Tian X, Kong L, Shi H et al. MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(12):2615–26. DOI: 10.7150/ijbs.36995
32. Liu S, Yang Y, Jiang S, Xu H, Tang N, Lobo A et al. MiR-378a-5p Regulates Proliferation and Migration in Vascular Smooth Muscle Cell by Targeting CDK1. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:22. DOI: 10.3389/fgene.2019.00022
33. Li L, Mao D, Li C, Li M. miR-145-5p Inhibits Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs) Proliferation and Migration by Dysregulating the Transforming Growth Factor- β Signaling Cascade. *Medical Science Monitor*. 2018;24:4894–904. DOI: 10.12659/MSM.910986
34. Wang D, Atanasov AG. The microRNAs Regulating Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation: A Minireview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(2):324. DOI: 10.3390/ijms20020324
35. Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor- β , in intimal thickening after vascular injury. *Cardiovascular Research*. 2007;74(2):223–34. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.02.012
36. Digay A.M. On the question of the antiproliferative coating of coronary stents. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2018;22(2):22–9. [Russian: Дыгай А.М. К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(2):22–9]. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-22-29
37. Corrigendum to: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(37):3096. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz507
38. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015;36(47):3320–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv511
39. Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Kutys R, Ladich ER et al. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *European Heart Journal*. 2013;34(42):3304–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz241
40. Byrne RA, Joner M, Tada T, Kastrati A. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiologica*. 2012;60(5):473–89. PMID: 23018428
41. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(7):379–89. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.62
42. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E et al. Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(5):333–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.030
43. Nakazawa G, Nakano M, Otsuka F, Wilcox JN, Melder R, Pruitt S et al. Evaluation of Polymer-Based Comparator Drug-Eluting Stents Using a Rabbit Model of Iliac Artery Atherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(1):38–46. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957654
44. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(8):439–53. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.64
45. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Valsecchi O, Tsepili M, Motta T et al. Sirolimus-Eluting Stent Implanted in Human Coronary Artery for 16 Months: Pathological Findings. *Circulation*. 2003;107(9):1340–1. DOI: 10.1161/01.CIR.0000062700.42060.6F
46. Todorov S.S. The Role of Smooth Myocytes and Macrophages in Development of Complicated Forms of Arterial Atherosclerosis. *Kardiologija*. 2019;59(1):57–61. [Russian: Тодоров С.С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий. *Кардиология*. 2019;59(1):57–61]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10207

Домницкая Т. М.¹, Сахно Ю. Ф.¹, Седов В. П.², Савина Н. М.³

¹ Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

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

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, Россия

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ СЕРДЦА

Статья посвящена ультразвуковой диагностике опухолей сердца (ОС). За последнее время отмечается рост частоты выявления образований сердца, правильный диагноз на ранней стадии процесса позволяет своевременно провести лечение. До появления двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) прижизненная диагностика ОС проводилась крайне редко. В статье описаны основные эхокардиографические критерии наиболее распространенных доброкачественных, злокачественных, метастатических ОС. Статья иллюстрирована оригинальными эхокардиографическими изображениями.

Ключевые слова	Эхокардиография; доброкачественные опухоли сердца; злокачественные опухоли сердца; метастатические опухоли
Для цитирования	Domnitskaya T.M., Sakhno Yu.F., Sedov V.P., Savina N.M. Echocardiographic Diagnostics of Heart Tumors. Kardiologiya. 2021;61(7):85–92. [Russian: Домницкая Т.М., Сахно Ю.Ф., Седов В.П., Савина Н.М. Эхокардиографическая диагностика опухолей сердца. Кардиология. 2021;61(7) 85–92].
Автор для переписки	Домницкая Татьяна Михайловна. E-mail: dtm1@list.ru

Опухоли сердца (ОС) являются достаточно редким заболеванием, по данным аутопсии, частота выявления первичных новообразований сердца составляет 0,001–1,4%. Все ОС несут потенциальную опасность развития тяжелых осложнений: сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма сердца, перикардита, тампонады сердца. Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и хирургического лечения значительно улучшило прогноз у пациентов с ОС [1–4]. До появления двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) прижизненная диагностика ОС проводилась крайне редко.

По морфологическому принципу ОС подразделяются на доброкачественные и злокачественные. Среди злокачественных новообразований выделяют первичные и вторичные (метастатические) опухоли. Вторичные злокачественные ОС и перикарда встречаются значительно чаще первичных злокачественных опухолей. Среди случайных находок на аутопсии частота метастатического поражения сердца составляет 0,4%, а у больных с установленным диагнозом рака поражение сердца выявляется в 20% случаев. Метастазирование в сердце обычно возникает путем прямого контакта с опухолью, венозного, лимфогенного или артериального распространения [5–8]. К наиболее частым злокачественным образованиям, приводящим к вторичному поражению сердца, относится рак легких, молочной железы, пищевода, желудка, почек, меланома, лимфома и лейкоз [9–11].

Доброкачественный рост ОС отмечается в 75% случаев, среди которых наиболее часто встречаются миксомы – 75–80%, рабдомиомы – 10%, фибромы и липомы – 4%.

В соответствии с классификацией первичных ОС злокачественный рост наблюдается в 25% случаев. Обычно это саркомы: ангиосаркомы – 35%, рабдомиомы – 25%, фибросаркомы – 10% [12].

Выделяют следующие виды вторичных (метастатических) ОС [12]:

1. Мелкоузловые, рассеянные в виде небольших узелков диаметром 0,1–1,0 см, по эпикарду, перикарду, миокарду (74,8%);
2. Крупноузловые – единичные или множественные округлые образования от 2 до 5 см, с четкими границами в перикарде, миокарде или внутрисердечно (17,6%);
3. Диффузно-инфильтративные метастазы – прорастание множественных метастазов в сердце, лимфатические узлы, клетчатку средостения, плевру и грудину (30%).

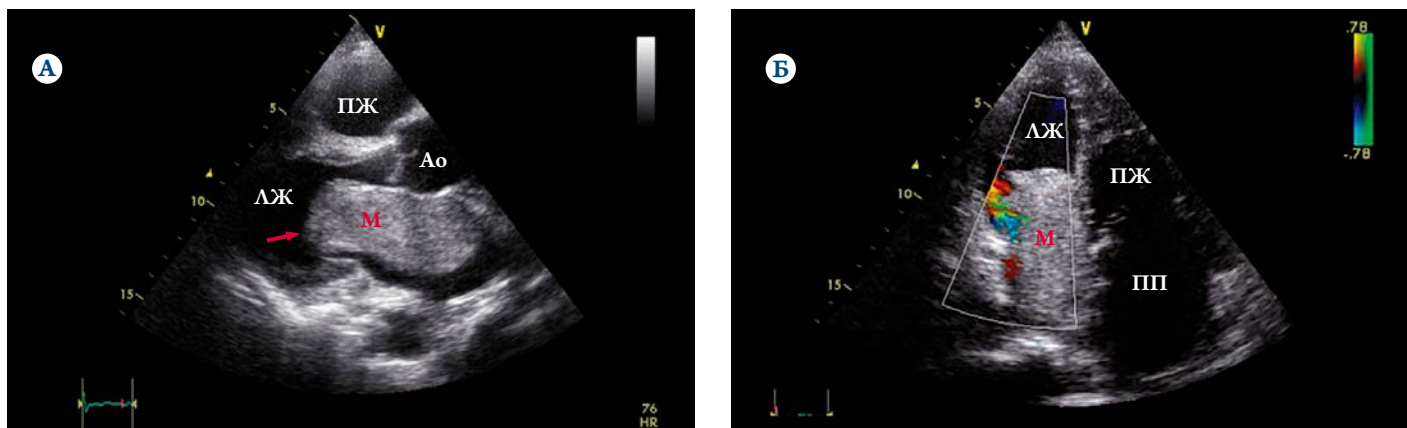
Доброкачественные ОС

Миксома

Миксома – это наиболее часто встречающаяся доброкачественная ОС. Гистологически это доброкачественное инкапсулированное образование, развивающееся из эмбриональных остатков мезенхимы, студневидной консистенции, имеющее строение полипов или папилломатозных разрастаний, возникающих преимущественно в области межпредсердной перегородки (МПП). Обычно миксома имеет ножку, капсулу, овоидное или дольчатое строение тела [2, 13]. Выделяют следующие формы миксом: спорадическую, или «несемейную»; семейную, генетически передающуюся по наследству; миксому как часть миксомокомплекса (Swiss-синдром, Carney-комплекс).

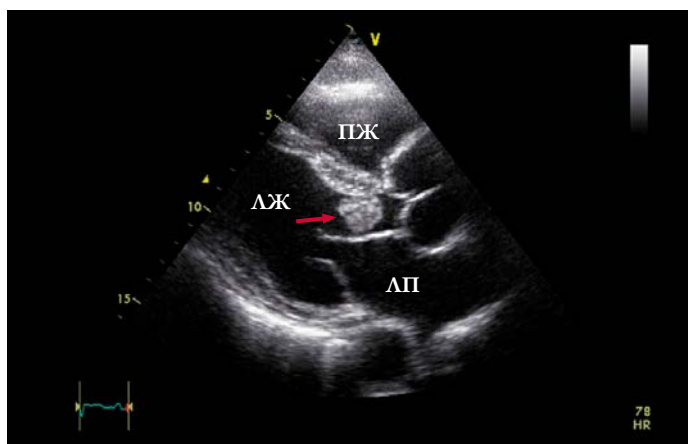
При ЭхоКГ в реальном времени опухоль дает дополнительные облаковидные сигналы в 2D- и М-режимах [14].

Рисунок 1. Миксома больших размеров в полости левого предсердия



А – парастеральный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка: опухоль пролабирует в левое атриовентрикулярное отверстие, имеет ворсинчатый край (стрелка); Б – апикальный доступ, четырехкамерная позиция в режиме цветового доплеровского картирования: визуализируется кровоток, проходящий по латеральной стенке предсердия.
ЛЖ – левый желудочек; М – миксома; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; Ао – аорта.

Рисунок 2. Миксома на тонкой ножке (стрелка) в выносящем тракте левого желудочка, фиксируется к базальной части межжелудочковой перегородки



Парастеральный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

Рисунок 3. Миксома в выносящем тракте левого желудочка (стрелка) в режиме трехмерной реконструкции



Парастеральный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка; Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек.

Как правило, миксома растет в просвет полости левого предсердия (ЛП), но иногда может локализоваться и в правом предсердии (ПП). Располагаясь на ножке, миксома обладает значительной подвижностью и способна проникать во время диастолы в полость левого желудочка (ЛЖ), приводя к обструкции левого атриовентрикулярного (АВ) отверстия.

Локализация миксом сердца может быть разнообразной: ЛП – 79% (рис. 1), ПП – 13%, правый желудочек (ПЖ) – 1,6%, ЛЖ – 1,1% (рис. 2, 3), множественные миксомы – 3,3%, билатеральные миксомы предсердий – 1,1% [2].

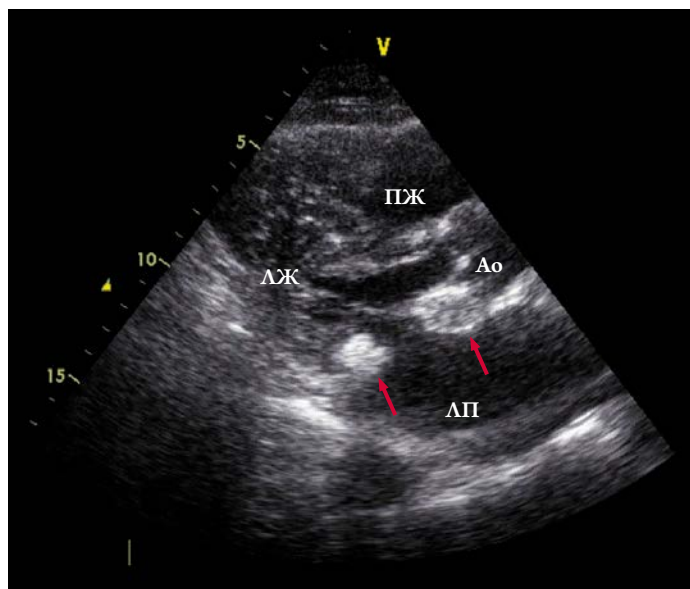
Миксомы нередко имеют необычную форму и строение: плотные овальной, яйцевидной или шаровидной формы образования, дольчатые, эхопозитивные массы, визуализирующиеся в виде нескольких долей, ворсинчатые или гроздьевидные образования.

При миксеме нередко в патологический процесс вовлекаются створки и подклапанные структуры сердца. Так, провисание створок за счет удлинения хорд наблюдается в 9,4% случаев. Дилатация фиброзного кольца, сопровождающаяся относительной митральной недостаточностью, наблюдается в 59,4% случаев, отрыв хорд – в 6,2%.

ЭхоКГ позволяет проводить оценку таких характеристик опухоли, как локализация, размер образования, форма неоплазмы, контуры, подвижность, соотношение с клапанным аппаратом, функциональное состояние клапанного аппарата, состояние миокарда, пораженного опухолевым процессом.

Целый ряд дополнительных внутрисердечных образований могут имитировать миксому сердца, их называют псевдоопухолями [15], к ним относят тромб, абсцесс, гранулема, гумму, очаговый кальцификат (рис. 4), эхинококковую ки-

Рисунок 4. Конгломераты кальция (стрелки) у основания задней и передней створок митрального клапана



Парастернальный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка; Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

сту, инородное тело, имитирующее образование врожденный порок сердца.

Большое значение имеет дифференциальная диагностика миксом с вегетациями и тромбами. Обычно эхокардиографические проявления миксомы достаточно отчетливы. Однако в некоторых случаях диагноз может быть затруднен, например, при атипичной локализации и прикреплении миксомы. Клиническая картина, развитие фибрилляции предсердий, выявление нарушений функции желудочка, дилатация ЛП, а также результаты чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяют дифференцировать тромб от опухоли. В некоторых случаях для верификации дополнительного внутрисердечного образования небольших размеров с диагностической целью назначаются антикоагулянтная терапия и повторная ЭхоКГ [4, 15–17].

Правило «75» [2] описывает признаки, характерные для миксом и доброкачественных ОС: 75% образований сердца являются миксомами, 75% миксом выявляются в области овальной ямки в полости ЛП, 75% миксом в месте прикрепления имеют ножку.

Папиллярная фиброэластома

Папиллярная фиброэластома (ФЭ), по данным хирургических вмешательств, составляет 10% от всех первичных ОС, занимая второе место среди самых распространенных первичных ОС. Современные методы визуализации позволяют выявлять образование на ранних стадиях развития. Эти доброкачественные внутрисердечные опу-

холи преимущественно поражают клапаны сердца, составляя 3/4 всех образований клапанов. У больных с папиллярными ФЭ клинические проявления отсутствуют почти в 30% случаев. Однако осложнения папиллярной ФЭ нередко бывают тяжелыми, так как опухоль может служить причиной инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной эмболии и внезапной смерти.

Макроскопически папиллярная ФЭ представляет собой небольшого размера образование, диаметром менее 1 см (средний диаметр 9 мм). Опухоль имеет характерную форму в виде цветка с множественными лепестками, прикрепленными к эндокарду с помощью короткой ножки. Папиллярные ФЭ чаще всего выявляются на клапанном аппарате сердца (75–90%), но также могут возникать в других отделах сердца – в ЛЖ, в устье правой или левой коронарной артерии, в ушке ЛП, в области МПП или межжелудочковой перегородки (МЖП), ПП, выносящем тракте ЛЖ, евстахиевой заслонке и сети Киари. Поражение клапанов левых отделов сердца наблюдается в 95% случаев, частота поражения аортального клапана (АК) несколько больше, чем поражения митрального клапана. Папиллярные ФЭ чаще выявляются в области средней части створки, а не по свободному краю, что является характерной особенностью наложения Ламбла.

При ЭхоКГ папиллярная ФЭ выявляется как подвижное, небольших размеров образование, обычно имеющее ножку, фиксированную к клапану или, реже, к эндокардиальной поверхности. В большинстве случаев образование визуализируется как флотирующая или эхопозитивная масса в различные фазы сердечного цикла. ФЭ обычно имеет «головку», в некоторых случаях может визуализироваться в виде вытянутых нитевидных ворсин. В большинстве случаев опухоль имеет «мерцающий» ворсинчатый край, что отличает образование от тромба.

Дифференциальную диагностику следует проводить с вегетациями, наложениями Ламбла, тромбозом, другими ОС, кальцификацией клапанов. При ЭхоКГ наложения Ламбла сложно отличить от папиллярной ФЭ. Наложения Ламбла АВ-клапанов выявляются в местах смыкания створок на их предсердной поверхности, на полулунных клапанах могут определяться в любом месте. Эти нитевидные образования, впервые описанные Ламблом, образуются в местах соприкосновения створок клапанов при их смыкании и являются следствием незначительного повреждения эндотелия. Данные нитевидные образования, в отличие от папиллярной ФЭ, не возникают на артериальной стороне полулуний АК или пристеночно на эндокарде. Папиллярная ФЭ обычно имеет большие размеры, желеобразную консистенцию, образование выявляется на клапанах на расстоянии от линии смыкания створок.

Рабдомиома

Рабдомиома – самая распространенная интрамиокардиальная опухоль у детей, составляет 60% детских ОС. Известна связь рабдомиомы с туберозным склерозом, характеризующимся гамартомами в некоторых органах, эпилепсией, умственной отсталостью и изменениями кожи [18, 19]. У 50% младенцев с туберозным склерозом выявляется рабдомиома [20, 21].

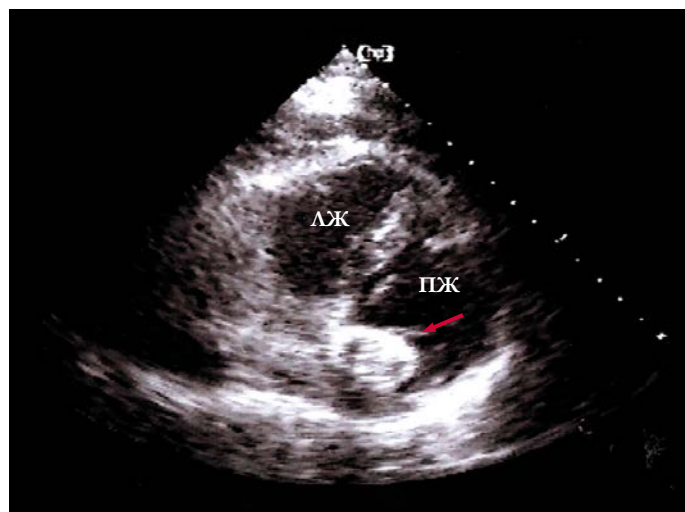
Размеры опухоли могут быть от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, иногда опухоли имеют ножку, нередко приводят к обструкции выносящего или приносящего трактов желудочка. Рабдомиомы – почти всегда множественные опухоли, возникающие с одинаковой частотой в ЛЖ или ПЖ, рост образования может происходить в стенке желудочка или на створках АВ-клапанов. По данным ЭхоКГ, опухоль имеет четкие контуры и выглядит ярче окружающего неизмененного миокарда.

Характерной особенностью рабдомиом является спонтанный регресс опухолевого процесса. Нередко опухоль уменьшается в размерах или количестве в возрасте пациента до 4 лет. Однако у взрослых пациентов регресс наблюдается реже. У пациентов без клинических проявлений проводится тактика динамического наблюдения. Хирургическое лечение требуется в случаях, если опухоль большого размера приводит к структурным или гемодинамическим осложнениям.

Фиброма

Фиброма сердца представляет собой врожденное новообразование, которое чаще диагностируется у детей, 1/3 из которых младше 1 года. Подобно рабдомиомам, данные опухоли нередко выявляются при внутриутробном исследовании. Опухоль определяется одинаково часто у лиц мужского и женского пола, средний возраст пациентов с фибромой 13 лет [22]. Фиброма сердца нередко выявляется при генетически детерминированном синдроме Горлина с полиорганным поражением в виде множественных карцином базальных клеток, кист челюсти, аномалий развития скелета. У таких больных могут наблюдаться боль в грудной клетке, цианоз, нарушения ритма сердца, признаки СН, синкопальные состояния, внезапная смерть. У 30% пациентов заболевание протекает бессимптомно. Типичной локализацией фибромы являются свободная стенка ЛЖ, МЖП, ПЖ. Фиброма обычно представляет собой образование с четкими контурами, иногда с кальцификатами, без кистозных изменений, некроза и кровоизлияний. Эхокардиографическим критерием фибромы служит выявление небольшого, неподвижного, плотного, овоидной формы экзогенного образования без капсулы, с гладкой, блестящей поверхностью и четкими границами в стенке желудочка (рис. 5). Для фибромы характерен инфильтративный рост, обра-

Рисунок 5. Фиброма, прилежащая к медиальному сегменту нижней стенки левого желудочка (стрелка)



Парастернальный доступ, позиция по короткой оси левого желудочка. ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

зование редко имеет ножку. Опухоль обычно имеет размер от 1 до 10 см, может приводить к обструкции выносящего тракта желудочка. В некоторых случаях опухоль может иметь узловую форму и имитирует гипертрофическую кардиомиопатию.

Злокачественные ОС

Саркома

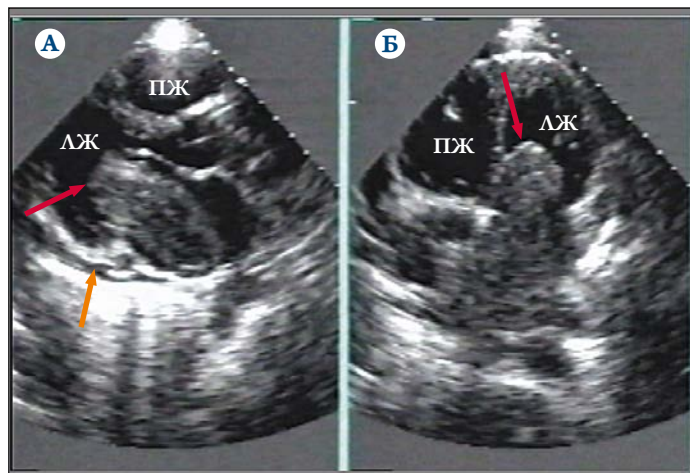
Саркома сердца наиболее часто диагностируется в возрасте от 30 до 40 лет, выявляется одинаково часто у мужчин и женщин. Опухоль может поражать любой отдел сердца, наиболее часто выявляется в ЛП и ЛЖ [2, 4, 23, 24]. Эхокардиографическая картина сарком неспецифична, диагностика требует гистологического подтверждения. Рабдомиосаркомы составляют 20% от общего числа сарком, характерно множественное поражение миокарда без предрасположенности к определенной локализации. Фибросаркомы, гистиосаркомы и остеосаркомы являются гистологическими подтипами сарком. Типичная локализация остеосарком – область впадения легочных вен, нередко с распространением опухолевого процесса в сосуды.

К эхокардиографическим критериям злокачественных новообразований относятся малоподвижность или неподвижность опухоли, атипичная локализация, отсутствие у образования ножки, тесная взаимосвязь со структурами сердца или его клапанным аппаратом, интрамуральный рост, наличие экссудативного перикардита.

Ангиосаркома

Ангиосаркома сердца имеет наибольшее распространение среди сарком сердца. Опухоли представляют собой злокачественные новообразования из волокон со-

Рисунок 6. Ангиосаркома больших размеров, овоидной формы в полости левого предсердия (красные стрелки)



Выпот в полости перикарда указан оранжевой стрелкой.
А – парастеральный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка; Б – апикальный доступ, четырехкамерная позиция.
ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

судистой ткани, кровеносных и лимфатических сосудов и их производных (14,8%), в 2 раза чаще встречаются у мужчин. Типичной локализацией опухоли является ПП и перикард. В 44% случаев от общего числа ангиосарком опухоль встречается в полости ЛП [23, 24]. Ангиосаркома ЛП с ростом злокачественного образования из области устья легочной вены показана на рис. 6, эхокардиограмма опухоли из чреспищеводного доступа – на рис. 7.

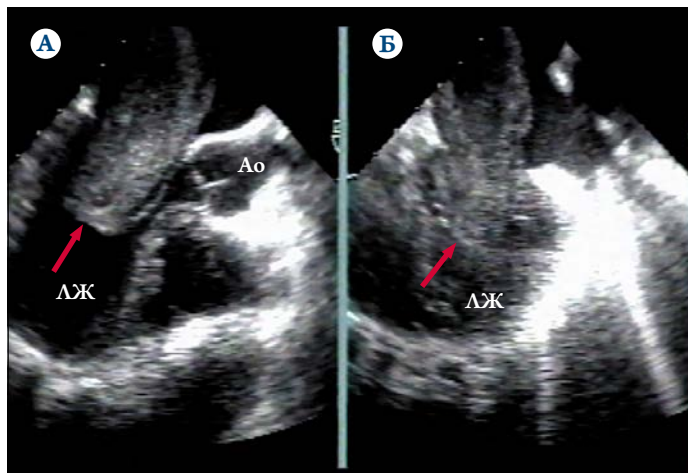
Признаки и клинические симптомы ангиосарком неспецифичны и могут проявляться правожелудочковой СН, симптомами, связанными с поражением перикарда и обструкцией полых вен.

С помощью ЭхоКГ чаще всего выявляют саркому в виде дополнительного образования в полости ПП, расположенного на широком основании вблизи нижней полой вены. Возможно распространение опухолевого процесса по эпикарду, эндокарду или внутрисполостное. Быстрый рост неоплазмы может приводить к нарушению транстрикуспидального кровотока. Для исключения обструкции проводится расчет параметров среднего и максимального градиентов транстрикуспидального диастолического потока. Исследование выполняется из апикального доступа четырехкамерной позиции или парастерального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне АК.

Злокачественная мезотелиома перикарда

Злокачественная мезотелиома перикарда в большинстве случаев протекает под маской других заболеваний: перикардита, идиопатического миокардита, ревматизма, панкреатита. Диагностический алгоритм включает следующие исследования: электрокардиографию, ЭхоКГ, МРТ, радиоизотопное сканирование сердца, тонкоигольную

Рисунок 7. Ангиосаркома левого предсердия (стрелки) в различные периоды диастолы (А, Б)



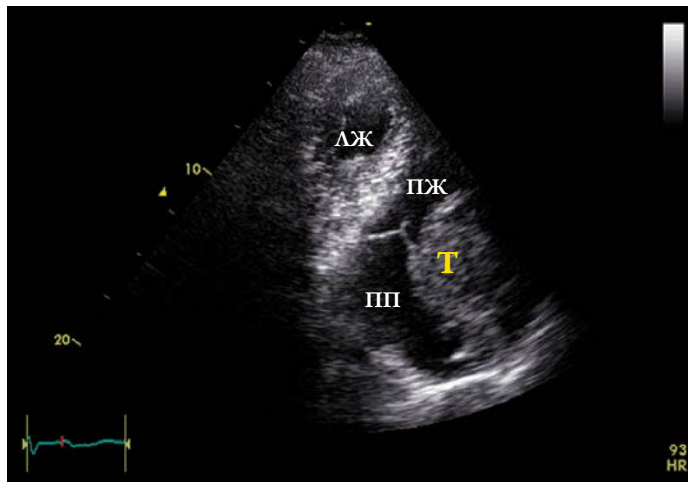
Чреспищеводная эхокардиограмма, длинная ось выносящего тракта левого желудочка; Ао – аорта; ЛЖ – левый желудочек.

пункционную биопсию перикарда с цитологическим исследованием экссудата [2, 4].

Наиболее постоянными клиническими симптомами мезотелиомы перикарда являются тупая боль в области сердца, одышка, отеки. Возникновение боли связывают с интрамуральным ростом неоплазмы и появлением в полости перикарда массивного выпота [25, 26].

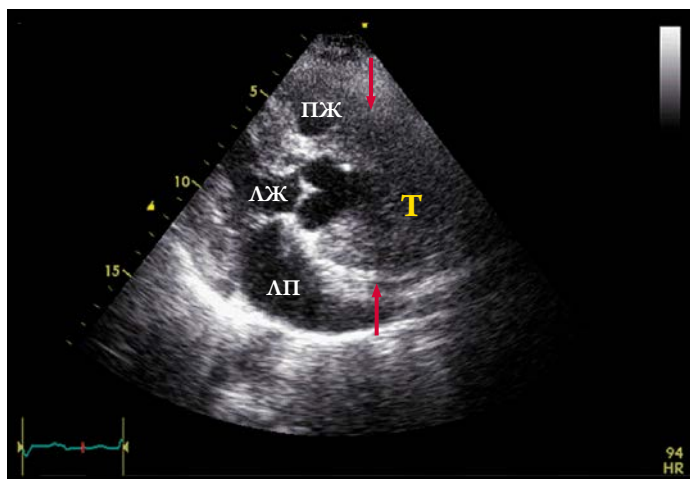
Особенностью выпота является очень быстрое накопление, как правило, геморрагической жидкости в полости перикарда, в том числе после ее эвакуации – «неиссякаемый выпот». Этот феномен сложно объяснить нарушением резорбции экссудата мезотелием вследствие замещения его опухолью, так как «неиссякаемый выпот» встречается и при малых размерах опухоли, когда

Рисунок 8. Злокачественная мезотелиома перикарда, распространяющаяся со стороны передней стенки правого желудочка в полость правого предсердия



Модифицированная апикальная четырехкамерная позиция.
ЛЖ – левый желудочек; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; Т – опухоль.

Рисунок 9. Злокачественная мезотелиома перикарда, муфтообразно охватывающая корень и восходящий отдел аорты (стрелки)



Модифицированная парастеральная позиция по длинной оси левого желудочка.
ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; Т – опухоль.

большая часть мезотелия сердца сохранена. Основными объективными симптомами служат увеличение размеров сердца, исчезновение сердечного толчка, глухость тонов, тахикардия, гипотония.

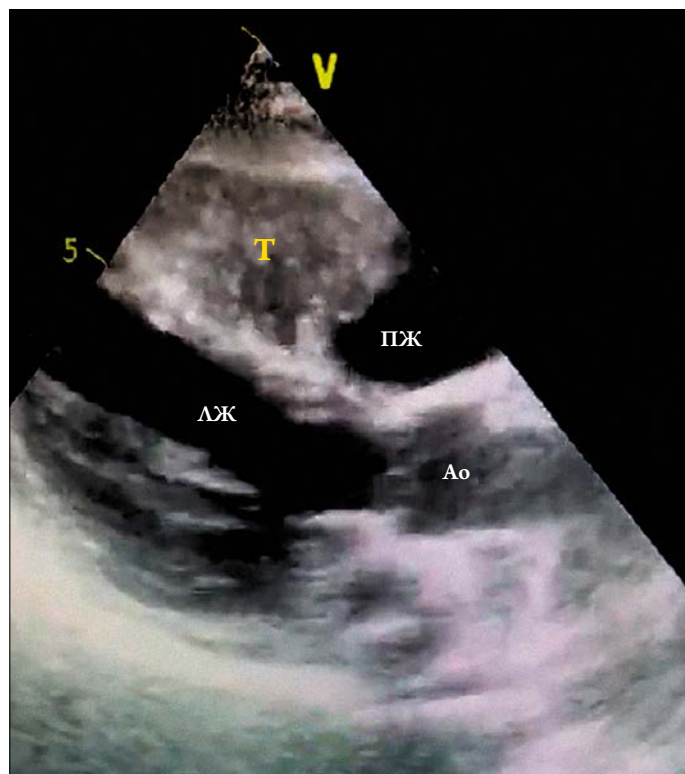
Эхокардиограмма злокачественной мезотелиомы перикарда представлена на рис. 8, в увеличенных правых отделах сердца, в области АВ-борозды, визуализируется эхопозитивное образование с четкими контурами, больших размеров – 7×8 см. Данное образование выдается в полость ПП и ПЖ, не нарушая ламинарный транстрикуспидальный кровоток. В парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ это образование, плотно прилежащее к аорте, муфтообразно охватывает корень и восходящий отдел аорты (рис. 9).

Метастатические злокачественные ОС

Метастатические злокачественные ОС имеют значительно большее распространение по сравнению с первичными опухолями. Частота случаев составляет 4% среди всех аутопсий и 20% – у умерших от злокачественного новообразования. Метастатические опухоли могут иметь имплантационное распространение, характерное для опухолей средостения (рис. 10), гематогенное, лимфогенное и внутрипросветное внутривенное по нижней полой вене. Метастазирование может наблюдаться в виде локального или диффузного поражения [27].

В качестве примера внутрипросветного распространения по нижней полой вене представлено изображение метастатической опухоли ПП (рис. 11). Образование приводит к обструкции правого АВ-отверстия, первичной опухолью в данном примере является лейомиосаркома матки.

Рисунок 10. Метастатическая опухоль правого желудочка, приводящая к обструкции его полости



Парастеральный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка. Имплантационное распространение образования, первичной опухолью является опухоль средостения.
Ао – аорта; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; Т – опухоль.

Выпот в полости перикарда или признаки тампонады сердца могут быть первым проявлением метастатического поражения сердца. Определить тип метастатического поражения с помощью ультразвукового метода исследования сложно. Правильной диагностике помогает тщательное изучение анамнеза заболевания и динамики первичного опухолевого процесса.

Экстракардиальные опухоли перикарда и средостения, сдавливающие сердце

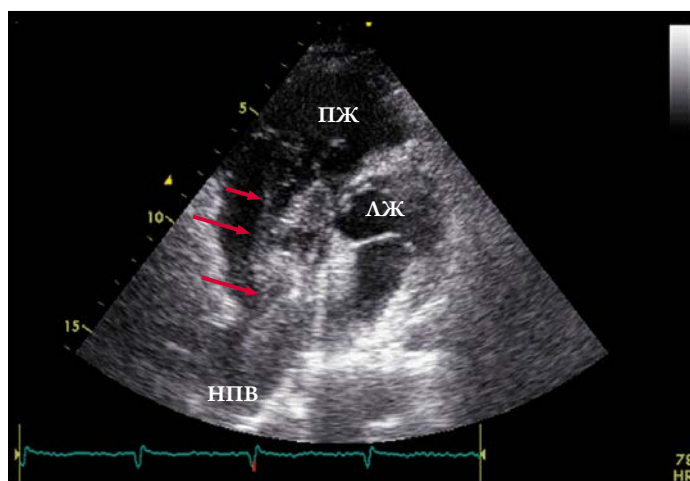
Подразделяются на доброкачественные и злокачественные опухоли, первичные и вторичные.

Тимома

Тимома представляет собой образование, являющееся производным из клеточных элементов тимуса. У взрослых пациентов тимомы диагностируют значительно чаще других новообразований передневерхнего средостения. Опухоль выявляется одинаково часто у мужчин и женщин в любой возрастной группе. Больше 50% пациентов с тимомой наблюдаются с миастенией Гравис.

По гистологическому признаку опухоли тимуса могут быть представлены эпителиальными, солидными, веретеноклеточными, эпидермоидными или смешанными

Рисунок 11. Метастатическая опухоль правого предсердия (стрелки), приводящая к обструкции правого атриовентрикулярного отверстия



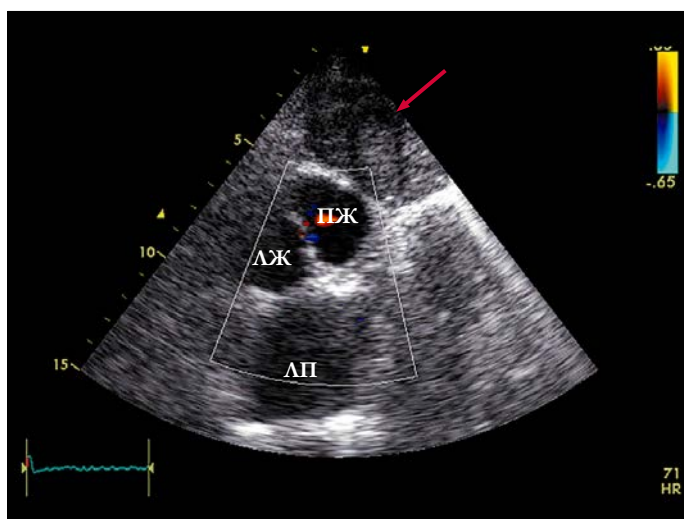
Субкостальный доступ, модифицированная позиция. Отмечается внутрисердечный рост образования по нижней полой вене. Первичной опухолью является лейомиосаркома матки. ЛЖ – левый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, ПЖ – правый желудочек.

формами. Общим патоморфологическим признаком тимом является наличие фиброзной капсулы с отходящими от нее фиброзными перегородками, которые разделяют паренхиму опухоли на доли.

К доброкачественным образованиям относятся $\frac{2}{3}$ тимом, из которых 10% представлены простыми кистами и обычно имеют небольшие размеры и капсулу [4, 27]. На рис. 12 приведена эхокардиограмма доброкачественной тимомы в виде инкапсулированного образования, расположенного за передней стенкой ПЖ. Однако «доброкачественная опухоль» – условное понятие, так как нередко наблюдаются инфильтративный рост, метастазирование, рецидивы после удаления. У большинства больных с тимомами симптоматика отсутствует, опухоль выявляется случайно при рентгенографии органов грудной клетки. Появление симптомов обусловлено инвазией злокачественной опухоли. При этом возникает боль в области грудной клетки, появляются кашель, дисфагия, слабость, одышка или синдром верхней полой вены.

В 20–30% случаев у больных выявляется злокачественная тимом, для которой характерны бурный инфильтративный рост, а также раннее и обширное метастазирование. В основном при злокачественной тимоме

Рисунок 12. Тимом (стрелка), инкапсулированное образование, прилежащее к передней стенке правого желудочка



Модифицированная апикальная четырехкамерная позиция. ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

прогрессирование процесса наблюдается в ближайшие лимфатические узлы, реже – в отдаленные органы.

ОС относятся к чрезвычайно редкой патологии с полиморфной клинической картиной. В течение длительного времени патологию выявляли преимущественно на аутопсии, для подтверждения диагноза требуется проведение ряда дополнительных исследований. Трансторакальная ЭхоКГ в условиях сниженной акустической доступности не всегда дает исчерпывающую информацию об опухолях сердца. Для уточнения локализации, места фиксации опухоли, оценки морфологического состояния клапанного и хордального аппарата пациенту показана ЧП ЭхоКГ. Метод отличается большей чувствительностью в диагностике опухолей небольших размеров и сопутствующего опухолевого процесса. Помимо этого, показаны КТ и МРТ для уточнения размеров образования, исключения распространения процесса на прилежащие к сердцу органы и ткани, оценки структурного состава образования, позволяющей дифференцировать твердые, жидкие, геморрагические и жировые составляющие опухоли.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Статья поступила 15.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

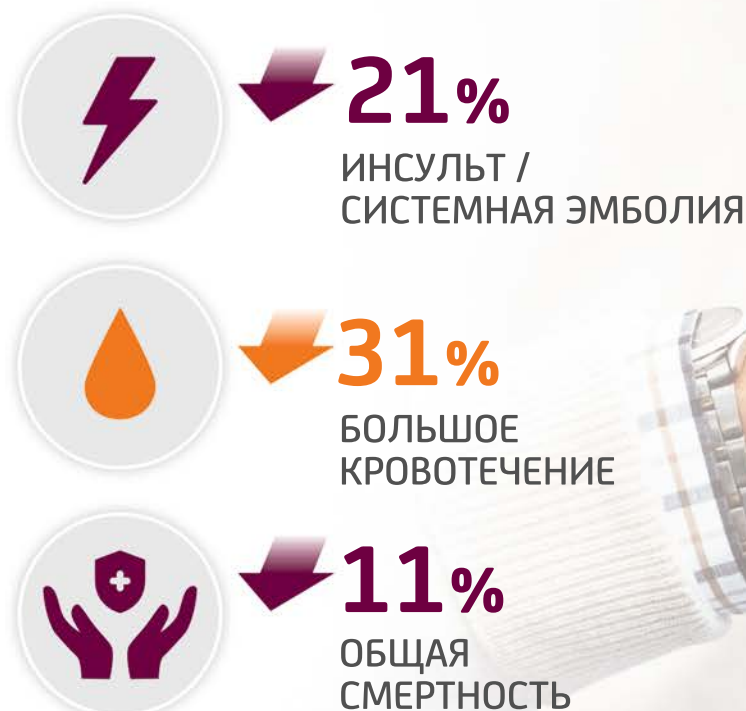
1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). - М.: Р.А. Herzen MS-RI branch of the FSBI 'NMIC of Radiology' МН RF; 2018. - 250 p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ 'НМИЦ радиологии' Минздрава России. 2018; - 250с]. ISBN 978-5-85502-243-8
2. Tsukerman G.I., Malashenkov A.I., Kavsadze V.E. Tumors of the heart (clinic, diagnosis and results of surgical treatment). - М.: Publishing house of the National Research Center of the USSR named after A.N. Bakulev RAMS; 1999. - 268 p. [Russian: Цукерман Г.И., Ма-

- лашенков А.И., Кавсадзе В.Э. Опухоли сердца (клиника, диагностика и результаты хирургического лечения). – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 1999. – 268с]. ISBN 978-5-7982-0022-1
3. Fernandes F, Soufen HN, Ianni BM, Arteaga E, Ramires FJA, Mady C. Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2001;76(3):231–7. DOI: 10.1590/S0066-782X2001000300006
4. The practice of clinical echocardiography. Otto CM, editor -Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. – 1002 p. ISBN 978-0-323-40125-8
5. Yano M, Katoh T, Nakajima Y, Iwanaga S, Kin R, Kozawa E et al. Uterine intravenous leiomyomatosis with an isolated large metastasis to the right atrium: a case report. *Diagnostic Pathology*. 2020;15(1):4. DOI: 10.1186/s13000-019-0913-2
6. Jordan CP, Costello JP, Endicott KM, Reyes C, Hougen TJ, Cummings SD et al. Intracardiac tumor causing left-ventricular outflow tract obstruction in a newborn. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2016;28(3):170–2. DOI: 10.1016/j.jsha.2015.12.006
7. Wang J-G, Wang B, Hu Y, Liu J-H, Liu B, Liu H et al. Clinicopathologic features and outcomes of primary cardiac tumors: a 16-year-experience with 212 patients at a Chinese medical center. *Cardiovascular Pathology*. 2018;33:45–54. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.01.003
8. Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Bruckner BA, Reardon MJ. A Rare Case of Left Atrial Hemangioma: Surgical Resection and Reconstruction. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2016;12(1):51–4. DOI: 10.14797/mdcj-12-1-51
9. Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac Tumors - diagnosis and surgical treatment. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2014;111(12):205–11. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0205
10. Gaisendrees C, Eghbalzadeh K, Mader N, Wahlers TCW. Intracardiac Metastasis from a Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon Reports*. 2019;8(1):e41–3. DOI: 10.1055/s-0039-1698406
11. Akhunova S.Yu. Echocardiographic diagnosis of volumetric heart formations. *Practical medicine*. 2017;2(103):28–33. [Russian: Ахунова С.Ю. Эхокардиографическая диагностика объемных образований сердца. *Практическая медицина*. 2017;2(103):28–33]
12. Petrovsky B.V., Konstantinov B.A., Nechaenko M.A. Primary heart tumors. -M.: Medicine;1997. - 147 p. [Russian: Петровский Б.В., Константинов Б.А., Нечаенко М.А. Первичные опухоли сердца. - М.: Медицина, 1997. – 147с]. ISBN 978-5-225-02698-1
13. Herbst A, Padilla MT, Prasad AR, Morales MC, Copeland JG. Cardiac Wegener's granulomatosis masquerading as left atrial myxoma. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;75(4):1321–3. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04662-3
14. Lokhandwala J, Liu Z, Jundi M, Loyd A, Strong M, Vannan M. Three-Dimensional Echocardiography of Intracardiac Masses. *Echocardiography*. 2004;21(2):159–63. DOI: 10.1111/j.0742-2822.2004.03013.x
15. Burakovskiy V.I., Bokeria L.A. Cardiovascular surgery. Guide. -M.: Medicine;1989. - 752 p. [Russian: Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Руководство. - М.: Медицина; 1989. - 752с]. ISBN 5-225-0677-9
16. Al-Fakhouri A, Janjua M, DeGregori M. Acute myocardial infarction caused by left atrial myxoma: Role of intracoronary catheter aspiration. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2017;36(1):63.e1-63.e5. DOI: 10.1016/j.repc.2016.08.008
17. Mehmood F, Nanda NC, Vengala S, Winokur TS, Dod HS, Frans E et al. Live Three-Dimensional Transthoracic Echocardiographic Assessment of Left Atrial Tumors. *Echocardiography*. 2005;22(2):137–43. DOI: 10.1111/j.0742-2822.2005.03088.x
18. Revunenkov G.V., Petrenets T.N. Comprehensive approach to severity assessment of cardiovascular hemodynamic disorders in patients with rhabdomyomas. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(3):198–201. [Russian: Ревуненков Г.В., Петрениц Т.Н. Комплексный подход к оценке выраженности гемодинамических нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с рабдомиомами. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(3):198–201]. DOI: 10.15690/pf.v14i3.1745
19. Altmann J, Kiver V, Henrich W, Weichert A. Clinical outcome of prenatally suspected cardiac rhabdomyomas of the fetus. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;48(1):74–81. DOI: 10.1515/jpm-2019-0246
20. Jiménez Casso S, Benito Bartolomé F, Sánchez Fernández-Bernal C. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis: clinical symptoms and course in 18 cases diagnosed in childhood. *Anales Espanoles De Pediatría*. 2000;52(1):36–40. PMID: 11003857
21. Kocabaş A, Ekici F, Çetin İİ, Emir S, Demir HA, Arı ME et al. Cardiac Rhabdomyomas Associated with Tuberous Sclerosis Complex in 11 Children: Presentation to Outcome. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013;30(2):71–9. DOI: 10.3109/08880018.2012.734896
22. Lee YJ, Kramer CM. Fourteen-Year Follow-Up Cardiac Magnetic Resonance Imaging of a Large Septal Cardiac Fibroma. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(7):e009118. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009118
23. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V et al. Surgical Treatment of Primary Cardiac Sarcomas: Review of a Single-Institution Experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;101(2):698–702. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.087
24. Siontis BL, Leja M, Chugh R. Current clinical management of primary cardiac sarcoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020;20(1):45–51. DOI: 10.1080/14737140.2020.1711738
25. Karpova N.Yu., Chipigina N.S., Rogov K.A., Sdvizhkov A.M., Rashid M.A., Banova J.I. et al. Pericardial mesothelioma with thrombovascular complications (case study). *Archive of internal medicine*. 2017;7(6):474–9. [Russian: Карпова Н.Ю., Чипигина Н.С., Рогов К.А., Сдвижков А.М., Рашид М.А., Банова Ж.И. и др. Мезотелиома перикарда с тромбоваскулярными осложнениями (случай из практики). *Архив внутренней медицины*. 2017;7(6):474–9]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-474-479
26. Wang X, Ren W, Xiao Y, Qiao W, Li Y, Cui L et al. A giant, well-differentiated papillary mesothelioma of the left atrioventricular groove: Case report and brief review of the literature. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2019;47(9):564–7. DOI: 10.1002/jcu.22730
27. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop JA, Jang SJ, Ro J, Petersson F et al. Thymoma: a clinicopathological correlation of 1470 cases. *Human Pathology*. 2018;73:7–15. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.08.018

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



«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 ВТЗ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные 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) (энноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость 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), кровоизлияние, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре 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, тромбоза 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, тромбоза 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 варфарином. ** 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 MIDAS^{3,4}. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁵.

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.chmnc.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, ВТЗ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямая оральная антикоагулянт, 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). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁴ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵ наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62-73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ОП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/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. ⁴ По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1