

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

11'2021

Том 61

ФОКУСНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА-КАРДИОЛОГА. РОССИЙСКИЙ
СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

ХОБЛ У БОЛЬНЫХ ИБС УХУДШАЕТ
ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ
ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С АГ, ПЕРЕНЕСШИХ
ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ

ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА,
ВЫПОЛНЕННОЙ В УСЛОВИЯХ
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ЗНАЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО
УГЛА QRS-T ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АГ

АНАЛИЗ СООТВЕТСТВИЯ НАЗНАЧЕННОЙ
ТЕРАПИИ СИСТЕМЕ EURO FORTA
У ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХСН

СНСФВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ:
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ

ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ
ТРОМБОЭМБОЛИИ У ЖЕНЩИН

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНЫ В БОРЬБЕ С ХНИЗ



СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ*
ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



ЮПЕРИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ¹⁻⁵

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. ЮПЕРИО. Валсартан-сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. Р/У № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** **Сердечная недостаточность.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в 2 раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ИАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы – 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юперิโอ входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперิโอ (клинически выраженное снижение АД, гипотензия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертензивной болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперิโอ можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. **Пациенты особых категорий.** **Пациенты с нарушениями функции почек.** У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Юперิโอ у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Пациенты с нарушениями функции печени.** У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Юперิโอ не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперิโอ у детей и подростков нет. **Применение у пациентов старше 65 лет.** У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. **Противопоказания.** - Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. - Одновременное применение с препаратами, содержащими аликисрен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). - Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин цирроз и холестаза. - Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. - Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** - Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. - При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. - Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. - Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негнойной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. - Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. - Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** **Сердечная недостаточность.** Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гиперкалиемия; часто - гипокалиемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль, нечасто - ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипотензия; часто - обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушение функции почек; часто - почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - повышенная утомляемость, астения. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение. **Взаимодействие.** - Одновременное применение с препаратами, содержащими аликисрен, у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. - Одновременное применение не рекомендовано: АРА - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, силденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

1. Januzzi J.L., et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821; PROVE-HF: многоцентровое проспективное открытое исследование у пациентов с СНнФВ, продолжительностью наблюдения 52 недели; n = 794. 2. Williams B. et al. Hypertension. 2017;69(3):411-420; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительностью 52 недели; n=114. 4. Dzau V, Braunwald E. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63. 5. Ambrosy A.P. et al. JACC. 2020; 76(9):1034-1048. Мультицентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНнФВ, госпитализированных по причине ОДЖН, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. *Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/UPE/ALL/072/10

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

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

11'2021

Том 61

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных
подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.11.2021. 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

РЕКОМЕНДАЦИИ

Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ Мареев Ю. В., Джигоева О. Н., Зоря О. Т., Писарюк А. С., Вербилло С. Л., Скалецкий К. В., Ионин В. А., Драпкина О. М., Алехин М. Н., Саидова М. А., Сафарова А. Ф., Гарганеева А. А., Боценко А. А., Овчинников А. Г., Чернов М. Ю., Агеев Ф. Т., Васюк Ю. А., Кобалава Ж. Д., Носиков А. В., Сафонов Д. В., Худорожкова Е. Д., Беленков Ю. Н., Митьков В. В., Митькова М. Д., Мацкеплишвили С. Т., Мареев В. Ю.	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Мирзаев С. Г., Шульженко Л. В., Рамазанов Д. М., Омаров А. А., Иметова Ж. Б., Першуков И. В.	24
Кардиопротективные возможности хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку Опольская С. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Заболотских Т. Б., Скибицкий А. В.	33
Влияние анемии на результаты реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения Купряшов А. А., Кукукина Е. В., Хичева Г. А., Хайдаров Г. А.	42
Значение пространственного угла QRS-T для оценки тяжести поражения сердца у больных артериальной гипертонией Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Саидова М. А.	49

Анализ соответствия назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью <i>Тарловская Е. И., Омарова Ю. В.</i>	57
Эффективность триметазидина – селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот в лечении больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью <i>Бубнова М. Г., Аронов Д. М.</i>	65
Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров <i>Гракова Е. В., Яковлев А. В., Шилов С. Н., Березикова Е. Н., Копьева К. В., Яковлева Н. Ф., Огуркова О. Н., Тепляков А. Т.</i>	77

ОБЗОРЫ

Особенности легочной тромбоэмболии у женщин <i>Васильцева О. Я., Витт К. Н., Чернявский А. М.</i>	89
Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы <i>Драпкина О. М., Иванова А. А.</i>	98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Острый инфаркт миокарда и кардиогенный шок у пациента с COVID-19 <i>Шнейдер Ю. А., Цой В. Г., Фоменко М. С., Шилenco П. А., Димитрова И. И., Павлов А. А., Макаров А. А., Калашиникова Ю. С., Богук Р. Н.</i>	104
--	-----

Мареев Ю. В.^{1,2}, Джигоева О. Н.^{1,3}, Зоря О. Т.⁴, Писарюк А. С.⁴,
Вербилло С. А.⁵, Скалецкий К. В.⁶, Ионин В. А.⁷, Драпкина О. М.^{1,3}, Алехин М. Н.^{8,9},
Саидова М. А.¹⁰, Сафарова А. Ф.⁴, Гарганеева А. А.¹¹, Бощенко А. А.^{11,12},
Овчинников А. Г.^{3,10}, Чернов М. Ю.¹³, Агеев Ф. Т.¹⁰, Васюк Ю. А.³, Кобалава Ж. Д.⁴,
Носиков А. В.¹⁴, Сафонов Д. В.¹⁵, Худорожкова Е. Д.¹⁶, Беленков Ю. Н.¹⁷,
Митьков В. В.¹⁶, Митькова М. Д.¹⁶, Мацкеплишвили С. Т.¹⁸, Мареев В. Ю.^{18,19}

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

² «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

³ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

⁵ ООО «Центр Семейной Медицины МЕДИКА», Санкт-Петербург, Россия

⁶ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

⁸ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

⁹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», НИИ кардиологии, Томск, Россия

¹² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия

¹³ Центр функционально-диагностических исследований ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ, Москва, Россия

¹⁴ Ачибадем Сити Клиник Младост, София, Болгария

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

¹⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹⁷ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

¹⁸ Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

¹⁹ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

ФОКУСНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА. РОССИЙСКИЙ СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

Данный документ представляет согласованную позицию Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО), Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). В документе дается определение фокусного ультразвукового исследования и обсуждаются области его применения в кардиологической практике в Российской Федерации.

Ключевые слова	Эхокардиография; ультразвуковое исследование легких; фокусное ультразвуковое исследование
Для цитирования	Mareev Yu. V., Dzhigoeva O. N., Zorya O. T., Pisaryuk A. S., Verbilo S. L., Skaletsky K. et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(11):4–23. [Russian: Мареев Ю.В., Джигоева О.Н., Зоря О.Т., Писарюк А.С., Вербилло С.А., Скалецкий К. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):4–23]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Введение

Рациональное использование диагностических методов позволяет своевременно выявлять патологические изменения, даже на ранних стадиях. Ультразвуковые исследования давно стали частью повседневной клинической практики во всех врачебных специальностях, в том числе в кардиологии. Трансторакальная эхокардиография со-

держит в себе точность, безопасность, хорошую воспроизводимость, может быть проведена многократно без вреда для пациента, не сопровождается ионизирующим излучением, обладает оптимальным балансом стоимости и информативности. Использование различных режимов эхокардиографии позволяет всесторонне изучить структуру сердца и параметры внутрисердечной гемодинамики [1],

при этом показатели стандартного эхокардиографического протокола имеют подтвержденную диагностическую и прогностическую ценность [2]. В течение многих десятилетий оборудование для эхокардиографии имело низкую мобильность, ультразвуковые исследования проводились только в специальных отделениях (лабораториях), а врачи ультразвуковой и функциональной диагностики были единственными компетентными исследователями. С развитием технологий оборудование для проведения эхокардиографии миниатюризировалось, а использование ультразвукового исследования сердца стало возможным у постели больного, в более широких клинических ситуациях, включая критические и неотложные состояния. Это послужило субстратом расширения профессиональных возможностей врачей клинических дисциплин [3]. В 2018 г. был утвержден новый профессиональный стандарт «Врач-кардиолог», согласно которому в компетенции специалиста указанного профиля включены не только понимание и интерпретация данных эхокардиографии, но и проведение трансторакального ультразвукового исследования сердца [4]. Однако стоит отметить определенные противоречия, сохраняющиеся после утверждения профессионального стандарта. Раздел, касающийся эхокардиографии, пока скорее вызывает недоумение и у врачей, и у преподавателей, ответственных за подготовку кардиологов. Кроме того, появились научные данные о возможности применения ультразвукового исследования легких у кардиологических больных. Это побудило нас к созданию данного согласительного документа.

Типы ультразвуковых систем

В настоящее время доступно ультразвуковое оборудование с различными параметрами, наборами опций и диагностическими возможностями. Согласно ГОСТ Р 56331–2014 [5] по конструктивному исполнению медицинские ультразвуковые диагностические изделия (далее в тексте синонимы – ультразвуковые системы, ультразвуковые аппараты, ультразвуковое оборудование, ультразвуковые приборы, ультразвуковые сканеры) делятся на следующие основные варианты исполнения: передвижные и переносные (портативные). В настоящее время появились новые карманные приборы, которые относятся к переносным, но по своему размеру они меньше портативных и наряду с остальными могут использоваться для проведения ультразвукового исследования сердца.

Согласно ГОСТ Р 56331–2014 [5] по качеству формируемой диагностической информации и функциональным возможностям ультразвуковые системы делятся на следующие варианты исполнения: среднего класса, высокого класса, экспертного класса. Ультразвуковые системы для эхокардиографии высокого и экспертного клас-

са позволяют работать в различных режимах: двумерном (В-режиме) (two dimensional – 2D; B-mode), одномерном (motion – M), доплеровском импульсно-волновом (pulsed wave – PW), доплеровском непрерывно-волновом (continuous wave – CW), доплеровском цветовом (color Doppler imaging – CDI), доплеровском тканевом (tissue doppler imaging – TDI), недоплеровских режимах оценки деформации (speckle tracking imaging – STI, vector velocity imaging – VVI), трехмерном (three dimensional – 3D) или четырехмерном (four dimensional – 4D), а также выполнять чреспищеводную эхокардиографию, стресс-эхокардиографию и эхокардиографию с контрастированием. Как правило, такие ультразвуковые системы имеют низкую мобильность и высокую стоимость. Оборудование подобного класса в России сосредоточено в отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики.

Преимущества переносных ультразвуковых сканеров заключаются в их компактности (они имеют меньшие размеры и вес) и большей мобильности (с их помощью можно осуществить исследование там, где это сложно, а иногда и невозможно сделать с помощью стационарного аппарата – в операционных, палатах и отделениях интенсивной терапии, у постели больного).

Портативные ультразвуковые системы для эхокардиографии, как правило, относятся к системам высокого или среднего класса и позволяют проводить базовый комплексный анализ В-режима, М-режима, доплеровских режимов (импульсно-волновая доплерография, непрерывно-волновая доплерография, цветное доплеровское картирование, тканевая доплерография) из трансторакального и чреспищеводного доступов. Обычно они не имеют опций в виде 3D- или 4D-режимов эхокардиографии, не позволяют проводить стресс-эхокардиографию и эхокардиографию с контрастированием, хотя в отдельных портативных приборах эти опции могут быть реализованы. Данные аппараты имеют необходимые функции для выполнения эхокардиографического исследования в полном объеме [6–8]. С сожалением констатируем, что в настоящее время в Российской Федерации нет единого общепризнанного стандартного протокола выполнения трансторакальной эхокардиографии у взрослых, утвержденного нормативными документами Министерства здравоохранения Российской Федерации. Однако ряд клиник ориентируется на протокол, составленный экспертами Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) в 2017 г. как стандартизованный для Европы [7].

Также портативные приборы могут быть использованы для качественной оценки при дифференциальной диагностике с вариантами ответа «да/нет» в неотложной и экстренной ситуациях. Портативные ультразвуковые

системы имеют меньшую стоимость по сравнению со стационарными и доступны существенно более широкому кругу врачей-специалистов в плановых, экстренных отделениях, операционных и мобильных бригадах.

Карманные ультразвуковые системы – самые миниатюрные портативные системы, представляющие собой датчик, который может подключаться к смартфону и (или) планшету при наличии в них специального программного обеспечения или без такового. Это самые недорогие и доступные системы, которые врач любой специальности может разместить в кармане халата или сумке, постоянно иметь с собой и использовать при первой необходимости. Карманные ультразвуковые системы очень просты в использовании, как правило, имеют только элементы управления для регулировки глубины сканирования и оптимизации изображения. Карманные ультразвуковые приборы позволяют проводить сканирование в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования. В некоторых системах возможно использование М-режима, при этом доступные измерения ограничиваются оценкой расстояния и площади. Карманные ультразвуковые системы позволяют сохранять статичные и динамичные изображения в различных форматах. Полученные данные могут быть экспортированы в систему передачи и архивации изображений (PACS – picture archiving and communication system) или на внешнюю рабочую станцию для архивирования и анализа изображений. При всех имеющихся ограничениях сканирование проводится в режиме реального времени, и изображения имеют приемлемое качество, что позволяет в большинстве случаев дать ответ на конкретный клинический вопрос [9–12].

Исследование с использованием портативных и карманных ультразвуковых сканеров может проводиться врачами-специалистами различного профиля, в том числе кардиологами, при наличии специальной подготовки и сдачи теоретического и практического экзаменов. Использование карманных систем позволяет выполнять ультразвуковое исследование в любом месте – в точке оказания помощи.

Основные службы, учреждения и структурные подразделения, в которых применение портативных и карманных ультразвуковых диагностических систем потенциально может быть полезно в будущем (с появлением большего количества доказательных данных, при наличии специальной подготовки и сдачи соответствующих теоретического и практического экзаменов):

- общая врачебная практика [13],
- скорая помощь [14, 15],
- приемные отделения [16, 17],
- блоки реанимации и интенсивной терапии [18],
- фельдшерско-акушерские пункты [19],

- санитарная авиация [14, 20],
- медицинские пункты на спортивных объектах [21],
- медицинские высшие учебные заведения [22].

Крайне важно понимать возможности, ограничения и доступность ультразвуковых систем разных классов, оптимальные точки их размещения, а также категории сотрудников, которые могут иметь доступ к ним при наличии специальной подготовки и сдачи теоретического и практического экзаменов. Не менее важно четко понимать, какие типы исследований могут быть выполнены на этом оборудовании и ключевую цель этих исследований.

Виды трансторакальных эхокардиографических исследований. Место фокусного (фокусированного) ультразвукового исследования

Эхокардиография может проводиться при оказании медицинской помощи в экстренной, неотложной и плановой формах [23, 24]. Существует большое количество различных классификаций видов эхокардиографического исследования в нормативных документах разных стран в зависимости от цели и технологического протокола исследования. Для понимания места фокусного (фокусированного) ультразвукового исследования приводим разъяснение основных понятий:

- 1) Стандартная (полная) эхокардиография (comprehensive echo) подразумевает выполнение полного протокола [25].
- 2) Прицельная (ограниченная) эхокардиография (limited echo) – эхокардиография, которая выполняется, как правило, через короткое время после стандартного исследования и требует ответа на единственный вопрос (обычно это касается динамики процесса). При этом нет клинических причин подозревать любые изменения вне зоны интереса [25]. Подробный разбор данного вида ультразвукового исследования сердца не входит в задачи данного документа.
- 3) Фокусная (фокусированная) эхокардиография (focus/focused echo) – ультразвуковое исследование сердца «у постели больного» с использованием ограниченного набора доступов и позиций с целью выявления или исключения конкретного заболевания или состояния (например, исключить тампонаду сердца) [25, 26].

Стоит отметить, что в англоязычной литературе используются термины focus/focused, что на русский язык можно перевести как фокусное/фокусированное. В Федеральном справочнике инструментальных диагностических исследований (ФСДИ) [27], утвержденном МЗ РФ, зафиксированы термин «фокусированное ультразвуковое исследование сердца» и его синоним «фокусированная эхокардиография». В то же время в оте-

качественной научной литературе используются термины «фокусное ультразвуковое исследование сердца» или «фокусная эхокардиография» [28–30]. Следует также отметить, что, кроме слова *focus*, которое может относиться как к эхокардиографии, так и к ультразвуковым исследованиям других органов, в англоязычной литературе есть аббревиатура *FoCUS* (*focus cardiac ultrasound*), которую можно перевести как фокусное ультразвуковое исследование сердца. Поэтому далее по тексту для упрощения используется слово «фокусный».

Стандартная и прицельная эхокардиография, проводимая при оказании медицинской помощи в экстренной, неотложной и плановой формах [23, 24], обычно выполняется врачами диагностических специальностей (врачами ультразвуковой диагностики, врачами функциональной диагностики). Фокусную эхокардиографию, также проводимую при оказании медицинской помощи в экстренной, неотложной и плановой формах, может выполнять врач любой специальности, имеющий среди перечня компетенций профессионального стандарта ультразвуковые исследования в разделе «умения» (анестезиолог-реаниматолог, кардиолог и др.), прошедший специальную подготовку и сдавший теоретический и практический экзамены.

Целью стандартной эхокардиографии является комплексная качественная и количественная оценка структурно-функционального состояния сердца, выполненная по полному протоколу. Исследование проводится в определенной последовательности, с использованием стандартных позиций трансторакальной эхокардиографии и комплексной оценки структуры и функции сердца. Изображение в обязательном порядке синхронизируется с электрокардиограммой (ЭКГ) [7]. Во время исследования при необходимости могут использоваться дополнительные доступы, методы и режимы (контрастирование, 3D- и 4D-режимы). Исследование выполняется, как правило, на аппаратах высокого или экспертного класса, реже – портативных. Вопрос класса и типа ультразвукового сканера также имеет принципиальное значение, поэтому каждый протокол эхокардиографического исследования подразумевает обязательное указание названия ультразвукового сканера [23]. Результаты исследования вне зависимости от его срочности (экстренная, неотложная или плановая форма) оформляются в виде стандартного протокола исследования, включающего целый ряд количественных показателей, который заканчивается заключением [23, 24].

Фокусное ультразвуковое исследование сердца – это исследование, выполняемое в месте оказания помощи у постели больного (отделении, приемном покое, на дому и др.) по лимитированному протоколу без синхронизации с ЭКГ чаще всего с помощью портативной или карманной ультразвуковой системы. Исследование прово-

дится в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования с ограниченным четко обозначенным количеством позиций. Как правило, оценка является качественной с вариантами ответов «да/нет») [26, 31]. Фокусный протокол сжатый, краткий, описывает основные патологические изменения или их отсутствие, дает ответ на конкретный вопрос. Основной целью исследования являются выявление ряда важных синдромов (например, дилатации левых или правых камер сердца, гиповолемии, патологического шунтирования крови и др.) или проведение дифференциальной диагностики между большими группами заболеваний или синдромов с вариантами ответов «да/нет». Отдельно метод может быть использован для выполнения быстрой манипуляции под контролем ультразвукового исследования [32].

По сути, фокусная эхокардиография – это исследование, предназначенное для принятия решения, или исследование, дополняющее врачебный клинический осмотр или сопровождающее манипуляцию [18, 33]. Проведение фокусного ультразвукового исследования не требует профессиональной переподготовки по ультразвуковой или функциональной диагностике. Однако нормативная база, определяющая длительность обучения, уровень теоретических знаний и практических навыков, форму проведения экзамена, вопросы аудита, ответственность за ошибки и многие другие важные пункты, в настоящее время отсутствуют.

При проведении фокусного эхокардиографического исследования могут быть использованы карманные ультразвуковые системы. Более того, карманные ультразвуковые системы предназначены только для исследований в рамках фокусного протокола и никогда не используются для стандартного ультразвукового исследования сердца. Фокусный протокол может быть реализован и на других типах ультразвуковых сканеров. Ожидаемые преимущества и перспективы использования фокусного исследования в повседневной работе заключаются в том, что диагноз формируется быстро и лечение может быть соответствующим образом изменено в кратчайшие сроки. Все это может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи. При этом следует помнить, что фокусное ультразвуковое исследование сердца не может заменить стандартное эхокардиографическое исследование. Сравнительная оценка стандартного и фокусного видов эхокардиографии представлена в табл. 1.

Общие принципы проведения фокусной эхокардиографии

При выполнении фокусной эхокардиографии в зависимости от клинической ситуации следует использовать необходимые эхокардиографические доступы, как при стандартном исследовании [6, 7]:

Таблица 1. Сравнительная оценка стандартного и фокусного видов эхокардиографического исследования

Признаки	Фокусная эхокардиография	Стандартная эхокардиография
Где проводят	В месте оказания помощи, у постели больного	В кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики, в экстренной или неотложной ситуациях – в месте оказания помощи, у постели больного
Кто проводит	Врач-специалист (анестезиолог-реаниматолог, кардиолог и др.), имеющий специальную подготовку и сдавший теоретический и практический экзамены	Врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики
Цель/протокол	Ограниченное исследование (чаще – дифференциальная диагностика острых состояний) / протокол принятия решения	Полная оценка структурно-функционального состояния сердца / стандартный (полный) протокол
Круг задач	Узкий	Широкий
Кто принимает клиническое решение после проведения исследования?	Врач, проводивший фокусную эхокардиографию	Врач, направивший больного на стандартную эхокардиографию
Датчики / режимы	Секторный ± линейный (конвексный) / режимы определяются протоколом исследования	Все необходимые датчики и режимы
Измерения	В необходимом объеме	В полном объеме
Сохранение данных	Выполняется при наличии такой возможности	Выполняется всегда
Заключение	Делает врач клинической специальности, проводивший исследование, в медицинской карте стационарного / амбулаторного больного или на отдельном бланке по специальной форме, принятой в медицинской организации для фокусных ультразвуковых исследований	Делает врач ультразвуковой / функциональной диагностики, оформляя Протокол, заканчивающийся заключением, форма которого зафиксирована в нормативных документах МЗ РФ [23, 24]
Мобильность используемого оборудования	Высокая	Низкая

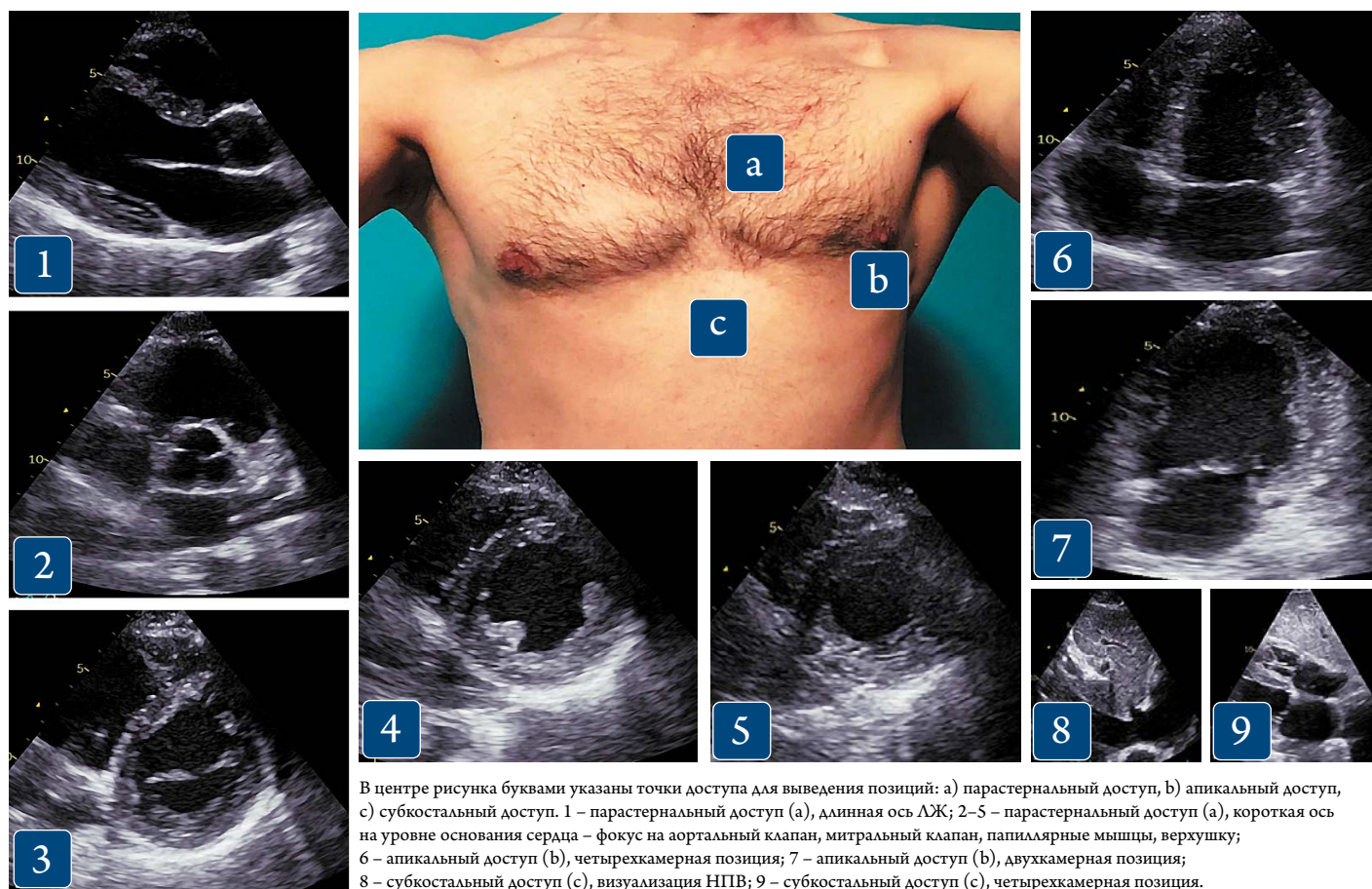
- парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка (ЛЖ);
- парастернальная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне основания сердца (фокус на аортальный клапан);
- парастернальная позиция по короткой оси ЛЖ (на уровне митрального клапана, на уровне папиллярных мышц, на уровне верхушки);
- апикальная четырехкамерная позиция;
- апикальная двухкамерная позиция;
- субкостальная позиция длинной оси нижней полой вены (НПВ);
- субкостальная четырехкамерная позиция.

Стандартные позиции представлены на рис. 1. Парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ позволяет визуализировать и оценить:

- размеры корня и тубулярной части восходящего отдела аорты;
- состояние и подвижность створок аортального клапана, наличие патологических структур на створках;
- регургитацию на аортальном клапане (качественно), в том числе наличие, выраженность и направление потоков струи регургитации;
- состояние и подвижность, наличие патологических образований на створках митрального клапана;
- регургитацию на митральном клапане (качественно), в том числе наличие, выраженность и направление потоков струи регургитации;

- передне-задний линейный размер левого предсердия (ЛП);
 - конечный диастолический и систолический линейные размеры ЛЖ;
 - диаметр проксимальной части выносящего тракта правого желудочка (ПЖ);
 - толщину миокарда базального и среднего отдела передней части межжелудочковой перегородки (МЖП), сократимость этих сегментов;
 - толщину миокарда базального и среднего отдела задней (нижнебоковой) стенки ЛЖ, сократимость этих сегментов;
 - состояние перикарда.
- Парастернальная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне основания сердца (фокус на аортальный клапан) позволяет визуализировать и оценить:
- состояние, подвижность и количество створок аортального клапана, наличие патологических структур на створках;
 - размеры проксимальной и дистальной частей выносящего тракта ПЖ;
 - состояние и диаметр легочного ствола;
 - состояние и подвижность створок клапана легочного ствола и трикуспидального клапана (нет ни одной позиции, в которой трикуспидальный клапан виден целиком), наличие патологических структур на створках;
 - регургитацию на клапане легочного ствола и трикуспидальном клапане (качественно);

Рисунок 1. Позиции при проведении фокусного протокола ультразвукового исследования сердца



- наличие патологического сообщения/шунтирования кровотока – между аортой и легочным стволом, между камерами сердца.

Парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана позволяет визуализировать и оценить состояние и подвижность створок митрального клапана.

Парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц позволяет оценить регионарную сократимость миокарда ЛЖ на уровне средних сегментов ЛЖ.

Парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ на уровне верхушки позволяет оценить регионарную сократимость миокарда ЛЖ на уровне верхушки ЛЖ.

Апикальная четырехкамерная позиция позволяет визуализировать и оценить:

- соотношение размеров ЛЖ и ПЖ;
- состояние и подвижность створок митрального и трикуспидального клапанов, их раскрытие;
- регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах, в том числе наличие, выраженность и направление потоков струи регургитации;
- межкамерные перегородки и патологические потоки через них;
- поперечный и продольный линейные размеры ЛП;

- измерение амплитуды движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов (mitral annular plane systolic excursion – MAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE);
- регионарную сократимость всех сегментов задней части МЖП, боковой стенки ЛЖ и свободной стенки ПЖ.

Апикальная двухкамерная позиция позволяет визуализировать и оценить:

- регионарную сократимость всех сегментов нижней и передней стенок ЛЖ;
- состояние и подвижность створок митрального клапана, их раскрытие;
- наличие регургитации на митральном клапане и направление потоков струи регургитации.

Субкостальная позиция длинной оси НПВ позволяет визуализировать и оценить:

- диаметр и степень коллабирования НПВ на вдохе;
- наличие ретроградного кровотока в печеночных венах.

Субкостальная четырехкамерная позиция позволяет визуализировать и оценить:

- состояние перикарда, коллабирование правых камер сердца;

- межкамерные перегородки и патологические потоки через них.

Чаще всего исследование проводится в положении пациента на левом боку, левая рука находится под головой пациента, с последующим поворотом на спину. Точки на рис. 1 указаны для лучшего понимания топографических ориентиров. В точках 1 и 2 исследование проводится, когда пациент лежит на левом боку. В точке 3 исследование удобнее всего проводить в положении пациента лежа на спине. В отдельных клинических ситуациях при проведении эхокардиографии пациент может находиться в вынужденном положении, например, на спине или полусидя.

Объем исследования будет определяться клинической ситуацией. При необходимости и наличии у врача соответствующей компетенции фокусную эхокардиографию можно дополнить фокусным ультразвуковым исследованием легких: оценка В-линий и степени выраженности гидроторакса [34] (см. раздел по фокусному ультразвуковому исследованию легких). При выявлении жидкости в плевральных полостях во время проведения фокусной оценки сердца необходимо указывать этот факт в заключении.

Наиболее часто фокусная эхокардиография используется для [26]:

- оценки размеров камер сердца (дилатация или уменьшение), толщины стенок;
- оценки систолической функции ЛЖ и ПЖ и регионарной сократимости стенок;
- определения размеров аорты и выявления признаков ее расслоения;
- определения размеров крупных сосудов (аорты, НПВ);
- выявления и оценки выраженности клапанных регургитаций, значительных ограничений подвижности створок клапанов;
- оценки наличия жидкости в полости перикарда (исключение – тампонада сердца);
- оценки волемического статуса;
- выявления дополнительных внутрисердечных и паракардиальных образований.

Своевременное фокусное ультразвуковое исследование сердца обеспечивает ускорение принятия решения и более точный диагноз, чем стандартный клинический осмотр для большинства сердечно-сосудистых заболеваний, а результаты фокусной эхокардиографии хорошо коррелируют со стандартной эхокардиографией [35–39]. Важно понимать разные задачи фокусной и стандартной эхокардиографии. Фокусное исследование – это дополнение к клиническому осмотру, основная цель которого – выявление структурных и функциональных нарушений, объясняющих клиническую ситуацию, или оценка динамики выявленных ранее патологических изменений.

Возможный вариант оформления протокола фокусной эхокардиографии приведен в приложении 1.

Области применения фокусных ультразвуковых исследований в кардиологии

Рационально использовать фокусные исследования сердца и легких для скрининга заболеваний сердца, в качестве дополнительного клинического инструмента, который позволяет проводить раннюю диагностику, оценивать прогноз, помогает выбрать правильную тактику ведения пациента. Важно понимать, что этот подход является не только инструментом скрининга, но и вспомогательным методом в экстренной и неотложной помощи, предоставляет необходимую информацию для диагностики и немедленного начала лечения, однако он не может заменить стандартную эхокардиографию, которая при необходимости должна быть проведена после выполнения фокусного исследования [40].

У пациентов с клиническим подозрением на *застойную сердечную недостаточность* фокусная эхокардиография может быть ярким примером продолжения объективного осмотра, позволяя выявить ряд прямых признаков поражения сердца и существенно увеличить информативность классических симптомов и признаков задержки жидкости в организме больного хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [41–44]. Так, фокусная эхокардиография позволяет определить дилатацию камер, толщину стенок, регионарные нарушения сократимости, глобальную сократимость ЛЖ, выявить митральную, аортальную, трикуспидальную и легочную регургитации, застой в легких (В-линии при фокусном ультразвуковом исследовании легких), отсутствие коллабироваия НПВ и др. В работе Razi et al. было показано, что врач, прошедший короткое обучение (20 тренировочных исследований), способен выделить пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ, что позволит начать терапию сердечной недостаточности сразу после поступления пациента в стационар [45].

В последнее время большое внимание уделяется обнаружению так называемых В-линий при ультразвуковом исследовании легких. Увеличение количества В-линий характерно для различных интерстициальных изменений в легких, в том числе как проявление застойных явлений [40, 46]. Проведенный мета-анализ показал [47], что ультразвуковое исследование легких более чувствительно, чем рентгенография органов грудной клетки в выявлении застоя в легких. В небольших рандомизированных клинических исследованиях (LUS-HF, n=123 пациента и CLUSTER-HF, n = 126 пациентов) было показано, что ведение тяжелых пациентов с ХСН после выписки из стационара с использованием ультразвукового

исследования легких позволяет снизить риск повторных декомпенсации ХСН [48, 49].

При *фибрилляции предсердий* фокусное ультразвуковое исследование сердца позволяет определить размеры ЛП и сократительную функцию ЛЖ, что может помочь в определении тактики ведения пациентов.

У *нестабильных пациентов* фокусное ультразвуковое исследование сердца предоставляет важную информацию и помогает выявлять/исключать различные патологические состояния, оценивать клинический статус и прогноз [10, 36]. Основная задача исследования на первом этапе – провести дифференциальный диагноз ряда состояний, характеризующихся сходными клиническими симптомами, но имеющих разную тактику ведения (острый коронарный и острый аортальный синдромы при острой боли в груди, тромбоэмболия легочной артерии, тампонада сердца и т.д.). В литературе было предложено много протоколов фокусного ультразвукового исследования сердца для стандартизации процедуры (приложение 2). При этом нередко в подобные протоколы включен как анализ сердца, так и других структур.

Например, для дифференциальной диагностики *острой одышки* в случае высокой вероятности кардиальной причины может быть использован протокол RADiUS (Rapid Assessment of Dyspnea with UltraSound – быстрая оценка одышки с помощью ультразвукового исследования), состоящий из 4 основных и 1 дополнительного компонента [50].

- Оценка сердца (наличие выпота в перикарде/тампонада; размеры и сократительная функция ЛЖ и ЛЖ; признаки нагрузки на правые отделы сердца).
- Оценка НПВ (диаметр, спадение на вдохе).
- Оценка плеврального пространства (наличие выпота, пневмоторакс).
- Оценка легких.
- При необходимости (дополнительный компонент) исключение тромбоза вен нижних конечностей.

У пациентов с острой одышкой без явного кардиального анамнеза фокусные ультразвуковые исследования сердца и легких целесообразно проводить в другой последовательности с целью дифференциального диагноза между острой сердечной и дыхательной недостаточностью (рис. 2). При этом при острой дыхательной недостаточности ультразвуковое исследование легких позволяет дифференцировать пневмоторакс от плеврального выпота [46] (см. раздел по фокусному ультразвуковому исследованию легких).

У *пациентов с шоком* фокусное ультразвуковое исследование может быть полезно для диагностики, ведения и мониторинга эффективности лечения. Размеры камер сердца, систолическая функция ЛЖ, диаметр и коллабирование НПВ, расхождение листков перикарда и застой

в легких (В-линии) возможно оценить у пациента при подозрении на кардиогенный шок [52].

При *тампонаде сердца* фокусное ультразвуковое исследование может быть полезно для выявления жидкости между листками перикарда и признаков сдавления сердца, а также помогает выбрать наилучший доступ для перикардиоцентеза или выполнения фенестрации перикарда [53].

Небольшое количество литературных данных указывает на то, что результаты фокусного ультразвукового исследования НПВ коррелируют с центральным венозным давлением [54] и в некоторых ситуациях исследование НПВ позволяет оценить волемический статус пациента. Для оценки волемического статуса используют изменения диаметра НПВ в зависимости фаз от дыхания (ΔНПВ) [55]. Для этого были разработаны различные индексы: индекс коллабирования НПВ для пациентов на спонтанном дыхании [56], индекс растяжения НПВ у пациентов на искусственной вентиляции легких по формуле С. Barbier et al. [57] или М. Feissel et al. [58].

При фокусном ультразвуковом исследовании НПВ на начальном этапе можно выделить 3 основных состояния: нормальная, «плоская» и «полнокровная» НПВ. Нормальная НПВ (эуволемиа) – диаметр НПВ составляет 1,2–2,1 см [7, 59], коллабирование НПВ на вдохе более 50% от исходного диаметра. «Плоская» НПВ (гиповолемиа) – передне-задний размер НПВ составляет менее 1,2 см, коллабирование НПВ на вдохе более 50% от исходного диаметра. Кроме абсолютной гиповолемии, «плоская» НПВ визуализируется при перераспределении

Рисунок 2. Алгоритм диагностики причин острой одышки на основе анализа ультразвукового исследования легких, сердца и НПВ. Адаптировано из К. Kajimoto et al. [51]

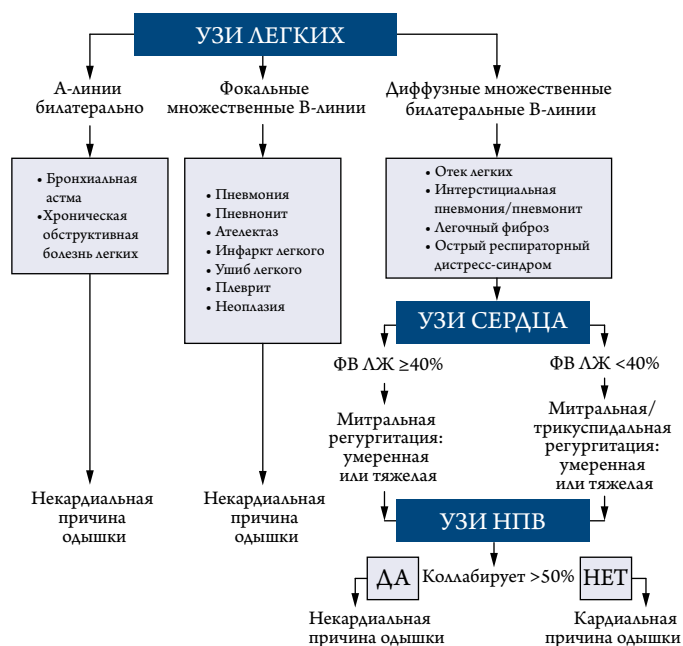


Таблица 2. Параметры фокусного ультразвукового исследования при неотложных состояниях

Состояния	Оцениваемые параметры	Название протокола*
Острая сердечная недостаточность	• Размеры камер сердца • Сократимость желудочков • НПВ • Ультразвуковой профиль легких	RUSH RUSH-HIMAP
Шок	• Размеры камер сердца • Сократимость желудочков • НПВ • Сепарация листков перикарда • Коллабирование камер сердца	BLEEP EGLS FATE RUSH RUSH-HIMAP
После остановки сердца	• Размеры камер сердца • Сократимость желудочков • Сепарация листков перикарда • Наличие и тяжесть патологических трансклапанных потоков • Наличие тромбов в полостях сердца	CAUSE FEEL FEER
Травма груди	• Сократимость желудочков • Наличие жидкости между листками перикарда и в плевральных полостях, признаки тампонады сердца • Признаки дисфункции клапанов сердца • Признаки разрыва межкамерных перегородок	BEAT FAST FATE
Боль в груди	• Размеры камер сердца • Сократимость желудочков • Размеры аорты, признаки расслоения аорты • Признаки дисфункции клапанов сердца • Наличие жидкости между листками перикарда и в плевральных полостях	RUSH-HIMAP

* – полные названия протоколов с переводом ссылок на них указаны в приложении 2.

тельных шоках и повышении внутрибрюшного давления. «Полнокровная» НПВ – диаметр НПВ составляет более 2,1 см [59, 60], коллабирование НПВ на вдохе менее 50% от исходного диаметра, такая НПВ характерна для увеличения давления в правых отделах сердца, перегрузки объемом, обструктивного и кардиогенного шоков. При этом метод оценки волемического статуса на основании фокусного исследования НПВ имеет те же ограничения, что и измерение центрального венозного давления, особенно у пациентов с повышением давления в правых отделах сердца. Поэтому в идеале оценка волемического статуса должна быть дополнена фокусным ультразвуковым исследованием легких для уточнения тактики инфузионной терапии [61]. Фокусное ультразвуковое исследование НПВ не может заменить инвазивное исследование центральной гемодинамики [62, 63].

На всех этапах оказания медицинской помощи фокусное ультразвуковое исследование помогает дифференцировать *синдром боли в груди*. Фокусная эхокардиография позволяет визуализировать аномалии движения стенок и исследовать функцию ЛЖ, выявить расширенный ПЖ с гипокинезией свободной стенки, оценить размер и морфологию восходящей аорты, обнаружить аортальную регургитацию и выпот в перикарде. Это один из первых шагов к дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома, острого аортального синдрома, тромбоза легочной артерии, перикардита. В табл. 2 приведены некоторые клинические состояния и соответствующие

им параметры, которые могут быть определены при использовании фокусного ультразвукового исследования.

Фокусное ультразвуковое исследование легких

Ультразвуковое исследование легких – относительно новый диагностический инструмент, позволяющий выявить ряд патологических состояний, сопровождающихся изменениями в паренхиме легких и плевральных полостях. Ультразвуковое исследование легких изначально позиционировалось, как метод экспресс-диагностики причин внезапно возникшей одышки, позволяющий оптимизировать и ускорить диагностический процесс [64–66]. По данным литературы, метод демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в выявлении отека легкого, пневмоторакса, гидроторакса [40, 67–69]. Ультразвуковое исследование легких включено в алгоритмы, дополняющие исследование сердца, для выявления причин острой дыхательной недостаточности.

В сочетании с высокой диагностической ценностью к достоинствам ультразвукового исследования легких также можно отнести техническую простоту выполнения и воспроизводимость метода. Ультразвуковое исследование легких в рамках фокусного протокола не требует длительного обучения для врачей-кардиологов, обладающих базовыми навыками эхокардиографии, с целью выявления интерстициального синдрома, пневмоторакса и ги-

дроторакса [4, 70, 71]. Необходимо упомянуть, что освоение методики ультразвукового исследования легких в полном объеме требует прохождения многоэтапной и многочасовой программы обучения [72–74].

Данный документ не охватывает особенностей ультразвукового исследования легких при COVID 19. Этому вопросу посвящены отдельные методические документы [75, 76].

Общие принципы проведения ультразвукового исследования легких

Ультразвуковой аппарат

Для ультразвукового исследования легких предполагается использование той же аппаратуры, что и для эхокардиографии, описанной в подразделе «Типы ультразвуковых систем».

Рядом авторов рекомендуется при отсутствии установленного в ультразвуковом аппарате режима исследования легких отключить сглаживание и алгоритм подавления артефактов (многолучевое сканирование и гармоническая визуализация), а также уменьшить динамический диапазон [77, 78]. Ультразвуковое исследование легких может выполняться разными типами датчиков, но предпочтительнее конвексный в обычной абдоминальной программе без значительной постобработки изображения или линейный в режиме сканирования поверхностных органов. Фазированный секторный датчик менее информативен из-за малой ширины зоны визуализации на уровне поверхности легкого, что не позволяет осмотреть ее в одном скане на достаточном протяжении, но он может применяться при отсутствии других датчиков.

Методика выполнения

Датчик устанавливается перпендикулярно или параллельно ребрам таким образом, чтобы ультразвуковое окно обеспечивало доступ к легкому в межреберном промежутке. Перпендикулярная установка датчика позволяет работать быстрее, но при этом ограничивается ультразвуковое окно. При выявлении патологических артефактов для более подробного осмотра зоны поражения датчик устанавливается параллельно ребрам. Ограничения визуализации могут возникать при ожирении [79].

Методика и объем исследования зависят от выявляемой патологии (табл. 3).

Семиотика ультразвукового исследования легких базируется на анализе ультразвуковых изображений реальных анатомических объектов (мягкие ткани, ребра, плевральная полость) и различных ультразвуковых артефактов (А-линии, В-линии), вызванных взаимодействием ультразвука и воздуха (табл. 4) [65].

Выявляемые ультразвуковые признаки, артефакты и их сочетания формируют ультразвуковые профили, соответствующие тому или иному состоянию (приложение 3).

Ультразвуковая картина нормального легкого (А-профиль)

Ультразвуковая картина нормального легкого соответствует А-профилю в двухмерном режиме и представлена на рис. 3. Анатомическим ориентиром являются поперечные срезы ребер, дающие акустические тени. Однако следует учитывать, что за хрящевой частью ребер тень не выражена. За мягкими тканями межреберья визуализируются плевральная линия с признаком скольжения легкого и множественные горизонтальные А-линии.

А-линии представляют собой реверберации по типу повторного эха и возникают вследствие многократного переотражения ультразвуковых волн между апертурой датчика и поверхностью воздушного легкого. Они являются признаком нормального состояния субплевральных отделов легкого и висцеральной плеврой [83].

В норме могут выявляться единичные В-линии, менее трех в одном межреберном промежутке. Они представляют собой артефакты по типу хвоста кометы [83].

Физическая природа и патоморфологическая основа этого артефакта точно не установлена, однако ряд авторов предполагают, что В-линии возникают вследствие многократных ревербераций на уровне междольковых перегородок [83].

В одномерном (М-режиме) в ближнем поле регистрируются линейные относительно неподвижные сигналы над плевральной линией, исходящие от мягких тканей грудной клетки; в дальнем поле – сигналы, напоминающие песчаный берег, соответствующие скольжению поверхности легкого, так называемый признак морского берега (рис. 4). Подобная ультразвуковая картина указывает на нормальное скольжение легкого и позволяет исключить пневмоторакс.

Ультразвуковая картина интерстициального синдрома (В-профиль)

Для интерстициального синдрома характерна регистрация множественных В-линий – трех и более в одном межреберье [84–86] (рис. 5).

Появление множественных В-линий характерно для ряда состояний (табл. 5) [67, 87]:

- отека легкого, в том числе кардиогенного;
- декомпенсации хронической сердечной недостаточности;
- интерстициальных заболеваний легких;
- пневмонии/пневмонита;
- респираторного дистресс-синдрома и др.

Ультразвуковая картина интерстициального синдрома кардиогенного генеза обычно характеризуется наличием симметричных билатеральных множественных В-линий (В-профиль) без изменения плевральной линии. Интерстициальный синдром предположительно кардиогенно-

Таблица 3. Положение пациента и области исследования в зависимости от патологии

Патология	Положение пациента	Область исследования	Методика исследования*
Интерстициальный синдром кардиогенного генеза [80]	Лежа на спине	Передняя и боковые поверхности грудной клетки	Сканирование 4 или 8 зон
Пневмоторакс [67, 81]	Лежа на спине	Передняя и боковые поверхности грудной клетки	Исследование межреберных промежутков от передних к латеральным отделам грудной клетки на стороне пневмоторакса
Гидроторакс [82]	Сидя**	Боковая и задняя поверхности грудной клетки	Исследование нижних межреберий
	Лежа на спине***	Боковая поверхность грудной клетки	Исследование выполняется из наиболее дорзальных отделов

* – методика описана в соответствующем разделе; ** – предпочтительно и наиболее информативно; *** – используется при невозможности выполнения исследования сидя либо на боку.

Рисунок 3. Ультразвуковая картина нормального легкого в двухмерном режиме (А-профиль). Стрелками показаны А-линии

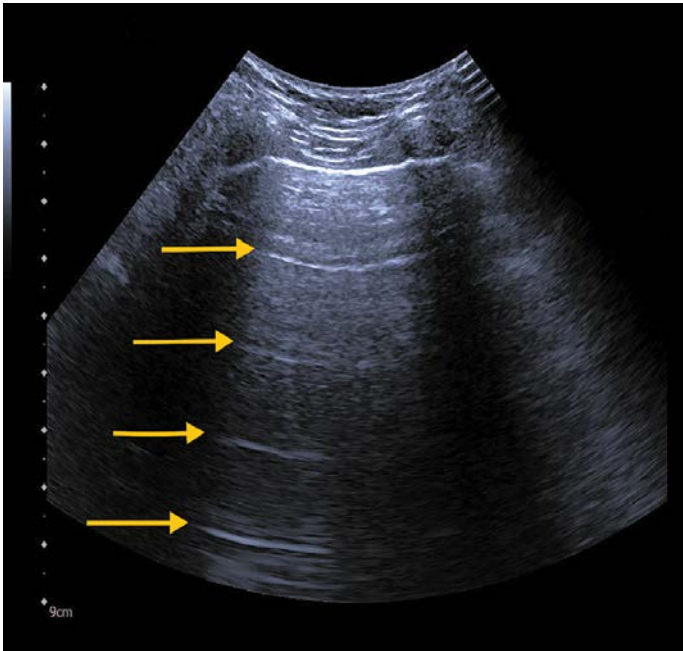


Рисунок 4. Ультразвуковая картина нормального легкого. Признак морского берега в М-режиме

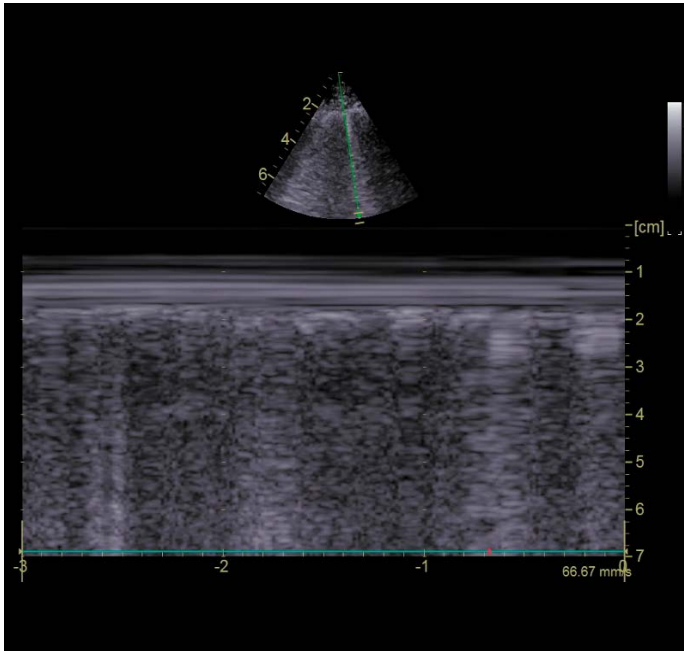


Таблица 4. Ультразвуковые признаки и артефакты, выявляемые при ультразвуковом исследовании легких [79]

Ультразвуковые признаки/ артефакты	Описание
Плевральная линия	Яркая гиперэхогенная линия, визуализирующаяся позади мягких тканей межреберья между акустическими тенями от ребер
Скольжение легкого	Движение плевральной линии в плоскости согласовано с актом дыхания (lung sliding)
А-линии	Горизонтальные акустические артефакты – гиперэхогенные линии, параллельные плевральной линии и повторяющиеся через одинаковые расстояния
В-линии (артефакты по типу хвоста кометы)	Вертикальные линейные артефакты от плевральной линии до конца сектора ультразвукового сканирования, визуализируются без затухания, совершают движение синхронно со скольжением легкого
Точка легкого	Зона, соответствующая границе пневмоторакса, где регистрируется попеременное появление признаков наличия и отсутствия пневмоторакса, обусловленное дыханием при фиксации датчика в точке сканирования

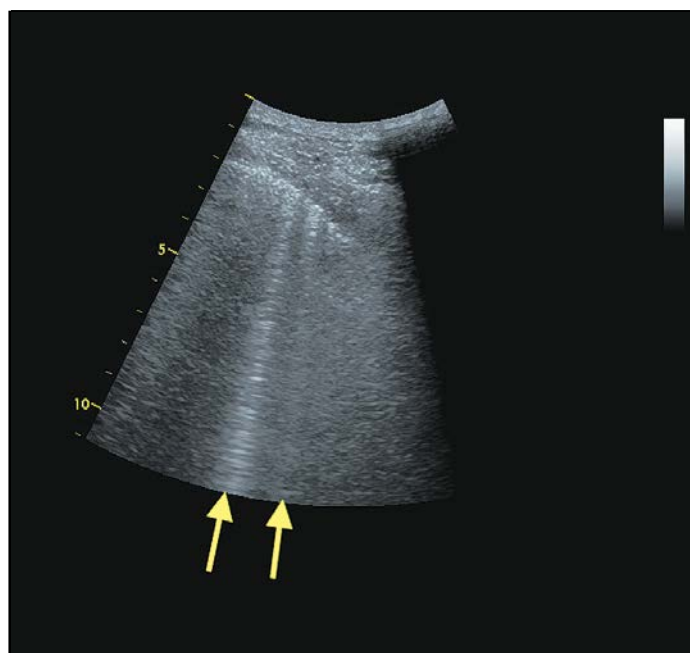
Таблица 5. Дифференциальная диагностика интерстициального синдрома [87]

Признак	Кардиогенный отек легких	Острый респираторный дистресс-синдром	Интерстициальная пневмония
Клиническое течение	Острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности	Острое	Острое, подострое или хроническое
В-линии	Множественные двухсторонние диффузные В-линии, в основном в области передних отделов грудной клетки	Множественные, рассеянные двухсторонние диффузные В-линии. В-линии отсутствуют над непораженными участками легкого	Чаще локализируются в базальных отделах
Морфология поверхности плевры	Не изменена, гладкая	Изменена	Изменена
Субплевральная консолидация	Нет	Есть	Нет/есть
Плевральный выпот	Обычно есть, двусторонний	Есть/нет	Обычно нет
Эхокардиография	Патологические изменения	В начале норма	Могут быть признаки дисфункции ПЖ или легочной гипертензии при длительном течении

Таблица 6. Оценка выраженности застоя по данным ультразвукового исследования легких

Количество зон исследования	Метод оценки	Результат
4	Балльный [85, 86]	0 баллов – <3 В-линий в одной зоне. 1 балл – ≥3 В-линий в одной зоне. Итог: число баллов
8	Количественный [86]	Сумма В-линий во всех зонах
	Балльный [84]	0 баллов – <3 В-линий в одной зоне. 1 балл – ≥3 В-линий в одной зоне. Итог: число баллов

Рисунок 5. Ультразвуковая картина легкого с В-линиями (указаны стрелками)



го генеза может быть вызван снижением насосной функции сердца и патологиями клапанного аппарата, выявляемыми при эхокардиографии [88, 89].

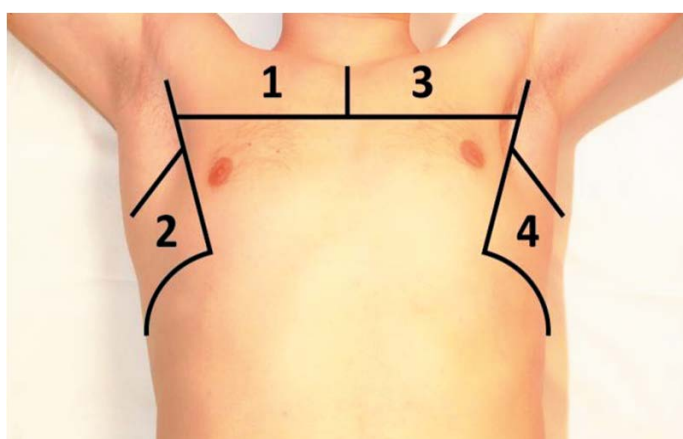
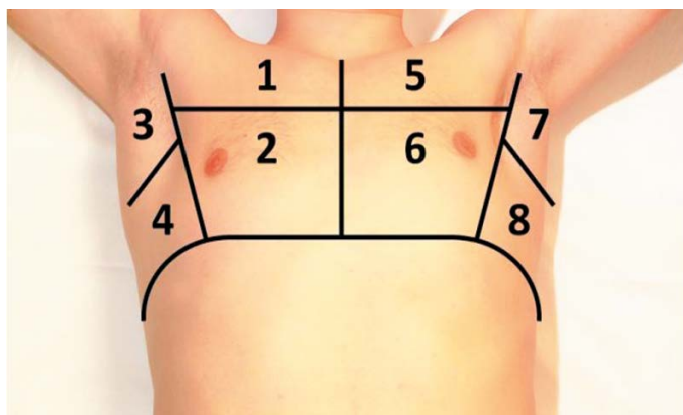
Для выявления застоя жидкости в легких кардиогенного генеза используют методику сканирования передней и боковой поверхностей грудной клетки в положении больного лежа на спине по 8- или 4-зональной методике (рис. 6) [80, 90, 91]. Повторные исследования следует выполнять в одном и том же положении, так как на число В-линий влияет положение пациента (при положении на спине выявляется большее их число) [92].

Наличие легочного застоя можно оценивать с помощью количественного и балльного метода (табл. 6). Первый (количественный) предполагает суммирование числа В-линий во всех зонах. При использовании балльного метода суммируется количество «положительных» зон с В-линиями в количестве трех и более [84].

Ультразвуковая картина пневмоторакса

При подозрении на пневмоторакс проводится последовательное исследование межреберных промежутков от передних к латеральным отделам грудной клетки на стороне пневмоторакса [81, 93]. В области, соответствующей пневмотораксу, отмечаются: отсутствие признака скольжения легкого и В-линий, наличие множественных А-линий. Наиболее специфичным ультразвуковым признаком пневмоторакса является выявление так называемой точки легкого. Точка легкого соответствует границе пневмоторакса, где регистрируется попеременное появление признаков наличия и отсутствия пневмоторакса, обусловленное дыханием при фиксированном датчике в точке сканирования [81, 94]. Однако не следует забывать, что точка легкого может регистрироваться и у пациентов с буллами легких, при утолщении и адгезии плевры [95]. В М-режиме, в отличие от выявляемо-

Рисунок 6. Области сканирования легких с использованием 8- и 4-зональной методики для выявления интерстициального синдрома кардиогенного генеза



го в норме признака морского берега, регистрируются линейные неподвижные сигналы во всем поле исследования – признак штрихкода (barcode sign) (рис. 7).

Ультразвуковая картина плеврального выпота

Ультразвуковое исследование легких позволяет быстро и точно выявить наличие жидкости в плевральных полостях [40].

Признаком наличия жидкости в плевральной полости является выявление эхонегативного пространства между висцеральным и париетальным листками плевры (рис. 8) [67]. При достаточном объеме возможно оценить эхогенность выпота, наличие включений, спаяк, шварт, наложений фибрина, что позволяет косвенно судить о характере патологического процесса (транссудат, экссудат, эмпиема, гемоторакс).

Для количественной оценки выпота предложен ряд формул, позволяющих достаточно точно, используя простые измерения, рассчитать объем жидкости в плевральной полости. Датчик во время измерений необходимо располагать строго перпендикулярно к оси тела. Исследование выполняется по задней подмышечной линии конвексным или секторным фазированным датчиком. Изображение в В-режиме для последующих измерений

должно быть получено в конце выдоха и включать плевральный выпот, коллабированное легкое и диафрагму (рис. 8). Выполняется измерение расстояния от основания легкого до вершины купола диафрагмы – А (рис. 8). Высоту плеврального выпота измеряют между наивысшей точкой плеврального выпота и диафрагмальным синусом, которые выявляют при перемещении датчика к выше- и нижележащим межреберьям – В (рис. 8).

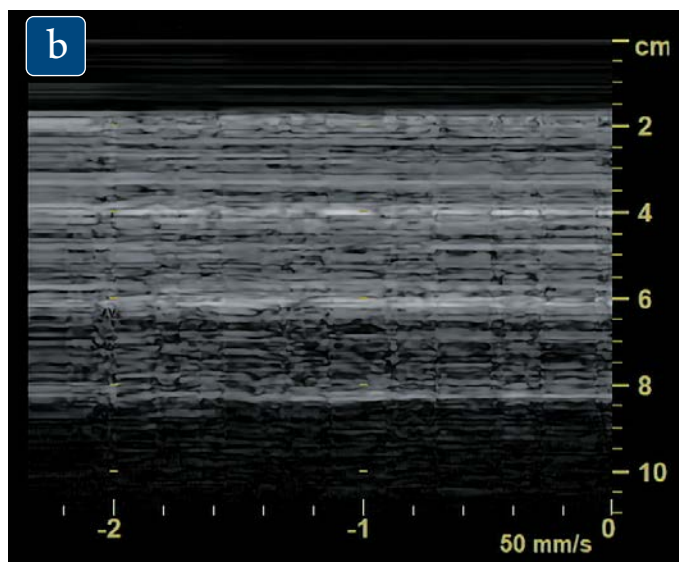
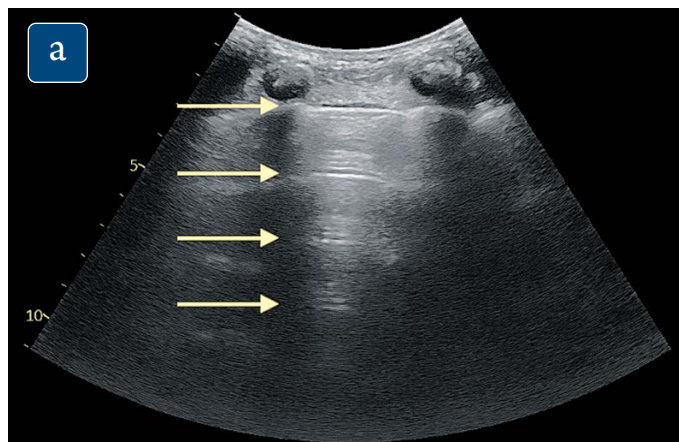
Предложенные далее формулы разработаны для работы с изображениями, полученными с использованием конвексного датчика.

$$\text{Объем выпота (мл)} = (A \text{ (см)} + B \text{ (см)}) \times 70 [96, 97].$$

Формула включает две переменные. Рассчитанный объем при сопоставлении с фактическим аспирированным объемом выпота демонстрирует высокую корреляцию [внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC)

Рисунок 7. Ультразвуковая картина пневмоторакса.

а – В-режим. А-линии обозначены стрелками.
б – М-режим. Линейные неподвижные сигналы во всем поле исследования – признак штрихкода



0,835 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,687–0,913)] [96].

Также предложен модифицированный упрощенный вариант данного уравнения:

$$\text{Объем выпота (мл)} = 100 \times B \text{ (см)} [96]$$

При использовании данной формулы для расчета объема достаточно одного измерения, что упрощает задачу и экономит время исследователя, с сохранением достаточно высокой точности [xICC – 0,798 (95% ДИ: 0,651–0,888)] [96].

Заключение

Фокусная эхокардиография позволяет получить базисную информацию о морфологии и функции сердца, оценить динамику отдельных важных показателей. Фокусное ультразвуковое исследование легких, дополняя фокусную эхокардиографию, позволяет в режиме реального времени получить информацию о состоянии легких и плевральных полостей и может стать ценным диагностическим инструментом в ежедневной практике кардиолога.

Эти методы расширяют физикальное обследование с помощью ультразвукового фокусного протокола, направленного на достижение быстрой диагностики, раннего лечения и базового мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний. Это ограниченный метод, но он быстрый, воспроизводимый и простой в исполнении. Обучение врачей разных специальностей может быть непродолжительным по времени, но наполненным важной информацией. Фокусный протокол следует рассматривать не как замену полноценного эхокардиографического исследования, а как клинический инструмент, подобный стетоскопу, для ранней диагностики (у постели больного), определения этиологии, патофизиологии и прогноза события, помогающий выполняющему протокол врачу быстро принимать решения по тактике лечения пациента.

Список аббревиатур

BLUE – Bedside Lung Ultrasound in Emergency (экстренное первичное (прикроватное) ультразвуковое исследование легких)
CW – Continuous Wave (непрерывноволновая доплерография)
MAPSE – Mitral Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия фиброзного кольца митрального клапана)
PACS – picture archiving and communication system
PLAX – Parasternal Long AXis (парастеральная позиция по длинной оси)

Рисунок 8. Измерения для расчета объема плеврального выпота. а – схема. б – эхограмма. А – расстояние от основания коллабированного легкого до вершины купола диафрагмы. В – высота плеврального выпота. Адаптировано из M. Hassan et al. [96]



PSAX – Parasternal Short AXis (парастеральная позиция по короткой оси)
PW – Pulsed Wave (импульсноволновая доплерография)
RADiUS – Rapid Assessment of Dyspnea with UltraSound (быстрая оценка одышки с помощью ультразвукового исследования)
TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия фиброзного кольца трехстворчатого клапана)
TDI – Tissue Doppler Imaging (тканевая доплерография)
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
НПВ – нижняя полая вена
ПЖ – правый желудочек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография

Статья поступила 02.09.2021

Приложение 1. Возможный вариант оформления протокола фокусной эхокардиографии

1.	Название клиники / учреждения
2.	Отделение, в котором выполнено исследование
3.	Условия проведения (ИВЛ; положение на спине, сидя и т. п.; характер ритма сердца – тахикардия, брадикардия, фибрилляция предсердий и т. п.)
4.	Дата, время
5.	Название аппарата, на котором проведено исследование
6.	Обязательное уточнение, что выполненный протокол фокусный
7.	ФИО пациента, возраст
8.	Диагноз при поступлении / обращении и / или цель исследования
9.	Описательная часть
10.	Заключение

Протокол может быть записан как отдельно, так и в структуре дневника / обхода / первичного осмотра.

В описательной части Протокола в зависимости от цели фокусного ультразвукового исследования сердца могут быть отражены следующие параметры.

- Диаметр корня аорты на уровне синусов из левого парастерального доступа по длинной оси ЛЖ.
- При необходимости дополнительно измеряется максимальный диаметр тубулярной части восходящего отдела аорты. При этом позиция может быть модифицирована и / или дополнена правой парастеральной для оптимальной визуализации аорты на этом уровне. Измеряется в мм.
- Подвижность створок аортального клапана: ограничена / не ограничена.
- Аортальная регургитация: да / нет (при наличии степень – легкая, умеренная, тяжелая).
- Размер ЛП из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряется в мм.
- Подвижность створок митрального клапана: ограничена / не ограничена.
- Митральная регургитация: да / нет (при наличии степень – легкая, умеренная, тяжелая).
- Подвижность створок трикуспидального клапана: ограничена / не ограничена.
- Трикуспидальная регургитация: да / нет (при наличии степень – легкая, умеренная, тяжелая).
- Подвижность створок клапана легочного ствола: ограничена / не ограничена.
- Регургитация на клапане легочного ствола: да / нет (при наличии степень – легкая, умеренная, тяжелая).
- Конечный диастолический размер ПЖ на уровне базальных и срединных отделов в апикальной четырехкамерной позиции. Измеряется в мм.
- Толщина МЖП из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряется в мм.
- Толщина задней стенки ЛЖ из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряется в мм.
- Конечный диастолический размер ЛЖ из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряется в мм.
- Конечный систолический размер ЛЖ из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряется в мм.
- Снижение сократимости ЛЖ: да / нет; оценивается из парастерального доступа по длинной / короткой оси ЛЖ, апикальных двух- / четырехкамерных позиций.
- Снижение сократимости ПЖ: да / нет; оценивается из апикальной четырехкамерной позиции.
- Жидкость в полости перикарда: да / нет (при наличии указывается максимальная толщина слоя / жидкости в диастолу в мм).
- Диаметр НПВ из субкостальной позиции. Измеряется в мм.
- Коллабирование НПВ на вдохе: коллабирует / не коллабирует >50% от исходного диаметра.
- Кровоток в печеночных венах: нормальный / патологический.
- Диаметр легочного ствола. Измеряется в мм.

В настоящее время разработано и валидировано достаточно большое количество протоколов фокусных исследований для самых разных клинических сценариев (приложение 2). Приведенные выше параметры представляют собой основные показатели, комбинация которых в одном протоколе определяется конкретной клинической ситуацией и является достаточной для ультразвуковой семиотики определенного спектра нозологий (например, при подозрении на гемоперикард целесообразно ограничиться измерением расхождения листков перикарда за счет жидкостного компонента и констатацией наличия или отсутствия признаков тампонады).

Приложение 2. Фокусные ультразвуковые протоколы, в которые входит эхокардиографическое исследование, и термины, используемые при обсуждении фокусных ультразвуковых исследований

Англоязычное название	Перевод и пояснения
<i>Фокусные ультразвуковые протоколы, в которые входит эхокардиографическое исследование</i>	
BEAT (Bedside Echocardiographic Assessment in Trauma/critical care) [98]	Эхокардиография у постели больного при травмах, в интенсивной терапии
BLEEP (Bedside Limited Echocardiography by Emergency Physician) [99]	Эхокардиография у постели больного при неотложной помощи (протокол разработан для педиатрических пациентов). Относится к фокусным протоколам, несмотря на термин «limited» в названии
CAUSE (Cardiac Arrest UltraSound Exam) [100]	Ультразвуковое исследование при остановке сердца
CLUE (Cardiopulmonary Limited Ultrasound Exam) [101]	Протокол ультразвукового исследования сердца и легких у постели больного. Относится к фокусным протоколам, несмотря на термин «limited» в названии
EGLS (Echo-Guided Life Support) [102]	Интенсивная терапия под ультразвуковым контролем (протокол разработан для ведения пациентов с шоком неизвестной этиологии)
FAST (Focused Abdominal Sonography in Trauma) [103]	Фокусированное абдоминальное ультразвуковое исследование при травмах
FATE (Focus-Assessed Transthoracic Echocardiography) [104]	Фокусный протокол трансторакальной эхокардиографии (применяется у пациентов в периоперационном периоде, отделениях реанимации и интенсивной терапии, при травмах и реанимационных мероприятиях)
FEEL (Focused Echocardiographic Evaluation in Life Support) [105]	Фокусированное ультразвуковое исследование сердца при реанимации
FEER (Focused Echocardiographic Evaluation in Resuscitation) [106]	Фокусированное эхокардиографическое исследование при реанимационных мероприятиях
RUSH (Rapid Ultrasonography for Shock and Hypotension) [107]	Протокол экстренного ультразвукового исследования при шоке и гипотензии
RUSH-HIMAP (Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension – Heart, Inferior vena cava, Morrison pouch with FAST exam view and hemothorax windows, Aorta, and Pneumothorax) [108]	Протокол экстренного ультразвукового исследования при шоке и гипотензии, включающий, помимо эхокардиографии, исследование НПВ, гепаторенального пространства (наличие свободной жидкости), протокол FAST, оценку плевральных полостей на предмет гемоторакса и пневмоторакса и оценку абдоминального отдела аорты
<i>Термины, используемые при обсуждении фокусных ультразвуковых исследований</i>	
Cardiac POCUS (Point-Of-Care UltraSound)	Понятие «POCUS» означает применение диагностического и навигационного ультразвукового исследования для различных областей и задач с использованием целой группы протоколов (исследование легких, верхних дыхательных путей, сердца, брюшной полости, крупных сосудов и т.п.). Понятие «cardiac POCUS» – ультразвуковое исследование сердца у постели больного с использованием ограниченного набора доступов и позиций с целью выявления или исключения конкретного заболевания или состояния (например, исключить тампонаду сердца) [25]. POCUS – синоним фокусного ультразвукового исследования, термин более распространен в американских согласительных документах
FoCUS (Focus Cardiac UltraSound)	Фокусное ультразвуковое исследование сердца в точке оказания помощи в кардиологической практике (аббревиатура, принятая в Европейских согласительных документах)
UAPE (Ultrasound Assisted Physical Examination)	Клинический осмотр с использованием ультразвукового исследования

Приложение 3. Дифференциальная диагностика ультразвуковых профилей [65]

Ультразвуковые признаки/артефакты	Нормальное легкое	Интерстициальный синдром кардиогенного генеза	Пневмоторакс
Скольжение легкого	Есть	Есть	Нет
А-линии	Есть	Нет/есть	Есть
В-линии	Нет/есть (<3)	Есть (≥3 в одном срезе), расположены билатерально	Нет
Признак морского берега	Есть	Есть	Нет
Точка легкого	Нет	Нет	Есть
Признак штрихкода	Нет	Нет	Есть

- Cardim N, Dalen H, Voigt J-U, Ionescu A, Price S, Neskovic AN et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(3):245–52. DOI: 10.1093/ehjci/jej145
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004
- Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(2):187–204. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.003
- Ministry of labor and social protection of the Russian Federation. Order from 14.03.2018 N 140n On the approval of the professional standard of a 'cardiologist'. Av. at: <https://docs.cntd.ru/document/542621140>. [Russian: Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. Приказ от 14 марта 2018 года N 140н Об утверждении профессионального стандарта "Врач-кардиолог". Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/542621140>]
- National standard of the Russian Federation. GOST R 56331-2014. Medical electrical equipment. Medical diagnostic ultrasonic equipment. Technical requirements for governmental purchases. Av. at: <https://docs.cntd.ru/document/1200117503>. 2016. [Russian: Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56331-2014. Изделия медицинские электрические. Изделия медицинские ультразвуковые диагностические. Технические требования для государственных закупок. Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/1200117503>. 2016]
- Vasyuk Yu.A., Kopeeva M.V., Korneeva O.N. Recommendations for quantifying the structure and function of heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(3):1–28. [Russian: Васюк Ю.А., Копеева М.В., Корнеева О.Н. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. 2012;17(3):1–28]
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301–10. DOI: 10.1093/ehjci/jex244
- Intersocietal Accreditation Commission. IAC Standards and Guidelines for Adult Echocardiography Accreditation. Av. at: <https://www.intersocietal.org/echo/standards/IACAdultEchocardiographyStandards2021.pdf>. 2021.
- Razaak M, Martini MG, Savino K. A Study on Quality Assessment for Medical Ultrasound Video Compressed via HEVC. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2014;18(5):1552–9. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2326891
- Martini MG, Iacobelli L, Bergeron C, Hewage CT, Panza G, Piri E et al. Real-time multimedia communications in medical emergency - the CONCERTO project solution. 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2015. [DOI: 10.1109/EMBC.2015.7320083]
- Di Bello V, La Carrubba S, Conte L, Fabiani I, Posteraro A, Antonini-Canterin F et al. Incremental Value of Pocket-Sized Echocardiography in Addition to Physical Examination during Inpatient Cardiology Evaluation: A Multicenter Italian Study (SIEC). *Echocardiography*. 2015;32(10):1463–70. DOI: 10.1111/echo.12910
- Chamsi-Pasha MA, Sengupta PP, Zoghbi WA. Handheld Echocardiography: Current State and Future Perspectives. *Circulation*. 2017;136(22):2178–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026622
- Sorensen B, Hunskaar S. Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *The Ultrasound Journal*. 2019;11(1):31. DOI: 10.1186/s13089-019-0145-4
- Roantree RAG, Furtado CS, Welch K, Lambert MJ. EMS Ultrasound Use. [PMID: 28723062]. In: StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2021.
- Boniface KS, Shokoohi H, Smith ER, Scantlebury K. Tele-ultrasound and paramedics: real-time remote physician guidance of the Focused Assessment With Sonography for Trauma examination. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2011;29(5):477–81. DOI: 10.1016/j.ajem.2009.12.001
- Varndell W, Topacio M, Hagness C, Lemon H, Tracy D. Nurse-performed focused ultrasound in the emergency department: A systematic review. *Australasian Emergency Care*. 2018;21(4):121–30. DOI: 10.1016/j.aucec.2018.09.003
- Russell FM, Rutz M, Pang PS. Focused Ultrasound In The Emergency Department For Patients With Acute Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2015;1(2):83. DOI: 10.15420/cfr.2015.1.2.83
- Zieleskiewicz L, Muller L, Lakhil K, Meresse Z, Arbelot C, Bertrand P-M et al. Point-of-care ultrasound in intensive care units: assessment of 1073 procedures in a multicentric, prospective, observational study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(9):1638–47. DOI: 10.1007/s00134-015-3952-5
- Dalen H, Gundersen GH, Skjetne K, Haug HH, Kleinau JO, Norekval TM et al. Feasibility and reliability of pocket-size ultrasound examinations of the pleural cavities and vena cava inferior performed by nurses in an outpatient heart failure clinic. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2015;14(4):286–93. DOI: 10.1177/1474515114547651
- Wagner MS, Garcia K, Martin DS. Point-of-Care Ultrasound in Aerospace Medicine: Known and Potential Applications. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2014;85(7):730–9. DOI: 10.3357/ASEM.3754.2014
- Finnoff JT, Ray J, Corrado G, Kerkhof D, Hill J. Sports Ultrasound: Applications Beyond the Musculoskeletal System. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*. 2016;8(5):412–7. DOI: 10.1177/1941738116664041
- Prosch H, Radzina M, Dietrich CF, Nielsen MB, Baumann S, Ewertsen C et al. Ultrasound Curricula of Student Education in Europe: Summary of the Experience. *Ultrasound International Open*. 2020;06(01):E25–33. DOI: 10.1055/a-1183-3009
- Ministry of Health of Russian Federation. Order from 8.06.2020 N 557n "On the approval of the Rules for conducting ultrasound examinations". Av. at: <https://docs.cntd.ru/document/S65342969>. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 08.06.2020 г. № 557н "Об утверждении Правил проведения ультразвуковых исследований". Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/S65342969>]
- Ministry of Health of Russian Federation. Order from 26.12.2016 N997 "On approval of the Rules for conducting Functional Research" Av. at: <https://rg.ru/2017/02/20/minzdrav-prikaz997-site-dok.html>. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 26.12.2016 г. № 997н "Об утверждении Правил проведения функциональных исследований". Доступно на: <https://rg.ru/2017/02/20/minzdrav-prikaz997-site-dok.html>]

25. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, Kimura BJ, Kort S, Labovitz AJ et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(4):409-422.e4. DOI: 10.1016/j.echo.2020.01.008
26. Neskovic AN, Skinner H, Price S, Via G, De Hert S, Stankovic I et al. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(5):475-81. DOI: 10.1093/ehjci/jej006
27. Federal Handbook of Instrumental Diagnostic Studies. Av. at: <https://nsi.rosminzdrav.ru/#!/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1471/version/2.7>. [Russian: Федеральный справочник инструментальных диагностических исследований. Доступно на: <https://nsi.rosminzdrav.ru/#!/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1471/version/2.7>]
28. Nartsissova G.P., Volkova I.I., Zorina I.G., Malakhova O.Yu., Prokhorova D.S., Zholobova N.V. et al. Diagnostic ultrasound algorithms for acute cardiovascular events. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33(4):27-37. [Russian: Нарциссова Г.П., Волкова И.И., Зорина И.Г., Малахова О.Ю., Прохорова Д.С. и др. Алгоритмы ультразвуковой диагностики острых сердечно-сосудистых событий. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2018;33(4):27-37]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-27-37
29. Dzhioeva ON, Orlov DO, Nikitin IG. Echocardiography in acute cardiovascular care. Part 1. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):138-44. [Russian: Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Никитин И.Г. Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 1. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):138-44]. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-138-144
30. Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Heart ultrasound in COVID-19. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):270-6. [Russian: Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):270-6]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276
31. Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, Pellikka PA, Rahko PS, Siegel RJ. Focused Cardiac Ultrasound: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(6):567-81. DOI: 10.1016/j.echo.2013.04.001
32. Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, Urbinati A, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A et al. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure: Congestion by ultrasound in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):904-16. DOI: 10.1002/ehf.1383
33. Via G, Hussain A, Wells M, Reardon R, ElBarbary M, Noble VE et al. International Evidence-Based Recommendations for Focused Cardiac Ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(7):683.e1-683.e33. DOI: 10.1016/j.echo.2014.05.001
34. Ye X, Li N, Li J, Wu W, Li A, Li X. B-lines by lung ultrasound predict heart failure in hospitalized patients with acute anterior wall STEMI. *Echocardiography*. 2019;36(7):1253-62. DOI: 10.1111/echo.14420
35. Culp BC, Mock JD, Chiles CD, Culp WC. The Pocket Echocardiograph: Validation and Feasibility. *Echocardiography*. 2010;27(7):759-64. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2009.01125.x
36. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(9):1126-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.002
37. Panoulas VF, Daigeler A-L, Malaweera ASN, Lota AS, Baskaran D, Rahman S et al. Pocket-size hand-held cardiac ultrasound as an adjunct to clinical examination in the hands of medical students and junior doctors. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(4):323-30. DOI: 10.1093/ehjci/jes140
38. Alexander JH, Peterson ED, Chen AY, Harding TM, Adams DB, Kisslo JA. Feasibility of point-of-care echocardiography by internal medicine house staff. *American Heart Journal*. 2004;147(3):476-81. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.010
39. Ryan T, Berlach K, Lindner JR, Mankad SV, Rose GA, Wang A. CO-CATS 4 Task Force 5: Training in Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(6):615-27. DOI: 10.1016/j.echo.2015.04.014
40. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR et al. Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(7):427-40. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.56
41. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):137-55. DOI: 10.1002/ehf.1369
42. Simon MA, Kliner DE, Girod JP, Moguillansky D, Villanueva FS, Pacella JJ. Detection of elevated right atrial pressure using a simple bedside ultrasound measure. *American Heart Journal*. 2010;159(3):421-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.01.004
43. Simon MA, Schnatz RG, Romeo JD, Pacella JJ. Bedside Ultrasound Assessment of Jugular Venous Compliance as a Potential Point-of-Care Method to Predict Acute Decompensated Heart Failure 30-Day Readmission. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e008184. DOI: 10.1161/JAHA.117.008184
44. Hüfner A, Dodt C. Notfalldiagnostik und therapeutisches Management der akuten Dyspnoe. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2015;110(7):555-68. DOI: 10.1007/s00063-015-0084-1
45. Razi R, Estrada JR, Doll J, Spencer KT. Bedside Hand-Carried Ultrasound by Internal Medicine Residents Versus Traditional Clinical Assessment for the Identification of Systolic Dysfunction in Patients Admitted with Decompensated Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(12):1319-24. DOI: 10.1016/j.echo.2011.07.013
46. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of Intensive Care*. 2014;4(1):1-12. DOI: 10.1186/2110-5820-4-1
47. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e190703. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0703
48. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(12):1605-13. DOI: 10.1002/ehf.1604
49. Araiza-Garayzabal D, Gopar-Nieto R, Martínez-Amezcu P, Cabello-López A, Alanis-Estrada G, Luna-Herbert A et al. A randomized controlled trial of lung ultrasound-guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study). *American Heart Journal*. 2020;227: 31-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.06.003
50. Manson W, Hafez NM. The Rapid Assessment of Dyspnea with Ultrasound: RADiUS. *Ultrasound Clinics*. 2011;6(2):261-76. DOI: 10.1016/j.cult.2011.03.010
51. Kajimoto K, Madeen K, Nakayama T, Tsudo H, Kuroda T, Abe T. Rapid evaluation by lung-cardiac-inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differentiating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012;10(1):49. DOI: 10.1186/1476-7120-10-49
52. Peterson D, Arntfield RT. Critical Care Ultrasonography. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(4):907-26. DOI: 10.1016/j.emc.2014.07.011
53. Byhahn C, Bingold TM, Zwissler B, Maier M, Walcher F. Prehospital ultrasound detects pericardial tamponade in a pregnant victim of stabbing assault. *Resuscitation*. 2008;76(1):146-8. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.07.020

54. Dipti A, Soucy Z, Surana A, Chandra S. Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(8):1414-1419.e1. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.10.017
55. Zhang Z, Xu X, Ye S, Xu L. Ultrasonographic Measurement of the Respiratory Variation in the Inferior Vena Cava Diameter Is Predictive of Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2014;40(5):845-53. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.010
56. Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency Department Bedside Ultrasonographic Measurement of the Caval Index for Noninvasive Determination of Low Central Venous Pressure. *Annals of Emergency Medicine*. 2010;55(3):290-5. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2009.04.021
57. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme J-L, Jardin F et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(9):1740-6. DOI: 10.1007/s00134-004-2259-8
58. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(9):1834-7. DOI: 10.1007/s00134-004-2233-5
59. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39. e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
60. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
61. Lee CWC, Kory PD, Arntfield RT. Development of a fluid resuscitation protocol using inferior vena cava and lung ultrasound. *Journal of Critical Care*. 2016;31(1):96-100. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.09.016
62. Alekhin M.N., Antonova L.N., Zatejshchikova A.A., Kiselev D.G., Shavrin I.V., Privalov D.V. et al. Doppler method of right atrium pressure estimation is applicable for pulmonary artery average pressure calculation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2010; 3:65-70. [Russian: АЛЕХИН М.Н., АНТОНОВА Л.Н., ЗАТЕЙЩИКОВА А.А., КИСЕЛЕВ Д.Г., ШАВРИН И.В., ПРИВАЛОВ Д.В. и др. Допплеровский способ оценки давления в правом предсердии применим для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2010;3:65-70]
63. Alekhin M.N., Zatejshchikova A.A., Kiselev D.G., Shavrin I.V., Privalov D.V., Vtorushkin D.V. et al. Importance of echocardiographic postcava evaluation for calculations of average pressure in the pulmonary artery in patients with chronic obstructive lung disease. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2010;2:64-7. [Russian: АЛЕХИН М.Н., ЗАТЕЙЩИКОВА А.А., КИСЕЛЕВ Д.Г., ШАВРИН И.В., ПРИВАЛОВ Д.В., ВТОРУШКИН Д.В. и др. Значение эхокардиографической оценки нижней полой вены для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;2: 64-7]
64. Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit: Prospective study of 150 consecutive patients. *Intensive Care Medicine*. 1993;19(6):353-5. DOI: 10.1007/BF01694712
65. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure: The BLUE Protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25. DOI: 10.1378/chest.07-2800
66. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol. *Chest*. 2015;147(6):1659-70. DOI: 10.1378/chest.14-1313
67. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Medicine*. 2012;38(4):577-91. DOI: 10.1007/s00134-012-2513-4
68. Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside Ultrasound Versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(4):967-73. DOI: 10.1002/jum.14781
69. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC et al. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2016;23(3):223-42. DOI: 10.1111/acem.12878
70. Martindale JL, Secko M, Kilpatrick JF, deSouza IS, Paladino L, Aherne A et al. Serial Sonographic Assessment of Pulmonary Edema in Patients with Hypertensive Acute Heart Failure. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;37(2):337-45. DOI: 10.1002/jum.14336
71. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for the Cardiologist. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(11):1692-705. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.06.023
72. Pietersen PI, Madsen KR, Graumann O, Konge L, Nielsen BU, Laurson CB. Lung ultrasound training: a systematic review of published literature in clinical lung ultrasound training. *Critical Ultrasound Journal*. 2018;10(1):23. DOI: 10.1186/s13089-018-0103-6
73. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2006;27(01):79-95. DOI: 10.1055/s-2006-933605
74. The Royal College of Radiologists. Ultrasound Training Recommendations for Medical and Surgical Specialists. Third edition. Av. at: https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfcr173_ultrasound_training_med_surg.pdf. 2017.
75. Mitkov V.V., Safonov D.V., Mitkova M.D., Alekhin M.N., Katrich A.N., Kabin Yu.V. et al. RASUDM consensus statement: lung ultrasound in the context of COVID-19 (version 2). *Ultrasound & Functional Diagnostics*. 2020;1:46-77. [Russian: Митков В.В., Сафонов Д.В., Миткова М.Д., АЛЕХИН М.Н., КАТРИЧ А.Н., КАБИН Ю.В. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19 (версия 2). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020;1: 46-77]. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-46-77
76. Mitkov V.V., Safonov D.V., Mitkova M.D., Alekhin M.N., Katrich A.N., Kabin Yu.V. et al. RASUDM consensus statement: lung ultrasound in the context of COVID-19 (version 1). *Ultrasound & Functional Diagnostics*. 2020; 1:24-45. [Russian: Митков В.В., Сафонов Д.В., Миткова М.Д., АЛЕХИН М.Н., КАТРИЧ А.Н., КАБИН Ю.В. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020;1:24-45]. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45
77. Lichtenstein D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are we now? *Breathe*. 2017;13(2):100-11. DOI: 10.1183/20734735.004717
78. Milojevic I, Lemma K, Khosla R. Ultrasound use in the ICU for interventional pulmonology procedures. *Journal of Thoracic Disease*. 2021;13(8):5343-61. DOI: 10.21037/jtd-19-3564
79. Di Serafino M, Notaro M, Rea G, Iacobellis F, Delli Paoli V, Acampora C et al. The lung ultrasound: facts or artifacts? In the era of COVID-19 outbreak. *La radiologia medica*. 2020;125(8):738-53. DOI: 10.1007/s11547-020-01236-5
80. Scali MC, Zagatina A, Simova I, Zhuravskaya N, Ciampi Q, Paterini M et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2017;43(11):2558-66. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.007
81. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The 'lung point': an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(10):1434-40. DOI: 10.1007/s001340000627
82. Diacon AH, Theron J, Bolliger CT. Transthoracic ultrasound for the pulmonologist: Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2005;11(4):307-12. DOI: 10.1097/01.mcp.0000166591.03042.1f
83. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The Comet-tail Artifact: An Ultrasound Sign of Alveolar-Interstitial Syndrome. *American Journal of Respiratory and Criti-*

- cal Care Medicine. 1997;156(5):1640–6. DOI: 10.1164/ajrcm.156.5.96-07096
84. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, Torzillo D, Furlotti S, Bossi I et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. 2016; 218:104–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.010
85. Öhman J, Harjola V-P, Karjalainen P, Lassus J. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(4):311–20. DOI: 10.1177/2048872617708974
86. Platz E, Jhund PS, Giredd N, Pivetta E, McMurray JJV, Peacock WF et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):844–51. DOI: 10.1002/ehf.1499
87. Chichra A, Makaryus M, Chaudhri P, Narasimhan M. Ultrasound for the Pulmonary Consultant. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2016; 10:1–9. DOI: 10.4137/CCRP.M.533382
88. Nagdev A, Mantuani D, Bailey C. ‘Triple Scan’ for Diagnosis of ADHF. *ACEP Now*. N9. 2012. [Av. at: <https://www.acepnow.com/article/triple-scan-diagnosis-adhf/>] [Internet] 2012. Available at: <https://www.acepnow.com/article/triple-scan-diagnosis-adhf/>
89. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care: *European Journal of Anaesthesiology*. 2004;21(9):700–7. DOI: 10.1097/00003643-200409000-00006
90. Kobalava Zh.D., Safarova A.F., Soloveva A.E., Cabello F.E., Meray I.A., Shavarova E.K. et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(8):5–14. [Russian: Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е., Кабельо Ф.Е., Мерай И.А., Шаварова Е.К. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(8):5–14]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n534
91. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2006;24(6):689–96. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.02.013
92. Frasure SE, Matilsky DK, Siadecki SD, Platz E, Saul T, Lewiss RE. Impact of patient positioning on lung ultrasound findings in acute heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015;4(4):326–32. DOI: 10.1177/2048872614551505
93. Hefny AF, Kunhivalappil FT, Paul M, Almansoori TM, Zoubeydi T, Abu-Zidan FM. Anatomical locations of air for rapid diagnosis of pneumothorax in blunt trauma patients. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;14(1):44. DOI: 10.1186/s13017-019-0263-0
94. Kirkpatrick AW, Sirois M, Laupland KB, Liu D, Rowan K, Ball CG et al. Hand-Held Thoracic Sonography for Detecting Post-Traumatic Pneumothoraces: The Extended Focused Assessment with Sonography For Trauma (EFAST): The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2004;57(2):288–95. DOI: 10.1097/01.TA.0000133565.88871.E4
95. Aziz SG, Patel BB, Ie SR, Rubio ER. The Lung Point Sign, not Pathognomonic of a Pneumothorax. *Ultrasound Quarterly*. 2016;32(3):277–9. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000199
96. Hassan M, Rizk R, Essam H, Abouelnour A. Validation of equations for pleural effusion volume estimation by ultrasonography. *Journal of Ultrasound*. 2017;20(4):267–71. DOI: 10.1007/s40477-017-0266-1
97. Goecke W, Schwerk WB. Die Real-Time Sonographie in der Diagnostik von Pleuraergüssen. [DOI: 10.1007/978-3-642-93467-4_98]. In: *Ultraschall-diagnostik '89*. [ISBN: 978-3-642-93468-1, 978-3-642-93467-4]. Gebhardt J, Hackelöer B-J, von Klinggräff G, Seitz K, editors -Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;1990.
98. Gunst M, Sperry J, Ghaemmaghami V, O’Keeffe T, Friese R, Frankel H. Bedside Echocardiographic Assessment for Trauma/Critical Care: The BEAT Exam. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(3):e1–3. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.05.027
99. Pershad J, Myers S, Plouman C, Rosson C, Elam K, Wan J et al. Bedside Limited Echocardiography by the Emergency Physician Is Accurate During Evaluation of the Critically Ill Patient. *Pediatrics*. 2004;114(6):e667–71. DOI: 10.1542/peds.2004-0881
100. Hernandez C, Shuler K, Hannan H, Sonyika C, Likourezos A, Marshall J. C.A.U.S.E.: Cardiac arrest ultra-sound exam – A better approach to managing patients in primary non-arrhythmogenic cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;76(2):198–206. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.06.033
101. Kimura BJ, Shaw DJ, Amundson SA, Phan JN, Blanchard DG, DeMaria AN. Cardiac Limited Ultrasound Examination Techniques to Augment the Bedside Cardiac Physical Examination. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(9):1683–90. DOI: 10.7863/ultra.15.14.09002
102. Lancôt J-F, Valois M, Beaulieu Y. EGLS: Echo-guided life support: An algorithmic approach to undifferentiated shock. *Critical Ultrasound Journal*. 2011;3(3):123–9. DOI: 10.1007/s13089-011-0083-2
103. Chaudhry R, Galagali A, Narayanan R. Focused Abdominal Sonography in Trauma (FAST). *Medical Journal Armed Forces India*. 2007;63(1):62–3. DOI: 10.1016/S0377-1237(07)80113-4
104. Nagre A. Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2019;22(3):302–8. DOI: 10.4103/aca.ACA_88_18
105. Breikreutz R, Price S, Steiger HV, Seeger FH, Ilper H, Ackermann H et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and periresuscitation of emergency patients: A prospective trial. *Resuscitation*. 2010;81(11):1527–33. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.013
106. Breikreutz R, Walcher F, Seeger FH. Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management: Concept of an advanced life support–conformed algorithm: *Critical Care Medicine*. 2007;35(Suppl 5):S150–61. DOI: 10.1097/01.CCM.0000260626.23848.FC
107. Yanagawa Y, Ohsaka H, Nagasawa H, Takeuchi I, Jitsuiki K, Omori K. An analysis using modified rapid ultrasound for shock and hypotension for patients with endogenous cardiac arrest. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2019;12(2):135–40. DOI: 10.4103/JETS.JETS_99_18
108. Seif D, Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. Bedside Ultrasound in Resuscitation and the Rapid Ultrasound in Shock Protocol. *Critical Care Research and Practice*. 2012;2012:1–14. DOI: 10.1155/2012/503254

Зафираки В.К.^{1,2}, Космачева Е.Д.^{1,3}, Мирзаев С.Г.¹, Шульженко Л.В.^{1,3},
Рамазанов Д.М.⁴, Омаров А.А.⁵, Иметова Ж.Б.⁶, Першуков И.В.^{6,7}

¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

⁴ Центральная больница нефтяников, Хатаи, Баку, Азербайджан

⁵ НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан

⁶ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

⁷ ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА УХУДШАЕТ ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Цель	Оценка частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС) в отдаленном периоде после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и вклада сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в отдаленный прогноз.
Материал и методы	В проспективное когортное исследование были включены 254 пациента с ИБС и сопутствующей ХОБЛ и 392 – с ИБС без ХОБЛ. Всем больным было выполнено ЧКВ: у 295 – по поводу острого коронарного синдрома и у 351 – по поводу хронической ИБС. Длительность наблюдения составляла до 36 месяцев. В качестве исхода регистрировали комбинированную конечную точку – СНССС, включавшую сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторную незапланированную реваскуляризацию миокарда (РМ), а также время до наступления события.
Результаты	Частота СНССС у больных ИБС и ХОБЛ, стандартизированная по возрасту, составляла 31,5% против 23,2% у больных ИБС без сопутствующей ХОБЛ ($p=0,025$), в основном за счет увеличения частоты повторной незапланированной РМ: 20,5 против 14,0% ($p=0,041$), что сопровождалось более ранним наступлением неблагоприятных событий ($p<0,001$). Повторную незапланированную РМ чаще выполняли у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, частота ее выполнения убывала с увеличением тяжести ХОБЛ, в то время как суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта была наиболее высокой у больных тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ.
Заключение	Наличие сопутствующей ХОБЛ увеличивает относительный риск СНССС в 1,36 раза (95% доверительный интервал: 1,05–1,75) и способствует более раннему их развитию. Основной вклад в увеличение суммарного риска вносит повторная незапланированная РМ – относительный риск 1,46 (95% доверительный интервал: 1,03–2,06). Увеличение степени тяжести ХОБЛ связано с увеличением суммарной частоты СНССС ($p=0,005$).
Ключевые слова	Чрескожные коронарные вмешательства; хроническая обструктивная болезнь легких; ишемическая болезнь сердца; серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события
Для цитирования	Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Mirzaev S.G., Shulzhenko L.V., Ramazanov J.M. Omarov A.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease worsens long-term prognosis after percutaneous coronary interventions. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):24–32. [Russian: Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Мирзаев С.Г., Шульженко Л.В., Рамазанов Д.М., Омаров А.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):24–32]
Автор для переписки	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Прогноз после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) зависит не только от традиционных факторов риска атеросклероза и технических аспектов выполненного вмешательства, но и от наличия сопутствующих заболеваний, способных отягощать сердечно-сосудистый прогноз. В этом отношении вклад са-

харного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) подробно изучен в многочисленных клинических исследованиях [1–3]. В значительной мере это объясняется тем, что лабораторные показатели, служащие диагностическими критериями СД и ХБП, рутинно измеряют у всех госпитализированных пациентов. Это от-

крывает возможности анализа больших электронных баз медицинских данных, в том числе ретроспективно. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), существенно не уступающая СД и ХБП по распространенности в общей популяции, требует для диагностики выполнения спирографии и бронхолитической пробы, которые не входят в протоколы ведения коронарных больных. В связи с этим в большинстве клинических исследований, в которых оценивалось влияние ХОБЛ на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), не проводилась надежная верификация диагноза ХОБЛ, не говоря уже о более детальной ее характеристике, предусмотренной последними версиями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) [4–7]. Данные, полученные в регистрах и ретроспективных исследованиях, в отношении ХОБЛ гораздо менее надежны, чем для СД и ХБП, поскольку большинство случаев ХОБЛ в таких исследованиях остаются не диагностированными и в результате оказываются в контрольной группе, приводя к систематическим ошибкам. Проспективных исследований, в которых оценивается вклад ХОБЛ в отдаленный сердечно-сосудистый прогноз после выполнения ЧКВ, гораздо меньше, чем работ по оценке влияния ХОБЛ на непосредственные и отдаленные результаты коронарного шунтирования (КШ). С другой стороны, социальная и медицинская значимость ХОБЛ за последние годы только возрастала. В настоящее время ХОБЛ вошла в первую тройку заболеваний, которые ответственны за наибольшее количество смертей в мире, опередив при этом СД, а распространенность этих двух заболеваний в общей популяции сопоставима, особенно возрастая у контингента в возрасте старше 40 лет [7]. В связи с этим представляется актуальным оценить влияние ХОБЛ на отдаленный прогноз у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС после ЧКВ.

Цель

Цель работы: оценка частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС) в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС (ХИБС) и вклада сопутствующей ХОБЛ в отдаленный прогноз.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование с параллельными группами согласно критериям включения и исключения были включены 646 пациентов, из них 295 – после ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и 351 – после ЧКВ по поводу хронической ИБС. Критерии включения: наличие подписанного пациентом информированного согласия, возраст ≥ 40 лет; диагноз «стабильная стенокардия напряжения», подтвержден-

ный результатами нагрузочного теста, либо инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильная стенокардия; выполненное во время индексной госпитализации ЧКВ со стентированием; статус активного курильщика на момент включения в исследование либо прекращение курения менее чем за 1 год до включения, а также суммарный стаж курения ≥ 10 пачка-лет. Всем пациентам проводили спирографию (а при выявлении бронхиальной обструкции – пробу с ингаляцией 400 мкг сальбутамола). По результатам спирографии в зависимости от наличия ХОБЛ пациенты были распределены по группам для дальнейшего наблюдения. Степень тяжести ограничения воздушного потока определяли в соответствии со спирографическими критериями, сформулированными в GOLD [7]. 254 больных с выявленной ХОБЛ вошли в основную группу. Подавляющее большинство больных было госпитализировано в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краснодарская краевая клиническая больница № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1»). Контрольная группа была сформирована из 392 больных, которые были отобраны при помощи генератора случайных чисел из тех 822 пациентов, которые соответствовали критериям включения, но не имели ХОБЛ. Критерии исключения: реваскуляризация миокарда (РМ) в анамнезе; клапанные пороки сердца при наличии показаний к хирургическому лечению; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% через неделю после выполненной РМ; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/м² (формула СКД-EPI); резистентная артериальная гипертензия; другие заболевания легких, кроме ХОБЛ; злокачественные новообразования; диффузные заболевания соединительной ткани; осложнения, развившиеся при выполнении ЧКВ.

Помимо спирографии, всем больным выполняли электрокардиографию, эхокардиографию в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, коронароангиографию (КАГ). Пациентам с ХИБС проводили нагрузочные тесты под контролем ЭКГ, либо радиоизотопное исследование с технецием-99m для верификации ишемии миокарда. Лабораторные исследования включали все рутинные показатели, измеряемые у коронарных больных согласно локальному протоколу и действующим стандартам (глюкоза, креатинин, липидограмма, коагулограмма, тропонин I и др.). Всем пациентам были назначены статины, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота+клопидогрел), ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, при наличии показаний – β -адреноблокаторы.

В качестве исхода регистрировали комбинированную конечную точку, которая включала любое из перечисленных событий: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт,

повторная незапланированная РМ. Учитывали время до наступления конечной точки в месяцах. Плановые повторные визиты в клинику проводили через 1 год и в конце исследования (до 36 мес.), внеплановые – при наступлении любого исхода, входящего в комбинированную конечную точку. Каждые 3 месяца с пациентами связывались по телефону с целью выяснения витального статуса, проводимой терапии и предварительной оценки наступления клинических исходов, запланированных для регистрации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1».

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные в таблицах представлены, как среднее арифметическое M и стандартное отклонение SD ($M \pm SD$) в случае распределений, близких к нормальным. Если распределение отличалось от нормального, для описания данных использовали медиану Me и интерквартильный размах (Me ($Q1$; $Q3$)). Относительные частоты представлены в виде процентов. Клинически значимые эффекты выражены в виде относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни, для сравнения относительных долей – χ^2 . Метод Каплана–Майера применяли для сравнения времени до наступления регистрировавшихся исходов, сравнение кривых проводили с помощью критерия Кокса. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Исходные клинические данные пациентов представлены в таблице 1. Между группами не выявлены статистически значимые различия, за исключением небольших различий по возрасту и по числу баллов шкалы SYNTAX. В группе больных ХОБЛ средний возраст был на 1,7 года больше, чем в контрольной группе; медиана значения баллов по SYNTAX была на 3 больше (однако пациенты в обеих группах относились к одной и той же категории риска: SYNTAX ≤ 22).

У 110 (43,3%) больных имелась ХОБЛ легкой степени, у 79 (31,1%) – средней тяжести, у 47 (18,5%) – тяжелая и у 18 (7,1%) – крайне тяжелая ХОБЛ. Различий между группами по приверженности медикаментозному лечению основными классами лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистый прогноз, через 12 месяцев после выполнения ЧКВ обнаружено не было (рис. 1). Приверженность медикаментозному лечению была высокой, чему могли способствовать периодические телефонные контакты с пациентами, во время которых их опрашивали о принимаемых лекарственных препаратах и возникновении запланированных для регистрации исходов.

Медиана длительности наблюдения составляла 21 мес., максимальная длительность наблюдения 36 мес. Частота комбинированной конечной точки, а также ее составляющих – сердечно-сосудистых событий, произошедших за время наблюдения (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт,

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	ИБС и ХОБЛ (n=254)	ИБС (n=392)	p
Возраст, лет ($M \pm SD$)	59,4 $\pm$ 7,7	57,7 $\pm$ 8,2	0,007
Мужчины, n (%)	242 (95,3)	370 (94,4)	0,75
Курящие, n (%)	219 (86,2)	355 (90,6)	0,09
Бывшие курильщики (давность прекращения курения <1 года), n (%)	35 (13,8)	37 (9,4)	–
Давность прекращения курения для бывших курильщиков, мес. (Me [$Q1$; $Q3$])	8 [4; 10]	7 [3; 10]	0,41
Стаж курения, пачка-лет (Me [$Q1$; $Q3$])	40 [29; 47]	35 [28; 44]	0,012
ОКС при поступлении, n (%)	119 (46,9)	176 (44,9)	0,63
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%) от числа больных с ОКС)	77 (64,7)	124 (70,5)	0,30
АГ, n (%)	186 (73,2)	293 (74,7)	0,74
Анамнез ИМ, n (%)	99 (40,0)	137 (34,9)	0,34
СД, n (%)	46 (18,1)	66 (16,8)	0,76
ФВ ЛЖ	>50%, n (%)	277 (70,7)	0,23
	36–50%, n (%)	115 (29,3)	–
SYNTAX, баллы (Me [$Q1$; $Q3$])	12 [9; 16]	9 [6; 13]	<0,001
Количество установленных стентов, n (Me [$Q1$; $Q3$])	1 [1; 2]	1 [1; 1]	0,021
СКФ по CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	47 (18,5)	69 (17,6)	0,66
Общий ХС, ммоль/л ($M \pm SD$)	5,2 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,5	0,098
ХС ЛПНП, ммоль/л ($M \pm SD$)	3,44 $\pm$ 1,14	3,57 $\pm$ 1,22	0,18
ХС ЛПВП, ммоль/л ($M \pm SD$)	1,07 $\pm$ 0,25	1,08 $\pm$ 0,26	0,63

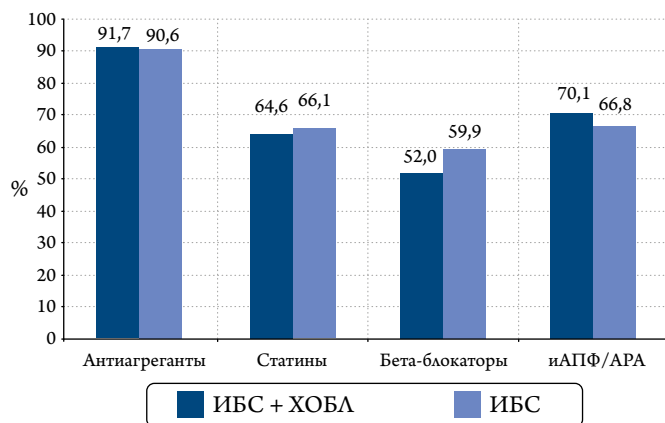
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром;

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

Общий ХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рисунок 1. Приверженность медикаментозной терапии через 12 месяцев после проведения ЧКВ



иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

повторная незапланированная РМ), – для всей выборки представлены в таблице 2, для пациентов после ЧКВ по поводу ОКС – в таблице 3, для пациентов после ЧКВ по поводу ХИБС – в таблице 4.

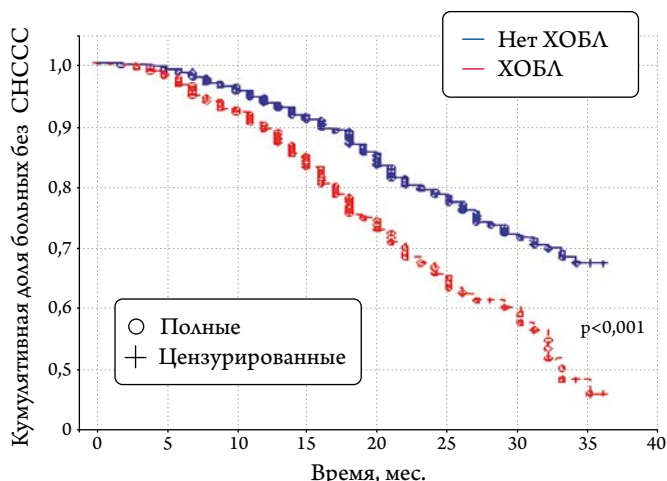
В целом распределение частоты сердечно-сосудистых событий у больных с сопутствующей ХОБЛ оказалось сходным и после ЧКВ, выполненного по поводу ОКС, и после ЧКВ по поводу ХИБС, с отчетливым преобладанием частоты всех неблагоприятных событий у больных с ХОБЛ, за исключением инсульта. При этом уровни статистической значимости различия достигли только по частоте комбинированной конечной точки и повторной РМ (в том числе и по повторному ЧКВ). И в основной, и в контрольной группе у трех пациентов повторная не-

Таблица 2. Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ по группам в зависимости от наличия ХОБЛ

Конечные точки	ИБС и ХОБЛ, n (%) (n=254)	ИБС без ХОБЛ, n (%) (n=392)	p
Сердечно-сосудистая смерть	13 (5,1)	14 (3,6)	0,45
ИМ	20 (7,9)	20 (5,1)	0,21
Инсульт	8 (3,2)	12 (3,1)	0,87
КШ	15 (5,9)	18 (4,6)	0,58
Повторное ЧКВ	42 (16,5)	40 (10,2)	0,025
Повторная РМ	54 (21,3)	55 (14,0)	0,022
Комбинированная точка	85 (33,5)	91 (23,2)	0,006

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда;
КШ – коронарное шунтирование; РМ – реваскуляризация миокарда.

Рисунок 2. Время до наступления первого СНСС в зависимости от наличия ХОБЛ



CHSS – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

запланированная РМ в период наблюдения была выполнена дважды. Поскольку средний возраст больных в группе ХОБЛ оказался несколько выше, чем в контрольной группе, а это могло оказать влияние на частоту неблагоприятных исходов, была внесена статистическая поправка на возраст с помощью метода прямой стандартизации. После этого значимость различий по комбинированной конечной точке все еще сохранялась, хотя и уменьшилась (табл. 5). Наибольший вклад в формирование этих различий внесла более высокая частота выполняемой повторной незапланированной РМ.

Относительный риск (ОР) всех СНСС у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС составлял 1,36 (95% ДИ: 1,05–1,75), ОР повторной незапланированной РМ – 1,46

Таблица 3. Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленный период после ЧКВ, выполненного по поводу ОКС, в зависимости от наличия ХОБЛ

Конечные точки	ОКС и ХОБЛ, n (%) (n=119)	ОКС без ХОБЛ, n (%) (n=176)	p
Сердечно-сосудистая смерть	5 (4,2)	5 (2,8)	0,53
ИМ	10 (8,4)	7 (4,0)	0,13
Инсульт	5 (4,2)	4 (2,3)	0,49
КШ	6 (5,0)	8 (4,6)	1,00
Повторное ЧКВ	18 (15,1)	18 (10,2)	0,21
Повторная РМ	23 (19,3)	26 (14,8)	0,34
Комбинированная точка	40 (33,6)	38 (21,6)	0,023

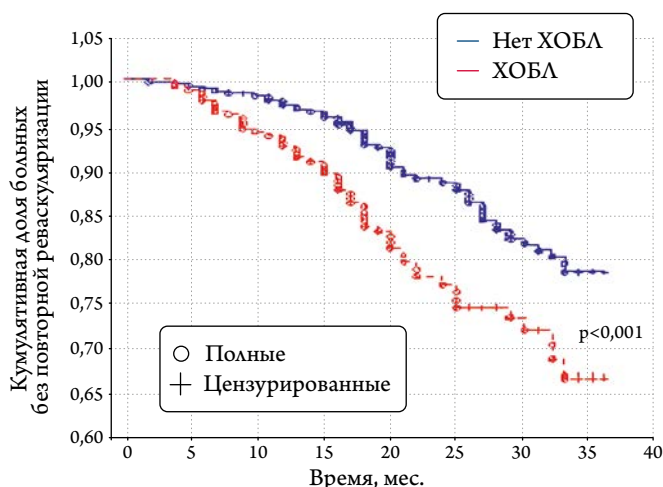
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ОКС – острый коронарный синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда;
КШ – коронарное шунтирование; РМ – реваскуляризация миокарда.

Таблица 4. Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ, выполненного по поводу ХИБС, в зависимости от наличия ХОБЛ

Конечные точки	ХИБС и ХОБЛ, n (%) (n=135)	ХИБС, n (%) (n=216)	p
Сердечно-сосудистая смерть	8 (5,9)	9 (4,2)	0,46
ИМ	10 (7,4)	13 (6,0)	0,66
Инсульт	3 (2,2)	8 (3,7)	0,65
КШ	9 (6,7)	10 (4,6)	0,47
Повторное ЧКВ	24 (17,8)	22 (10,2)	0,051
Повторная РМ	31 (23,0)	29 (13,4)	0,028
Комбинированная точка	45 (33,3)	53 (24,5)	0,087

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование;
РМ – реваскуляризация миокарда.

Рисунок 3. Время до повторной незапланированной РМ в зависимости от наличия ХОБЛ



РМ – реваскуляризация миокарда;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

(95% ДИ: 1,03–2,06), повторного ЧКВ – 1,62 (95% ДИ: 1,03–2,32). Частота СНССС составляла 31,5% в основной группе и 23,2% в контрольной ($p=0,025$). И в основной, и в контрольной группах рецидив ИБС чаще всего проявлялся в виде стабильной стенокардии напряжения, по поводу которой выполнялась повторная незапланированная РМ, причем в обеих группах частота ЧКВ отчетливо преобладала над КШ.

Кривые Каплана–Майера продемонстрировали более раннее наступление СНССС и повторной незапланированной РМ у больных с ИБС и ХОБЛ в течение трехлетнего наблюдения (рис. 2 и 3).

Степень тяжести ХОБЛ имела связь с частотой СНССС: с увеличением тяжести ХОБЛ частота СНССС

Таблица 5. Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ЧКВ в зависимости от наличия ХОБЛ с поправкой на возраст

Конечные точки	ИБС и ХОБЛ, n (%) (n=254)	ИБС без ХОБЛ, n (%) (n=392)	p
Сердечно-сосудистая смерть	11 (4,3)	14 (3,6)	0,78
ИМ	20 (7,9)	20 (5,1)	0,21
Инсульт	7 (2,8)	12 (3,1)	0,99
КШ	15 (5,9)	18 (4,6)	0,58
Повторное ЧКВ	40 (16,5)	40 (10,2)	0,049
Повторная РМ	52 (20,5)	55 (14,0)	0,041
Комбинированная точка	80 (31,5)	91 (23,2)	0,025

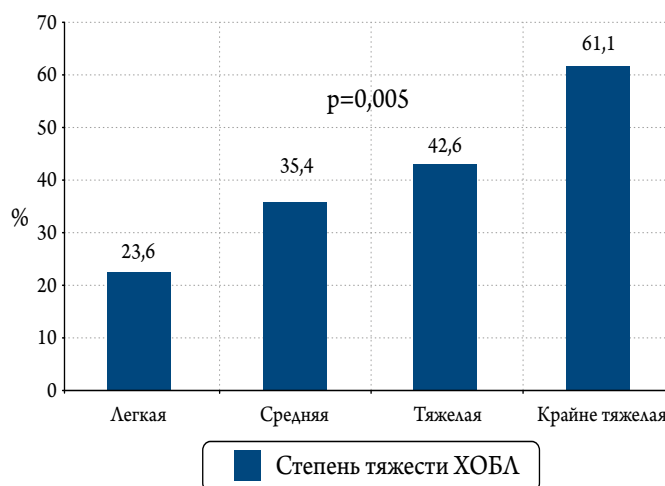
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
РМ – реваскуляризация миокарда; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

возрастала; $p=0,005$ (рис. 4). Однако при отдельном анализе частоты наступления сердечно-сосудистых событий было обнаружено, что суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта значительно выше среди больных III и IV степенью тяжести ХОБЛ ($p<0,001$), в то время как для повторной незапланированной РМ такой связи зарегистрировано не было: у больных наиболее тяжелой ХОБЛ повторная РМ, напротив, выполнялась реже (рис. 5 и 6).

Обсуждение

Сходное распределение частоты наступивших СНССС среди пациентов после выполненных плановых и экстренных ЧКВ позволило объединить их в одну общую

Рисунок 4. Частота СНССС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ (сравнение распределения частот по критерию χ^2)



СНССС – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ATTR**ЗАПОДОЗРИТЬ И ВЫЯВИТЬ**

НАЙТИ КЛЮЧ К ВЕРНОМУ ДИАГНОЗУ

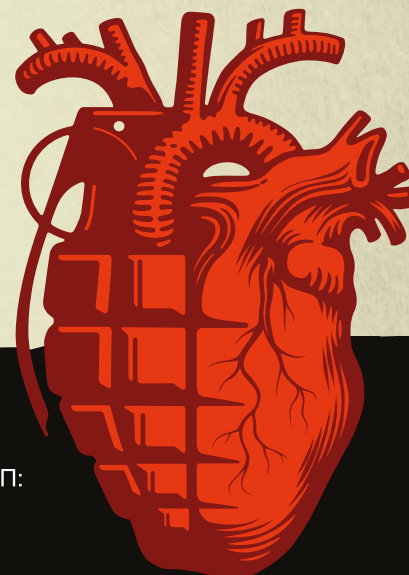
ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕЗАМЕЧЕННЫМ:

ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (ATTR-КМП)

ATTR-КМП – жизнеугрожающее, часто не диагностируемое редкое заболевание с недооцененной значимостью, которое развивается преимущественно у пожилых пациентов в результате интракардиального внеклеточного отложения аномально свернутого белка, образующего амилоидные фибриллы¹⁻⁷.

ЗАПОДОЗРИТЬ ATTR-КМП

Знание основных признаков развития амилоидоза сердца и **ATTR-КМП** позволит вовремя выявить заболевание. Будьте на страже здоровья пациентов!



Подтверждение диагноза ATTR-КМП

Диагностические подходы, позволяющие подтвердить диагноз ATTR-КМП:

- визуализация сердца с помощью ядерной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пирофосфата (^{99m}Tc-РФР) (ядерная сцинтиграфия) — неинвазивный и широко доступный диагностический инструмент с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ATTR-КМП, если она сочетается с анализами для исключения AL-амилоидоза⁸⁻¹⁰;
- эндомикардиальная биопсия с последующими дополнительными исследованиями для определения типа амилоида⁸.

После подтверждения ATTR-КМП рекомендовано генетическое секвенирование и консультирование².

ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД, ЧТОБЫ УЗНАТЬ БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ О ТОМ, КАК ЗАПОДОЗРИТЬ И ВЫЯВИТЬ ATTR-КМП:



Список литературы

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney H, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. 9. Bokhari S, Castaño A, Poznaniakoff T, Desisle S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating lightchain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201. 10. American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ASNC practice points: ^{99m}Technetium-pyrophosphate imaging for transthyretin cardiac amyloidosis. Available at: [https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20Amyloid%20Practice%20Points%20WEB\(2\).pdf](https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20Amyloid%20Practice%20Points%20WEB(2).pdf). © 2019 American Society of Nuclear Cardiology.

Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com

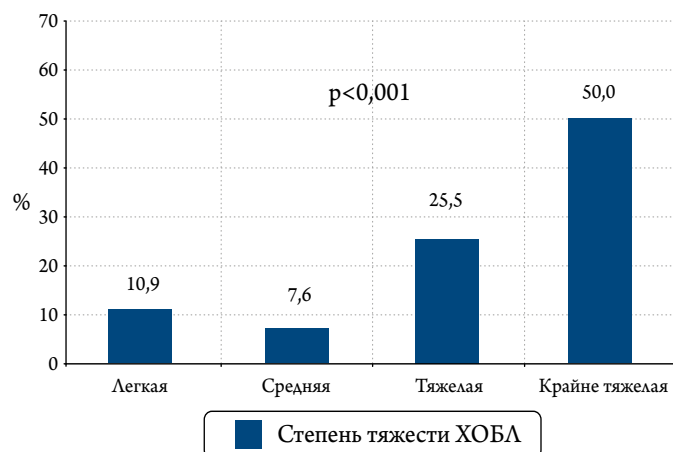
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте: www.pfizermedinfo.ru
ООО «Пфайзер Инновации»: Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).

Тел.: +7 495 287-50-00. Факс: +7 495 287-53-00

Номер одобрения: PP-VDM-RUS-0016, 24.09.2021



Рисунок 5. Суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в зависимости от тяжести ХОБЛ (сравнение распределения частот по критерию χ^2)

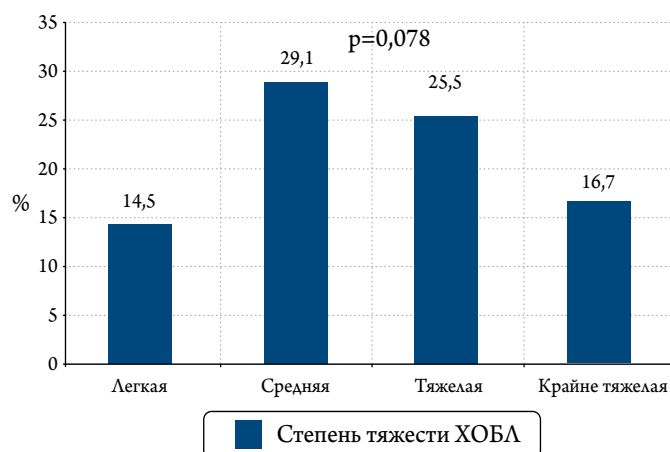


ИМ – инфаркт миокарда;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

группу. Корректность данного объединения обусловлена еще и тем, что через 28 суток пациенту, перенесшему острый ИМ, устанавливается диагноз «постинфарктный кардиосклероз», предполагая тем самым переход в категорию больных ХИБС [8]. С другой стороны, большинство пациентов, которым проводилось плановое ЧКВ, имели в анамнезе перенесенный ИМ. ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания у больных ИБС в нашем исследовании продемонстрировала отчетливое негативное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, приводя к увеличению частоты СНССС в 1,36 раза за период наблюдения до 36 месяцев. Все пациенты, включенные в нашу выборку, либо имели текущий статус курильщика, либо прекратили курение не более чем за 1 год до включения в исследование. Частота СД, артериальной гипертензии, сниженной СКФ, а также уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП также были сопоставимы в обеих группах. Поэтому после проведения стандартизации по возрасту выявленные между группами различия по частоте СНССС мы посчитали именно следствием влияния ХОБЛ. Статистически значимые различия были найдены не для всех регистрировавшихся в исследовании исходов, что может быть связано как с действительным отсутствием различий, так и с относительно небольшой длительностью наблюдения для групп такого размера.

В качестве причин, повлекших за собой наступление необходимости выполнения повторного заранее незапланированного ЧКВ или КШ, не связанных с ОКС, а также нового ИМ, следует рассматривать прежде всего прогрессирование атеросклероза или тромбоз/рестеноз стента. Полученные данные подтверждают предположение о более быстром прогрессировании атероскле-

Рисунок 6. Частота повторной незапланированной РМ в зависимости от тяжести ХОБЛ (сравнение распределения частот по критерию χ^2)



РМ – реваскуляризация миокарда;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ротического процесса у пациентов с ХОБЛ, т. к. известно, что появление или рецидивирование стенокардии напряжения связано с ростом атеросклеротической бляшки (АСБ) в просвет сосуда, либо с формированием рестеноза в стенке, а развитие ИМ – с локальным тромбозом в области АСБ. Имеются также данные о повышенном риске тромбоза стента у больных ХОБЛ [9]. Ранее нами было установлено, что необходимость в повторной РМ чаще обусловлена стенозированием коронарной артерии (КА) вследствие развития атеросклероза в участках, не подвергавшихся стентированию, чем развитием рестеноза стента [10].

В нашей выборке не отмечалось даже незначительной тенденции к увеличению частоты инсульта в группе ХОБЛ, однако в других исследованиях такая связь была обнаружена – например, в течение года после обострения ХОБЛ риск ишемического инсульта возрастал в 1,39 раза (95% ДИ: 1,30–1,47) [11]. Помимо атеротромботического механизма, в увеличении частоты инсульта у больных ХОБЛ может играть роль более высокая частота фибрилляции предсердий (ФП) при этом заболевании, что отдельно не изучалось, но известно, что ФП увеличивает риск тромбоэмболического инсульта.

Частота сердечно-сосудистой смерти была выше у больных ХОБЛ, но разница между группами не достигала статистической значимости – вероятно, из-за недостаточно большой численности групп и сравнительно невысокой частоты этого исхода. Прогрессирование атеросклеротического процесса с повреждением АСБ в КА может привести к повторному ИМ, но уже к фатальному. С другой стороны, известно, что у больных ХОБЛ чаще встречается тромбоз стента, наиболее вероятным исходом которого является ИМ, в части случаев заканчиваю-

шийся смертью [9]. Другая возможная и не столь редкая причина сердечно-сосудистой смерти – желудочковые аритмии. Источником фатальных желудочковых нарушений ритма при перенесенном ранее ИМ могут быть рубцовые зоны в миокарде ЛЖ. Действительно, ИМ в анамнезе несколько чаще встречался в группе больных ХОБЛ (40,0 против 34,9), хотя различия были статистически незначимыми. Наиболее неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз оказывает ИМ с низкой ФВ ЛЖ, но таких пациентов мы не включали в исследование, чтобы избежать смещающего влияния этого фактора при оценке прогностической роли ХОБЛ.

В качестве патогенетической основы для дополнительного ухудшения сердечно-сосудистого прогноза у больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ обычно рассматривают такие связанные с ХОБЛ процессы, как патологический системный воспалительный ответ, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипоксемия, ремоделирование миокарда, а также нарушения в системе гемостаза, увеличивающие риск тромботических событий [12–15]. Роль этих патофизиологических процессов на разных этапах развития ХОБЛ может быть различной. Ведущую роль в возникновении и поддержании системного воспаления играет курение [16, 17], при этом в процесс вовлекается не только паренхима легких, но и эндотелий сосудов [18–20].

Системное влияние хронического персистирующего воспаления обусловлено воздействием на сердечно-сосудистую систему многочисленных медиаторов иммунной системы: провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли- α), а также С-реактивного белка, фибриногена и т.д. В качестве еще одного механизма, уве-

личивающего риск атеротромботических событий у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, можно отметить более высокую реактивность тромбоцитов и протромботические изменения в плазменном звене системы гемостаза [21, 22]. Можно полагать, что у таких пациентов будет оправданным увеличение продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии после выполнения ЧКВ, однако пока для такой рекомендации отсутствуют данные клинических исследований.

Заключение

Наличие сопутствующей ХОБЛ увеличивает ОР СНССС (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, повторная незапланированная РМ) в 1,36 раза (95% ДИ: 1,05–1,75) и способствует более раннему их развитию. Основной вклад в увеличение суммарного риска вносит повторная незапланированная РМ – ОР 1,46 (95% ДИ: 1,03–2,06), в основном за счет увеличения частоты повторного ЧКВ – ОР 1,62 (95% ДИ: 1,03–2,32). Увеличение степени тяжести ХОБЛ связано с нарастанием суммарной частоты СНССС ($p=0,005$), однако эта связь не носит однонаправленного характера в отношении слагаемых комбинированной конечной точки СНССС: повторная незапланированная РМ чаще выполнялась у больных ХОБЛ средней степени тяжести и убывала с увеличением тяжести ХОБЛ, в то время как суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта была максимальной у больных тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 11.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen M-H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):2. DOI: 10.1186/s12933-015-0323-z
2. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Franzone A, Haynes A, Rattwiler J et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization with Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(2):e003255. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255
3. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN et al. Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents in Older Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1859–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.056
4. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S et al. Increased Adverse Events After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest*. 2011;140(3):604–10. DOI: 10.1378/chest.10-2644
5. Andell P, Sjögren J, Batra G, Szummer K, Koul S. Outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe coronary artery disease who had a coronary artery bypass graft or a percutaneous coronary intervention. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52(5):930–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezx219
6. Șerban RC, Hadadi L, Șuş I, Lakatos EK, Demjen Z, Scridon A. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital morbidity and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2017; 243:437–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.044
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.
8. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал.

- 2020;25(11):251-310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
9. Jatene T, Biering-Sørensen T, Nochioka K, Mangione FM, Hansen KW, Sørensen R et al. Frequency of Cardiac Death and Stent Thrombosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the BASKET-PROVE I and II Trials). *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(1):14–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.013
10. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Patient with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in the era of endovascular interventions on coronary arteries. -М.-Краснодар: Kuban State Medical University;2019. - 286 p. [Russian: Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Пациент с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в эпоху эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. – М.-Краснодар: Кубанский Государственный Медицинский Университет, 2019. - 286с]. ISBN 978-5-903252-12-1
11. Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. *Journal of General Internal Medicine*. 2018;33(9):1461–8. DOI: 10.1007/s11606-018-4518-3
12. Sand JMB, Leeming DJ, Byrjalsen I, Bihlet AR, Lange P, Tal-Singer R et al. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD – results from the ECLIPSE study. *Respiratory Research*. 2016;17(1):125. DOI: 10.1186/s12931-016-0440-6
13. Prokofieva T.V., Lipnitskaya E.A., Kuzmichev B.Yu., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A. The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the level of homocysteinemia and the condition of coronary vessels in patients with myocardial infarction. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):12–8. [Russian: Прокофьева Т.В., Липницкая Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97(10):12-8]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-12-18
14. Maclay JD, McAllister DA, MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(5):634–41. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x
15. Portillo K, Abad-Capa J, Ruiz-Manzano J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventrículo izquierdo. *Archivos de Bronconeumología*. 2015;51(5):227–34. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.03.012
16. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking. *Chest*. 2007;131(5):1557–66. DOI: 10.1378/chest.06-2179
17. Yawn BP, Keenan JM. COPD—The Primary Care Perspective: Addressing Epidemiology, Pathology, Diagnosis, Treatment of Smoking's Multiple Morbidities and the Patient's Perspective. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2007;4(1):67–83. DOI: 10.1080/15412550601169562
18. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen MTJ, Bruijnzeel PLB, Taib Z, Rutten EPA et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1306–15. DOI: 10.1183/09031936.00169313
19. Man SFP, Van Eeden S, Sin DD. Vascular Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Inflammation and Other Mediators. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(6):653–61. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.013
20. Rabinovich RA, MacNee W. Should we treat chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular disease? Expert Review of Respiratory Medicine. 2015;9(4):459–72. DOI: 10.1586/17476348.2015.1070099
21. Wang R, Li J-Y, Cao Z, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2013;18(8):1244–8. DOI: 10.1111/resp.12143
22. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;3(1):89–96. DOI: 10.2147/copd.s1401

Опольская С.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Заболотских Т.Б., Скибицкий А.В.
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ

Цель	Анализ кардиопротективной эффективности хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА).
Материал и методы	Обследовано 174 больных с АГ и ТИА. Все пациенты рандомизированы в 3 группы в зависимости от варианта хронофармакотерапии: группа 1 (n=59) – больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и валсартан 160 мг; группа 2 (n=58) – индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан 160 мг вечером; группа 3 (n=57) – индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг утром и вечером. Исходно и через 12 месяцев терапии всем больным проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) («ALOKA SSD 2500», Япония). Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoftInc, США).
Результаты	До лечения основные параметры ЭхоКГ статистически значимо не различались в трех группах больных. Через 12 месяцев терапии позитивные изменения конечного систолического размера (КСР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки миокарда левого желудочка (ТЗСЛЖ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), фракции выброса (ФВ), а также соотношения максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку (Е/А), время изоволюметрического расслабления (IVRT) в группе с вечерним назначением сартана (группа 2) были более выраженными, чем у пациентов с однократным утренним приемом сартана (группа 1) ($p<0,05$). В группе 3 степень изменения КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, ФВ, соотношения Е/А, времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и IVRT статистически значимо превосходили таковые в группе 1, а динамика КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и соотношения Е/А, DT была лучше в 3-й группе, чем во 2-й ($p<0,05$). Кроме того, в группе 3 через 12 месяцев лечения регистрировалось статистически большее число пациентов с нормализовавшейся геометрией ЛЖ, чем в группах 1 и 2 ($p<0,05$). Число больных с нормальной диастолической функцией миокарда ЛЖ после терапии также стало статистически значимо больше в 3-й группе, чем в 1-й ($p<0,05$), и оказалось сопоставимым с таковым во 2-й группе.
Заключение	Таким образом, утренний прием индапамида ретард и двукратное назначение валсартана обеспечивало более выраженную положительную динамику основных параметров ЭхоКГ, улучшение геометрии и диастолической функции миокарда ЛЖ по сравнению с однократным назначением сартана только в утренние или в вечерние часы в комбинации с диуретиком.
Ключевые слова	Артериальная гипертония; транзиторная ишемическая атака; хронофармакотерапия; ремоделирование миокарда левого желудочка; диастолическая функция миокарда левого желудочка
Для цитирования	Opolskaya S.V., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Zabolotskich T.B., Skibitsky A.V. Cardioprotective potential of chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension who had a transient ischemic attack. Kardiologiya. 2021;61(11):33–41. [Russian: Опольская С.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Заболотских Т.Б., Скибицкий А.В. Кардиопротективные возможности хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку. Кардиология. 2021;61(11):33–41]
Автор для переписки	Опольская Светлана Викторовна. E-mail: tikhsvt7ar@mail.ru

Острые нарушения мозгового кровообращения, включающие как транзиторную ишемическую атаку (ТИА), так и инсульт – междисциплинарная проблема, требующая включения в процесс лечения и реабилитации пациентов не только неврологов, но и кардиологов, терапевтов. Несмотря на то, что ТИА – это преходящий эпизод церебральной ишемии, доказано, что в первые

двое суток после нее риск развития ишемического инсульта (ИИ) увеличивается на 4–10%, в последующие 3 месяца – на 10–20% [1–3]. В дальнейшем, через 12 месяцев после ТИА, вероятность возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возрастает в 13 раз, а в течение нескольких последующих лет – в 7 раз [2, 4–6].

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной и важнейшим фактором риска различных форм ОНМК: как преходящего (ТИА), так и стойкого характера (ишемический и геморрагический инсульты) [1, 2].

Еще одним из важных факторов риска ОНМК (в частности, ТИА и ИИ) является ремоделирование миокарда [7]. Доказано, что в 30–40% случаев ТИА и ИИ являются результатом эмболии тромбами, которые формируются в полостях сердца вследствие значительного морфологического и функционального изменения левых отделов сердца на фоне длительно существующей АГ [7]. Кроме того, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития инсульта [8].

Нельзя не отметить и влияние суточных колебаний АД на развитие цереброваскулярных нарушений [9–11]. Так, риск развития ТИА и ИИ возрастает на фоне недостаточного снижения артериального давления (АД) ночью и значительного/быстрого повышения АД в ранние утренние часы [10, 11]. Таким образом, в первичной и вторичной профилактике ОНМК важную роль играет антигипертензивная терапия (АГТ), обеспечивающая как контроль АД в течение суток, так и регресс структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ, что подтверждено рядом крупных клинических исследований [12, 13]. Важно, что в отдельных международных многоцентровых исследованиях использовались элементы хронофармакотерапевтического подхода в лечении АГ. Так, например, в исследовании NOPE назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла в вечерние часы (21.00) сопровождалось снижением на 32% риска летального исхода от повторных случаев ОНМК и на 20% – от инфаркта миокарда [14]. В исследовании Syst-Eur пациентам старше 60 лет с изолированной систолической АГ дигидропиридиновый антагонист кальция (нитрендипин) применялся в вечерние часы (перед сном), на фоне чего регистрировалось снижение риска (на 42%) возникновения инсульта, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (на 31%) [15]. Следует отметить, что данные работы отличались от специальных хронофармакотерапевтических исследований тем, что в них отсутствовали группы сравнения, в которых антигипертензивные препараты назначались бы в утренние часы. Имеются единичные, в том числе собственные, данные о влиянии назначения антигипертензивных препаратов в различное время суток на динамику суточного профиля АД, а также такие предикторы кардио-, цереброваскулярных событий, как скорость и величина утреннего подъема систолического и диастолического АД, вариабельность АД, пульсовое АД, показатели центрального давления в аорте, жесткости сосудистой стен-

ки, структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов с АГ [16–20]. Тем не менее эффективность хронофармакотерапевтического подхода у больных АГ, перенесших ОНМК, в частности ТИА, а также его влияние на структурно-функциональное состояние и диастолическую функцию миокарда ЛЖ, как важных предикторов цереброваскулярных осложнений, практически не изучены [20]. Таким образом, целью нашего исследования являлось проведение анализа кардиопротективной эффективности хронофармакотерапии у пациентов с АГ, перенесших ТИА.

Материал и методы

В исследование включены 174 пациента с АГ, перенесших ТИА, медиана возраста 61 (53,0–65,5) год. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, достигшие 18 лет; установленная АГ [1, 21, 22]; перенесенная ТИА после истечения 4 недель от острого периода (при стабилизации неврологического статуса, системной и церебральной гемодинамики). Критерии исключения: инсульт (ишемический, геморрагический), инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до включения в исследование, стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (NYHA), пороки сердца, сложные нарушения ритма и проводимости, суточный профиль АД типа «over – dipper», симптоматическая АГ, сопутствующие соматические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость тиазидоподобных диуретиков (ТД) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Исследование являлось рандомизированным, открытым, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Пациенты рандомизированы методом случайных чисел в 3 группы в зависимости от времени приема антигипертензивных препаратов в течение суток: группа 1 (n=59) – пациенты, получавшие тиазидоподобный диуретик индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг в утренние часы; группа 2 (n=58) – больные, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг в утренние часы и валсартан 160 мг вечером; группа 3 (n=57) – лица, получавшие индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг в утренние и вечерние часы. Лечение, в том числе антигипертензивная терапия, было согласовано с неврологами. Частота назначения дополнительных препаратов была сопоставимой во всех сравниваемых группах. Эффективность АГТ определялась по результатам суточного мониторирования (СМ) АД и офисного АД [20].

Всем пациентам исходно и через 12 месяцев комбинированной АГТ проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование («ALOKA SSD 2500», Япония) с оценкой конечного систолического и диастолического

размеров (КСР и КДР) миокарда ЛЖ, толщины задней стенки (ТЗС) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ, массы и индекса массы миокарда (ММ и ИММ) ЛЖ. Кроме того, определялись показатели диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (пик Е), максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик А), коэффициента Е/А, времени изоволюметрического расслабления (IVRT), времени замедления раннего диастолического кровотока (DT). На основании полученных данных, согласно современным рекомендациям, выделяли три типа диастолической дисфункции ЛЖ: гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный [23].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом (комитет по этике ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК от 13.11.2013 г., протокол №52).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Для количественных признаков были рассчитаны медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). При множественных сравнениях в случае нормального распределения данных использовалась поправка Бонферрони, а при ненормальном распределении – критерий Красскелла–Уоллиса.

Для статистического анализа различий количественных признаков использовали критерий Манна–Уитни (для двух независимых групп) и критерий Вилкоксона (для зависимых групп). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 . Для проверки статистической значимости различий количественных признаков использовано многофакторное сравнение с использованием критерия T2 Хотеллинга и дискриминантного анализа. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинических и инструментальных показателей проводился у лиц, достигших целевого уровня (ЦУ) АД. До начала исследования межгрупповых различий клинических параметров выявлено не было, за исключением более высокого диастолического АД в 3-й группе и большего количества мужчин во 2-й группе (табл. 1).

С момента начала исследования средняя доза валсартана во всех исследуемых группах составила 160 мг в сутки. Через 4 недели на фоне хронофармакотерапии при отсутствии достижения ЦУ АД его доза увеличивалась [1, 22]. Через 8 недель всем пациентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция комбинированной АГТ и они исключались из дальнейшего наблюдения [1, 22]. Таким об-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ, перенесших ТИА, до начала хронофармакотерапии

Показатель	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=58)	Группа 3 (n=57)
Возраст, лет	62 [53; 70]	58,5 [54; 69]	59 [55; 64]
Длительность АГ, годы	5 [4; 7]	5 [3; 6]	5 [4; 6]
Число мужчин, n (%)	15 (25,4)	31 (53,4) *	20 (35,1)
Число женщин, n (%)	44 (74,6)	27 (46,6) *	37 (64,9)
Офисное САД, мм рт. ст.	145 [134; 150]	145 [132; 151]	145 [132; 156]
Офисное ДАД, мм рт. ст.	76 [69; 84]	77 [67; 85]	87 [83; 90] **
ЧСС, уд./мин	68 [63; 72]	66 [60; 71]	68 [60; 72]
ИМТ, кг/м ²	30,5 [27,5; 33,4]	29,2 [25,6; 32,3]	30,8 [29,4; 32,2]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

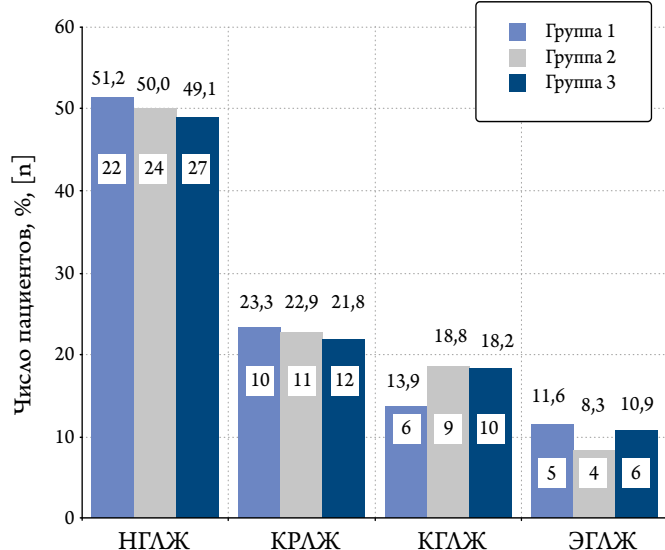
* – $p < 0,05$ – для различий числа мужчин и женщин в группах 1 и 2; ** – $p < 0,05$ – для различий показателей уровня ДАД в группах 1 и 3, 2 и 3; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии у больных АГ, перенесших ТИА

Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=48)	Группа 3 (n=55)
КСР, мм	35 [29; 40]	36 [34; 37,5]	37 [31; 39]
КДР, мм	47 [44; 50]	46 [44; 47,5]	47 [43; 51]
ТМЖП, мм	11 [10; 11]	11 [10; 12]	12 [12; 13]
ТЗСАЖ, мм	10 [9; 10]	10 [9; 11]	10 [9; 11]
ММЛЖ, г	175,2 [136,7; 226,8]	181,4 [146,4; 234,3]	193,8 [154,8; 241,4] *
ИММЛЖ, г/м ²	100,9 [86,6; 118]	96,3 [73,2; 111,9]	105,8 [98,8; 118,4]
ФВ, %	58 [55; 61]	55 [55; 56]	55 [54; 55]
Е/А	1,1 [0,9; 1,3]	1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,9; 1,4]
DT, мс	202,4 [199,2; 220,2]	198 [187; 206]	200 [198; 204]
IVRT, мс	100 [74,5; 102,1]	101,3 [80,1; 114,5]	100 [75,7; 111]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. * – $p < 0,05$ – для различий показателей ММЛЖ в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2; КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСАЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

Рисунок 1. Число больных с различными вариантами геометрии миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии

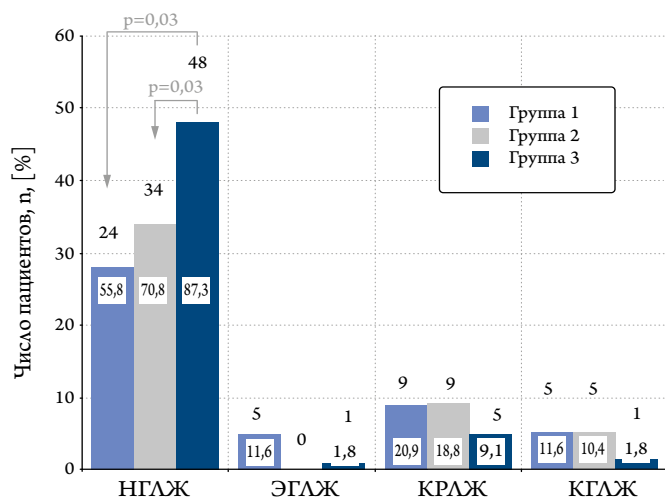


КГЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, КРАЖ – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

разом, медиана суточной дозы валсартана через 12 месяцев терапии в трех группах была сопоставимой и составила 160 мг/сутки. Через 12 месяцев эффективность АГТ оценивалась у 43 пациентов 1-й, 48 – 2-й, 55 – 3-й группы соответственно.

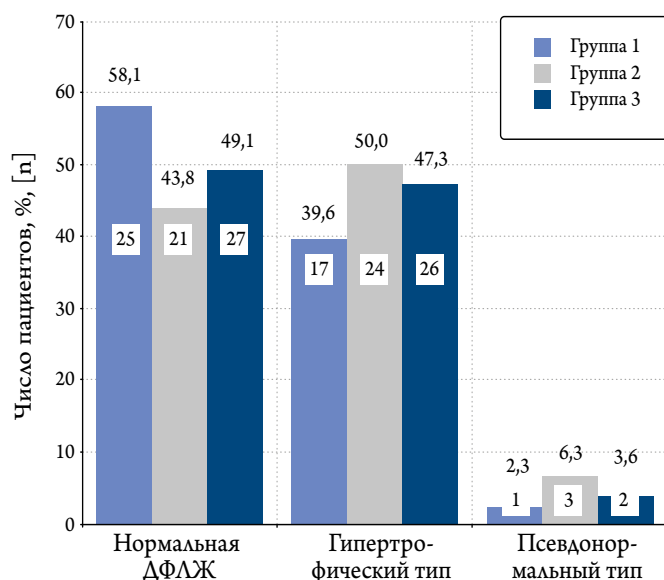
Через 8 недель лечения достижение ЦУ АД оценивалось на основании измерения офисного АД. Так, в группе с двукратным назначением БРА (утром и вечером) в ком-

Рисунок 3. Число больных АГ, перенесших ТИА, с разными вариантами геометрии миокарда ЛЖ через 12 месяцев хронофармакотерапии



НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, КРАЖ – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Рисунок 2. Число больных с различными типами диастолической функции миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии

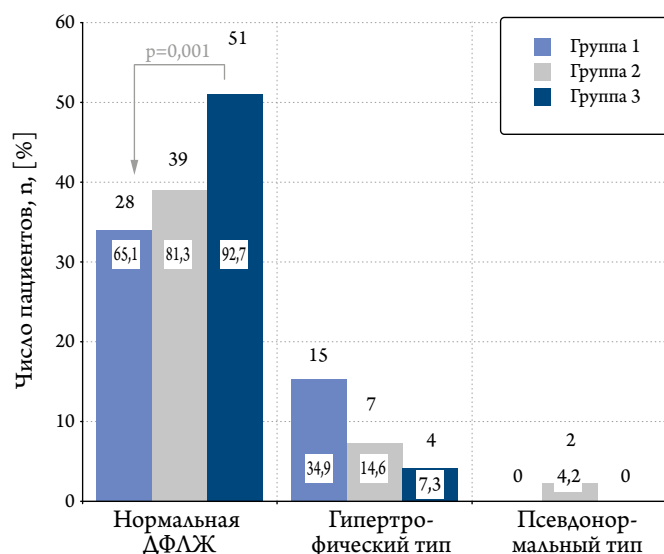


ДФЛЖ – диастолическая функция миокарда левого желудочка.

бинации с утренним приемом ТД целевой уровень АД регистрировался у 55 (96,4%) пациентов, что было чаще, чем в группах с однократным вечерним или только утренним приемом валсартана в комбинации с индапамидом ретард – 48 (82,7%) и 43 (72,9%) человека соответственно (p<0,05).

На момент включения в исследование значения большинства основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у больных АГ, пере-

Рисунок 4. Число больных АГ, перенесших ТИА, с разными типами диастолической функции миокарда ЛЖ через 12 месяцев хронофармакотерапии



ДФЛЖ – диастолическая функция миокарда левого желудочка.

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики основных параметров ЭхоКГ на фоне хронофармакотерапии у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	Группа 1, (n=43), до терапии	Группа 1, (n=43), через 12 месяцев терапии	$\Delta\%1$	Группа 2, (n=48), до терапии	Группа 2, (n=48), через 12 месяцев терапии	$\Delta\%2$	p $\Delta\%1-2$
КСР, мм	35 [29; 40]	33 [25; 37]	-3,4*	36 [34; 37,5]	33 [32; 35]	-6,9*	0,01
КДР, мм	47 [44; 50]	42 [41; 45]	-5*	46 [44; 47,5]	43 [40; 44]	-6,5*	нд
ТМЖП, мм	11 [10; 11]	10 [9; 11]	-7,6*	11 [10; 12]	9 [9; 10]	-11,1*	0,01
ТЗСЛЖ, мм	10 [9; 10]	9 [9; 10]	-5,5*	10 [9; 11]	9 [8; 10]	-11,1*	0,01
ММАЖ, г	175,2 [136,7; 226,8]	140,3 [126; 202,3]	-7*	181,4 [146,4; 234,3]	170,3 [137,2; 190,7]	-10,2*	0,01
ИММАЖ, г/м ²	100,9 [86,6; 118]	90,3 [75,1; 105,4]	-4,6*	96,3 [73,2; 111,9]	87,8 [69,6; 96,6]	-10,2*	0,01
ФВ, %	58 [55; 61]	59 [55; 62]	1,8*	55 [55; 56]	60 [56; 60]	8,1*	0,01
Е/А	1,1 [0,9; 1,3]	1,3 [1; 1,4]	1,9*	1 [0,9; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	1,8*	нд
DT, мс	202,4 [199,2; 220,2]	199 [187; 200,2]	-5,2*	198 [187; 206]	189 [165; 97]	-4,6*	нд
IVRT, мс	100 [74,5; 102]	98 [74; 101]	-2*	101,3 [80,1; 114,5]	98 [78,6; 98,5]	-7,4*	0,01

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

* – $p < 0,05$ – для различий показателей до и через 12 месяцев лечения; $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев терапии, $p \Delta\%1-2$ – для различий показателей через 12 месяцев терапии между группой 1 и 2; нд – недостоверно ($p > 0,05$); КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления

Таблица 4. Сравнительный анализ динамики основных параметров ЭхоКГ на фоне хронофармакотерапии у больных 1-й и 3-й групп

Показатель	Группа 1, (n=43), до терапии	Группа 1, (n=43), через 12 месяцев терапии	$\Delta\%1$	Группа 3, (n=55), до терапии	Группа 3, (n=55), через 12 месяцев терапии	$\Delta\%3$	p $\Delta\%1-3$
КСР, мм	35 [29; 40]	33 [25; 37]	-3,4*	37 [31; 39]	33 [30; 37]	-7,9*	0,01
КДР, мм	47 [44; 50]	42 [41; 45]	-5*	47 [43; 51]	41 [39; 45]	-11,8*	0,01
ТМЖП, мм	11 [10; 11]	10 [9; 11]	-7,6*	12 [12; 13]	8 [7; 10]	-32,1*	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	10 [9; 10]	9 [9; 10]	-5,5*	10 [9; 11]	8 [7; 9]	-22,2*	0,0001
ММАЖ, г	175,2 [136,7; 226,8]	140,3 [126; 202,3]	-7*	193,8 [154,8; 241,4]	145,6 [135; 178,9]	-20,1*	0,0001
ИММАЖ, г/м ²	100,9 [86,6; 118]	90,3 [75,1; 105,4]	-4,6*	105,8 [98,8; 118,4]	84,2 [73,8; 94,9]	-20,1*	0,0001
ФВ, %	58 [55; 61]	59 [55; 62]	1,8*	55 [54; 55]	60 [58; 62]	7,6*	0,001
Е/А	1,1 [0,9; 1,3]	1,3 [1; 1,4]	1,9*	0,9 [0,9; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	33,3*	0,0001
DT, мс	202,4 [199,2; 220,2]	199 [187; 200,2]	-5,2*	200 [198; 204]	179 [173; 189]	-8,3*	0,01
IVRT, мс	100 [74,5; 102]	98 [74; 101]	-2*	100 [75,7; 111]	89 [74; 95]	-7,6*	0,01

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

* – $p < 0,05$ – для различий показателей до и через 12 месяцев лечения; $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев терапии; $p \Delta\%1-3$ – для различий показателей через 12 месяцев терапии между группой 1 и 3; нд – недостоверно ($p > 0,05$); КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

Таблица 5. Сравнительный анализ динамики основных параметров ЭхоКГ на фоне хронофармакотерапии у больных 2-й и 3-й групп

Показатель	Группа 2, (n=48), до терапии	Группа 2, (n=48), через 12 месяцев терапии	Δ%2	Группа 3, (n=55), до терапии	Группа 3, (n=55), через 12 месяцев терапии	Δ%3	p Δ%2–3
КСР, мм	36 [4; 37,5]	33 [32; 35]	–6,9*	37 [31; 39]	33 [30; 37]	–7,9*	нд
КДР, мм	46 [44; 47,5]	43 [40; 44]	–6,5*	47 [43; 51]	41 [39; 45]	–11,8*	0,01
ТМЖП, мм	11 [10; 12]	9 [9; 10]	–11,1*	12 [12; 13]	8 [7; 10]	–32,1*	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	10 [9; 11]	9 [8; 10]	–11,1*	10 [9; 11]	8 [7; 9]	–22,2*	0,0001
ММАЖ, г	181,4 [146,4; 234,3]	170,3 [137,2; 190,7]	–10,2*	193,8 [154,8; 241,4]	145,6 [135; 178,9]	–20,1*	0,0001
ИММАЖ, г/м ²	96,3 [73,2; 111,9]	87,8 [69,6; 96,6]	–10,2*	105,8 [98,8; 118,4]	84,2 [73,8; 94,9]	–20,1*	0,0001
ФВ, %	55 [55; 56]	60 [56; 60]	8,1*	55 [54; 55]	60 [58; 62]	7,6*	нд
Е/А	1 [0,9; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	1,8*	0,9 [0,9; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	33,3*	0,0001
DT, мс	198 [187; 206]	189 [165; 197]	–4,6*	200 [198; 204]	179 [173; 189]	–8,3*	0,01
IVRT, мс	101,3 [80,1; 114,5]	98 [78,6; 98,5]	–7,4*	100 [75,7; 111]	89 [74; 95]	–7,6*	нд

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

* – p<0,05 – для различий показателей до и через 12 месяцев лечения; Δ% – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев терапии; p Δ%2–3 – для различий показателей через 12 месяцев терапии между группой 2 и группой 3; нд – недостоверно (p>0,05); КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

несших ТИА, были выше оптимальных и не различались между группами (табл. 2).

Исходно у пациентов всех групп доминировала нормальная геометрия миокарда ЛЖ (рис. 1).

При этом варианты перестройки миокарда ЛЖ, такие как концентрическое ремоделирование (КРАЖ), концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (КГЛЖ и ЭГЛЖ), встречались во всех группах с одинаковой частотой (p>0,05).

Число пациентов с нормальной диастолической функцией и различными вариантами диастолической дисфункции миокарда ЛЖ оказалось сопоставимым в группах больных. Вместе с тем гипертрофический вариант диастолической дисфункции регистрировался существенно чаще, чем псевдонормальный (рис. 2).

Через 12 месяцев отмечалась положительная статистически значимая динамика показателей ЭхоКГ во всех группах. Однако при сопоставлении степени изменения основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в группе 2 отмечалась более выраженная положительная динамика основных параметров ЭхоКГ, чем в группе 1 (p<0,05) (табл. 3).

Вместе с тем IVRT статистически более значимо уменьшилось в группе с вечерним назначением БРА (группа 2), чем в группе 1 (табл. 3). При сравнении степени изменений параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ между группами 1 и 3 наилучшая позитивная динамика ЭхоКГ наблюдалась при назначе-

нии сартана дважды в сутки в комбинации с утренним приемом ТД (группа 3) (табл. 4).

Соотношение Е/А, DT, IVRT в группе 3 статистически значимо превосходили таковые в группе 1 (табл. 4). Кроме того, при сопоставлении ЭхоКГ было выявлено, что КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММАЖ, ИММАЖ, а также соотношения Е/А, DT изменились в большей степени в группе 3, чем в группе 2 (табл. 5).

Дискриминантный анализ, использованный для попарного сравнения групп до начала хронофармакотерапии, показал статистически значимую дискриминацию: группы 1 и 2 (λ Уилкса=0,48934, F=5,6651, p<0,00001), группы 1 и 3 (λ Уилкса=0,46397, F=6,8494, p<0,00001) и группы 2 и 3 (λ Уилкса=0,48293, F=6,7301, p<0,00001). Группы оказались достоверно различны по совокупности исследуемых показателей, хотя качество деления можно считать средним. На фоне хронофармакотерапии самое высокое качество дискриминации получено при сравнении групп 1 и 3 (λ Уилкса = 0,33093, F = 1,697, p<0,00001). Группы 1 и 2 (λ Уилкса=0,48349, F=4,0442, p<0,00001), а также 2 и 3 (λ Уилкса=0,56198, F=3,6187, p<0,00001) различаются статистически достоверно, но со средним качеством дискриминации.

Важно отметить, что после 12 месяцев лечения в группе больных, получавших ТД утром и двукратно БРА (утром и вечером перед сном – группа 3), нормальная геометрия миокарда ЛЖ регистрировалась чаще, чем в 1-й и 2-й группах – у 48 (87,3%) человек против

24 (55,8%) и 34 (70,8%) соответственно. Число пациентов с ЭГЛЖ, КРАЖ и КГЛЖ на фоне терапии уменьшилось равнозначно во всех группах (рис. 3).

Кроме того, через 12 месяцев лечения в группе с двукратным в течение суток приемом валсартана в комбинации с индапамидом ретард в утренние часы (группа 3) число пациентов с нормальной ДФЛЖ регистрировалось чаще (92,7%), чем в группе 1 (65,1%) и оказалось сопоставимым с таковым в группе 2 (рис. 4). Такие варианты ДДЛЖ, как гипертрофический и псевдонормальный на фоне хронофармакотерапии регистрировались во всех группах с одинаковой частотой (рис. 4).

Обсуждение

Хронофармакотерапевтический подход, включавший назначение индапамида ретард утром и двукратный прием валсартана, у больных АГ, перенесших ТИА, сопровождался более значимой позитивной динамикой основных показателей структурно-функционального состояния, а также более частой нормализацией геометрии и диастолической функции миокарда ЛЖ, чем однократное назначение БРА (утром или вечером) в комбинации с утренним приемом ТД. В свою очередь, использование сартана вечером в сочетании с диуретиком в утренние часы занимало промежуточное положение по антиремоделлирующему эффекту, так как превосходило результаты утреннего назначения препаратов, но уступало режиму дозирования с двукратным применением БРА и ТД только в утренние часы.

В ранее опубликованной нами работе было показано, что большинство пациентов с АГ, перенесших ТИА, имели патологический тип суточного профиля АД «non-dipper» [20]. Существуют данные о чрезмерной активности симпатической нервной системы (СНС) при недостаточном снижении АД в ночные часы, что, в свою очередь, сопровождается ночной гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [20, 24–26]. Можно полагать, что назначение сартана только вечером или дважды в сутки (утром и вечером) привело к подавлению гиперактивности РААС и СНС в течение дня и ночи и, как результат, оптимизации суточного профиля АД. Вероятно, отчасти этим можно объяснить и улучшение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, регресс гипертрофии и нормализацию диастолической функции миокарда ЛЖ.

Известно, что валсартан обладает относительно коротким периодом полувыведения – 6–9 часов. Следовательно, назначение валсартана два раза в сутки обеспечивало более стабильные антигипертензивный и антиремоделлирующий эффекты по сравнению с однократным приемом, что может быть обусловлено равномерным в течение суток подавлением активности РААС [27].

Кроме того, с возрастом происходит нарушение циркадных ритмов в связи с прогрессивным снижением эпифизарной секреторной активности [17, 28]. Учитывая медиану возраста пациентов в нашем исследовании [61 (53–65,5) год] и преобладание больных с патологическим типом суточной кривой «non-dipper», нельзя исключить у них нарушение суточного ритма сна и бодрствования в связи с возможной недостаточной выработкой мелатонина шишковидной железой в ночные часы [17, 20, 28]. По данным ряда исследований, доказана значимая роль мелатонина в биоритмологической регуляции функций эндокринной и иммунной систем организма. Известно, что мелатонин обладает антиоксидантным и стресс-протективным действием, за счет прямого влияния на гладкомышечные клетки сосудов способствует улучшению суточного профиля АД вследствие вазодилатации, а также обеспечивает регресс структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ [28, 29]. В связи с этим, возможно, двукратное назначение валсартана или его прием перед сном приводило к улучшению микроциркуляции головного мозга, в том числе в надталамической области, в ночные и ранние утренние часы [27, 30]. Вероятно, можно сформулировать предположение, требующее подтверждения, что церебропротективные эффекты валсартана способствуют оптимизации секреции мелатонина в ночные часы шишковидной железой. Отчасти этим можно объяснить и позитивные изменения суточного профиля АД, геометрии миокарда ЛЖ у больных АГ, перенесших ТИА. Безусловно, данная идея требует дальнейшего, более глубокого изучения.

Ограничения исследования

Ограничением проведенного исследования является то, что в работе, согласно дизайну, не изучалось взаимодействие между применением валсартана и изменением секреции мелатонина в течение суток. Данная взаимосвязь требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Заключение

Утренний прием индапамида ретард и валсартана дважды в сутки обеспечивал более выраженную положительную динамику основных параметров ЭхоКГ, улучшение геометрии и диастолической функции миокарда ЛЖ по сравнению с применением сартана только в утренние или в вечерние часы в комбинации с диуретиком. Таким образом, хронофармакотерапевтический подход обеспечивает определенный кардиопротективный эффект у больных АГ, перенесших ТИА, и может быть использован в реальной клинической практике.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.10.2021

- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Alferova V.V., Belkin A.A., Voznyuk I.A., Gerasimenko M.Yu., Gerasikina L.A., Gordeev M.N. et al. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. – M.: MEDPress; 2017. – 208 p. [Russian: Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А., Герасименко М.Ю., Гераскина Л.А., Гордеев М.Н. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. – М.: МЕДПресс, 2017. – 208 с]. ISBN 978-5-00030-450-1
- Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2005;2(1):10–2. [Russian: Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2005;2(1):10–2]. DOI: 10.26442/SG28725
- Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2018;378(23):2182–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712
- Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. In: StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [PMID: 29083778]
- Parfenov V.A., Ragimov S.K. Prognosis of transitory ischemic attacks based on 1-year follow-up results. Neurological Journal. 2011;16(2):23–6. [Russian: Парфенов В.А., Рагимов С.К. Прогноз при транзиторных ишемических атаках по результатам годичного наблюдения. Неврологический журнал. 2011;16(2):23–6]
- Strutynskiy A.V., Golubev Yu.Yu., Strutynskiy V.A., Trishina V.V., Beketova E.Yu., Shvedov Yu.A. et al. Echocardiographic markers of increased risk of ischemic stroke in patients with hypertension. Medical business. 2018;1:72–81. [Russian: Струтынский А.В., Голубев Ю.Ю., Струтынский В.А., Тришина В.В., Бекетова Е.Ю., Шведов Ю.А. и др. Эхокардиографические маркеры повышенного риска развития ишемического инсульта у больных гипертонической болезнью. Лечебное дело. 2018;1:72–81]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11986
- Chelysheva I.A., Gerassimova Yu.A., Linkov V.V., Bunina I.S. Risk factors for ischemic stroke and myocardial infarction combination. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2016;21(4): 52–3. [Russian: Челышева И.А., Герасимова Ю.А., Линьков В.В., Бунина И.С. Факторы риска сочетания ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Вестник Ивановской медицинской академии. 2016;21(4):52–3]
- Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Sleep Research. 2009;18(2):148–58. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x
- Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2006;77(12):1345–9. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090373
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M et al. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990–2003). Acta Neurologica Scandinavica. 2012;125(3):206–12. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01522.x
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation. 2006;113(9):1213–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
- Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures: A HOPE Substudy. Hypertension. 2001;38(6):E28–32. DOI: 10.1161/hy1101.099502
- Forette F. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment: New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. Archives of Internal Medicine. 2002;162(18):2046–52. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2046
- Agadzhanian N.A., Petrov V.I., Radysh I.V., Krayushkin S.I. Chronopharmacology, chronopharmacology and chronotherapy. – Volgograd: Volgograd State Medical University; 2005. – 336 p. [Russian: Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Краюшкин С.И. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2005. – 336 с]. ISBN 5-9652-0007-2
- Arushanyan E.B., Naumov S.S. Chronobiological features of stroke and the protective role of epiphyseal melatonin. Bukovinian Medical Herald. 2009;13(4):10–6. [Russian: Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина. Буковинский медицинский вестник. 2009;13(4):10–6]
- Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;14(6):846–51. [Russian: Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солеустойчивости пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):846–51]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European Heart Journal. 2020;41(48):4565–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
- Skibitsky V.V., Opolskaya S.V., Fendrikova A.V. Antihypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutic approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):10–9. [Russian: Скибицкий В.В., Опольская С.В., Фендрикова А.В. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):10–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-10-19
- 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
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- 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 Cardio-

- vascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
24. Naumov S.S. Chronobiology of stroke: the value of daily periodism. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2009;4:76–80. [Russian: Наумов С.С. Хронобиология инсульта: значение суточного периодизма. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009;4:76–80]
25. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin–angiotensin system in the kidney. Hypertension Research. 2017;40(5):413–22. DOI: 10.1038/hr.2016.166
26. Hermida RC, Smolensky MH, Balan H, Castriotta RJ, Crespo JJ, Dagan Y et al. Guidelines for the design and conduct of human clinical trials on ingestion-time differences – chronopharmacology and chronotherapy – of hypertension medications. Chronobiology International. 2021;38(1):1–26. DOI: 10.1080/07420528.2020.1850468
27. Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin ii receptor blockers: valsartan. Medical Council. 2014;17:66–71. [Russian: Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014;17:66–71]
28. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJM, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. Neurotoxicity Research. 2005;7(4):293–318. DOI: 10.1007/BF03033887
29. Grinenko T.N., Ballyuzek M.F., Kvetnaya T.V. Melatonin as a marker of intensity of structural and functional changes in the heart and vessels of the patients presenting with metabolic syndrome. Clinical Medicine. 2012;90(2):30–4. [Russian: Гриненко Т.Н., Баллюзек М.Ф., Кветная Т.В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2012;90(2):30–4]
30. Zhang X, Li Z-L, Crane JA, Jordan KL, Pawar AS, Textor SC et al. Valsartan Regulates Myocardial Autophagy and Mitochondrial Turnover in Experimental Hypertension. Hypertension. 2014;64(1):87–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02151

Купряшов А.А., Кукукина Е.В., Хичева Г.А., Хайдаров Г.А.

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

Влияние анемии на результаты реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения

Цель	Изучение вклада дооперационной анемии в прогноз развития неблагоприятных клинических событий (летальности, осложнений, трансфузий) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения.
Материал и методы	В ретроспективное когортное исследование включено 1 133 пациента с ИБС, которым в 2019 году выполнена изолированная реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения. Первичными конечными точками являлись летальность и комбинированная конечная точка, включавшая, наряду с летальностью, случаи острого коронарного синдрома, сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, неврологического дефицита и инфекционных осложнений. Вторичными конечными точками были длительность искусственной вентиляции легких более 12 часов, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 1 суток, длительность послеоперационного стационарного лечения более 7 суток.
Результаты	Дооперационная анемия выявлена у 196 (17,3%) пациентов. Она не была ассоциирована с летальностью, но увеличивала риск наступления комбинированной конечной точки, пролонгированной искусственной вентиляции легких, пребывания в ОРИТ более 1 суток, трансфузий эритроцитов. Несмотря на отсутствие связи между трансфузиями эритроцитов и летальностью, их применение сопровождалось увеличением рисков наступления комбинированной конечной точки, длительного нахождения в ОРИТ и стационаре.
Заключение	Дооперационная анемия является фактором риска неблагоприятных исходов реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения, своевременное лечение которой способно улучшить результаты лечения.
Ключевые слова	Анемия; ишемическая болезнь сердца; аорто-коронарное шунтирование; искусственное кровообращение; трансфузии
Для цитирования	Kupryashov A.A., Kuksina E.V., Khycheva G.A., Haydarov G.A. Impact of anemia on outcomes in on-pump coronary artery bypass surgery patients. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):42–48. [Russian: Купряшов А.А., Кукукина Е.В., Хичева Г.А., Хайдаров Г.А. Влияние анемии на результаты реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):42–48]
Автор для переписки	Купряшов Алексей Анатольевич. E-mail: aakupryashov@bakulev.ru

Введение

Дооперационная анемия, наряду с кровопотерей и трансфузиями, рассматриваются как триада смерти в кардиохирургии [1]. Однако до настоящего времени своевременному устранению данного негативного фактора у кандидатов на операции хирургической реваскуляризации миокарда уделяется недостаточно внимания. Это объясняют либо малой значимостью наиболее распространенной легкой степени анемии, якобы не нуждающейся в лечении, либо небольшим объемом кровопотери и хорошей технической отработанностью операций реваскуляризации миокарда, что ошибочно воспринимается как факторы, исключающие развитие послеоперационной анемии и переливания аллогенных эритроцитов.

Целью настоящего исследования стало изучение вклада дооперационной анемии в прогноз развития

неблагоприятных клинических событий (летальности, осложнений, трансфузий) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

Дизайн исследования

В ретроспективное когортное исследование включено 1 133 пациента с ИБС, которым в 2019 году выполнена изолированная реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения.

В исследование не включались больные, которым оперативное вмешательство выполнялось в экстренном порядке, больные, ранее перенесшие операции на сердце, а также пациенты, которым наряду с реваскуляризацией миокарда требовались дополнительные вмешательства

(резекция аневризмы левого желудочка, коррекция пороков клапанов сердца и т. д.).

Критерием анемии для мужчин являлась концентрация гемоглобина ниже 130 г/л, для женщин – ниже 120 г/л.

Первичными конечными точками являлись летальность и комбинированная конечная точка, включавшая, наряду с летальностью, случаи острого коронарного синдрома, сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, неврологического дефицита и инфекционных осложнений. Вторичными конечными точками были длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 12 часов, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 1 суток, длительность послеоперационного стационарного лечения более 7 суток.

Характеристика пациентов и условий проведения хирургических вмешательств

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. До операции лечение анемии не предпринималось. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермического искусственного кровообращения, медиана продолжительности которого составила 78,5 минуты. Аорта пережималась в 77 (6,8%) случаях под защитой фармакохолодовой кардиopleгии раствором «Custodiol». Количество шунтов варьировало от 1 до 7 с медианой 3. Случаи кровотечения, требовавшие выполнения ревизии сердца и полости перикарда, отсутствовали. Объем интраоперационной кровопотери составил 400 [400–500] мл, послеоперационной – 50 [50–150] мл.

Показанием к переливанию аллогенных эритроцитов во время искусственного кровообращения являлась концентрация гемоглобина менее 70 г/л, в постперфузионном периоде при отсутствии физиологических триггеров – концентрация гемоглобина менее 70 г/л, при их наличии (насыщение венозной крови кислородом менее 60%, парциальное давление кислорода в венозной крови менее 32 мм рт. ст.) – менее 80 г/л.

Статистическая обработка

Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 26.0. Оценка на соответствие нормальному распределению проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные величины представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1–Q3], качественные – n(%). Сравнение двух количественных независимых переменных проводили при помощи критерия Манна–Уитни, качественных – критерия χ^2 . С целью прогнозирования рисков выполнен бинарный логистический регрессионный анализ.

Результаты

Влияние дооперационной анемии на результаты лечения

Дооперационная анемия выявлена у 196 (17,3%) пациентов: 149 (16,1%) мужчин и 47 (21,5%) женщин. Больные с анемией характеризовались несколько большим возрастом и значением EuroScore (табл. 1), однако данные переменные не имели прогностического значения в отношении летальности и возникновения комбинированной конечной точки (для возраста $p=0,056$ и $p=0,187$, для EuroScore $p=0,985$ и $p=0,961$ соответственно). Анемия чаще сочеталась с сахарным диабетом и хронической болезнью почек (табл. 1), однако данные сопутствующие заболевания в рамках многофакторной (предикторы: сахарный диабет, хроническая болезнь почек и анемия) бинарной логистической модели не продемонстрировали влияния на летальность и комбинированную конечную точку (для сахарного диабета $p=0,056$ и $p=0,404$, для хронической болезни почек $p=0,985$ и $p=0,512$ соответственно) при негативном влиянии анемии на комбинированную конечную точку (отношение шансов (ОШ) 1,944; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,004–3,765; $p=0,049$). Следует отметить большую частоту послеоперационного острого коронарного синдрома у больных с исходной анемией (5 (2,6%) против 8 (0,9%), $p=0,042$).

У больных с анемией до операции отмечались достоверно меньшие средний размер эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците.

В послеоперационном периоде при сопоставимом объеме кровопотери анемия была характерна для всех больных, однако ее тяжесть была выше у больных с исходной анемией, что сочеталось с большей потребностью в ИВЛ и длительностью пребывания в ОРИТ (табл. 2).

Дооперационная анемия не была связана с летальностью больных после реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения, но двукратно увеличивала риск наступления комбинированной конечной точки, в 1,6 раза – риск пролонгированной ИВЛ, в 1,9 раза – риск пребывания в ОРИТ более 1 суток, четырехкратно – риск трансфузий эритроцитов (табл. 3).

Влияние трансфузий эритроцитов на результаты лечения

Переливание аллогенных эритроцитов потребовалось 225 (19,6%) больным: 82 (41,8%) пациентам с исходной анемией и 143 (15,3%) пациентам без таковой. Объем переливаний составил 343 [323–641] мл. Факторами риска трансфузий эритроцитов в рамках многовариантной бинарной логистической модели являлись возраст (ОШ 1,079; 95% ДИ: 1,056–1,103; $p<0,0001$), наличие в анамнезе хронической болезни почек (ОШ 2,855; 95% ДИ: 1,514–5,382; $p=0,001$), дооперационной анемии (ОШ 4,0; 95%

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели		Все больные, n=1133, n (%), Me [Q1-Q3]	Сравнение групп		
			Анемия +, n=196, n (%), Me [Q1-Q3]	Анемия –, n=937, n (%), Me [Q1-Q3]	p
	Пол				
	Мужчины	915 (80,8)	149 (76)	766 (81,8)	0,064
	Женщины	218 (19,2)	47 (24)	171 (18,2)	
Возраст, лет		63 [57–68]	66 [61–70]	62 [57–67]	0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²		28,7 [26,0–31,6]	28,7 [25,7–31,6]	28,7 [26,0–31,8]	0,310
Функциональный класс недостаточности кровообращения		2 [2–3]	2 [2–3]	2 [2–3]	0,746
EuroScore, баллы		2,2 [1,5–3,3]	2,5 [1,7–5,0]	2 [1,5–3]	0,011
Сахарный диабет		273 (23,8)	67 (34,2)	205 (21,9)	0,0001
Хроническая болезнь почек		42 (3,7)	14 (7,1)	26 (2,8)	0,005
Инсульт в анамнезе		64 (5,6)	10 (5,1)	51 (5,4)	0,848
Хроническая обструктивная болезнь легких		130 (11,4)	20 (10,2)	104 (11,1)	0,712
Гипертоническая болезнь		1043 (91,1)	179 (91,3)	853 (91)	0,896
Гемоглобин, г/л		140,8 [131,5–150,5]	119,8 [114–126,7]	144,8 [136,6–152,5]	0,0001
Эритроциты, 109/л		4,9 [4,6–5,2]	4,3 [4–4,6]	5 [4,7–5,3]	0,0001
Средний объем эритроцитов, фл		89,6 [86,5–92,4]	87,6 [84,2–91]	89,8 [87,1–92,6]	0,0001
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг		29 [27,8–30,1]	28,1 [26,3–29,8]	29,1 [28,0–30,1]	0,0001
Тромбоциты, 109/л		242,7 [206,0–283,4]	245,8 [204–291]	241,5 [206,4–280,7]	0,359
Креатинин, мкмоль/л		84,4 [74,7–96,7]	84,6 [73,2–98,5]	84,4 [75–96,4]	0,949
Активированное частичное тромбопластиновое время, с		31,1 [29,3–33,8]	31,6 [29,1–34,1]	31,1 [29,4–33,7]	0,689
Международное нормализованное отношение		1,03 [1,00–1,09]	1,04 [1,00–1,09]	1,03 [1,00–1,09]	0,573
Фибриноген, г/л		4,3 [3,8–5]	4,54 [3,79–5,25]	4,35 [3,83–5,01]	0,076

p – достоверность различий между группами пациентов с и без анемии.

Таблица 2. Динамика концентрации гемоглобина, кровопотери и продолжительность лечения больных в зависимости от наличия дооперационной анемии

Переменная	Анемия +, n=196, Me [Q1-Q3]	Анемия –, n=937, Me [Q1-Q3]	p
Концентрация гемоглобина 1 сут., г/л	96 [88,7–105,2]	111 [99,4–123,0]	0,0001
Концентрация гемоглобина 3 сут., г/л	88,9 [78,3–100,9]	102,1 [90,3–112,4]	0,0001
Концентрация гемоглобина 5 сут., г/л	95,5 [87,7–107,9]	110,8 [99,2–121,2]	0,0001
Кровопотеря интраоперационная, мл	400 [400–500]	400 [400–500]	0,999
Кровопотеря послеоперационная, мл	0 [0,0–162,5]	0 [0–150]	0,531
Длительность искусственного кровообращения, мин.	80 [60–105]	78 [60–101]	0,725
Длительность ИВЛ, час	11 [7–17]	10 [7,0–13,5]	0,018
Длительность ОРИТ, сут.	0,8 [0,7–1,0]	0,8 [0,7–0,9]	0,024
Длительность госпитализации, сут.	10 [8–13]	9 [8–12]	0,089

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии,

p – достоверность различий между группами пациентов с и без анемии.

Таблица 3. Анемия как независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операции

Переменная	Анемия +, n=196, n (%)	Анемия –, n=937, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
Летальность	2 (1)	13 (1,4)	0,7	0,2–3,3	0,684
Комбинированная конечная точка	13 (6,6)	33 (3,5)	1,946	1,005–3,770	0,048
ИВЛ >12 часов	75 (41,9)	253 (30,7)	1,63	1,17–2,27	0,004
Пребывание в ОРИТ >1 суток	30 (15,5)	84 (9,0)	1,85	1,18–2,91	0,007
Дни госпитализации >7 суток	182 (93,8)	869 (92,9)	1,2	0,6–2,2	0,663
Трансфузия эритроцитов	82 (41,8)	143 (15,3)	4,0	2,9–5,6	0,0001

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИВЛ – искусственная вентиляция легких,

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, p – достоверность различий между группами пациентов с и без анемии.

ДИ: 2,9–5,6; $p < 0,0001$), длительность искусственного кровообращения (ОШ 1,013; 95% ДИ: 1,009–1,017; $p < 0,0001$) и кровопотеря (ОШ 1,002; 95% ДИ: 1,001–1,009; $p < 0,0001$).

В рамках многовариантной бинарной логистической регрессии трансфузии эритроцитов не оказывали влияния на вероятность смерти больных ($p = 0,061$), однако увеличивали риск наступления комбинированной конечной точки. При включении в модель переменных, сопряженных с трансфузиями и имеющих значение в одновариантной модели прогноза комбинированной конечной точки: дооперационной анемии (табл. 3), длительности искусственного кровообращения (ОШ 1,017; 95% ДИ: 1,010–1,024; $p < 0,0001$), кровопотери (ОШ 1,001; 95% ДИ: 1,000–1,002; $p = 0,007$) и трансфузий эритроцитов (ОШ 3,407; 95% ДИ: 1,857–8,251; $p < 0,0001$), предсказательную ценность сохраняли время искусственного кровообращения ($p < 0,0001$) и переливание аллогенных эритроцитов ($p = 0,022$). На риск пребывания в ОРИТ более 1 суток оказывали влияние объем кровопотери (ОШ 1,001; 95% ДИ: 1,000–1,002; $p = 0,02$) и трансфузии эритроцитов (ОШ 3,179; 95% ДИ: 2,003–5,047; $p < 0,0001$). На риск длительного пребывания в стационаре – только переливание эритроцитов (ОШ 2,263; 95% ДИ: 1,073–4,776; $p = 0,032$). Негативные результаты лечения больных с трансфузиями были обусловлены увеличением риска острых коронарных событий (ОШ 4,8; 95% ДИ: 1,6–14,4; $p < 0,0001$), дыхательной недостаточности (ОШ 4,1; 95% ДИ: 1,2–14,2; $p = 0,028$), неврологических (ОШ 4,1; 95% ДИ: 1,6–10,5; $p = 0,003$) и инфекционных (ОШ 3,7; 95% ДИ: 1,5–9,2; $p = 0,005$) осложнений.

Обсуждение

Исходная анемия широко распространена среди кардиохирургических пациентов [2]. Несмотря на то, что предоперационная анемия как таковая имеет неблагоприятные последствия [3–5], ее тяжесть после операции усугубляется интраоперационной гемодилюцией, флеботомией [6], хирургической кровопотерей, воспалением. В исследованиях, проведенных на обширных когортах больных, перенесших аорто-коронарное шунтирование, показано пятикратное увеличение риска смерти и осложнений при наличии исходной анемии [7–9].

Особенностью нашего исследования стал анализ достаточно гомогенной группы больных по исходному состоянию и объему хирургического вмешательства. Несмотря на отсутствие связи между исходной анемией и летальностью, первая была ассоциирована с увеличением числа осложнений и увеличением времени пребывания в стационаре, а также являлась одним из факторов риска трансфузий эритроцитов. Тем более досадны эти результаты при условии возможной модификации данного фактора на дооперационном этапе и, следовательно, предупреждения развития значительной доли послеоперационных осложнений.

Железная защита полноценной жизни



1 ИННОВАЦИОННЫЙ
ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА
С КАРБОКСИМАЛЬТОЗОЙ¹

2 УБЕДИТЕЛЬНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА И БОЛЕЕ НИЗКАЯ[#]
ИММУНОГЕННОСТЬ²

3 БЫСТРОЕ** УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
И ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ³

4 УЛУЧШЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЖ⁴
И СНИЖЕНИЕ РИСКА ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА 26%⁵

5 ВОЗМОЖНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ДО 1000 МГ
ЗА ОДНУ 15-МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ

1. Funk F., et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345–53.

2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185.

3. Stefan D., Anker, Josep Comin Colet, Gerasimos Filippatos, et al. *Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency*. *N Engl J Med.* 2009;361:2436–48.

4. Enrique Santas, Gema Mirana, Ingrid Cardells, et al. *Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose: a substudy of the Myocardial-IRON trial*. *ESC Heart Failure*, 2020;7:4222–4230.

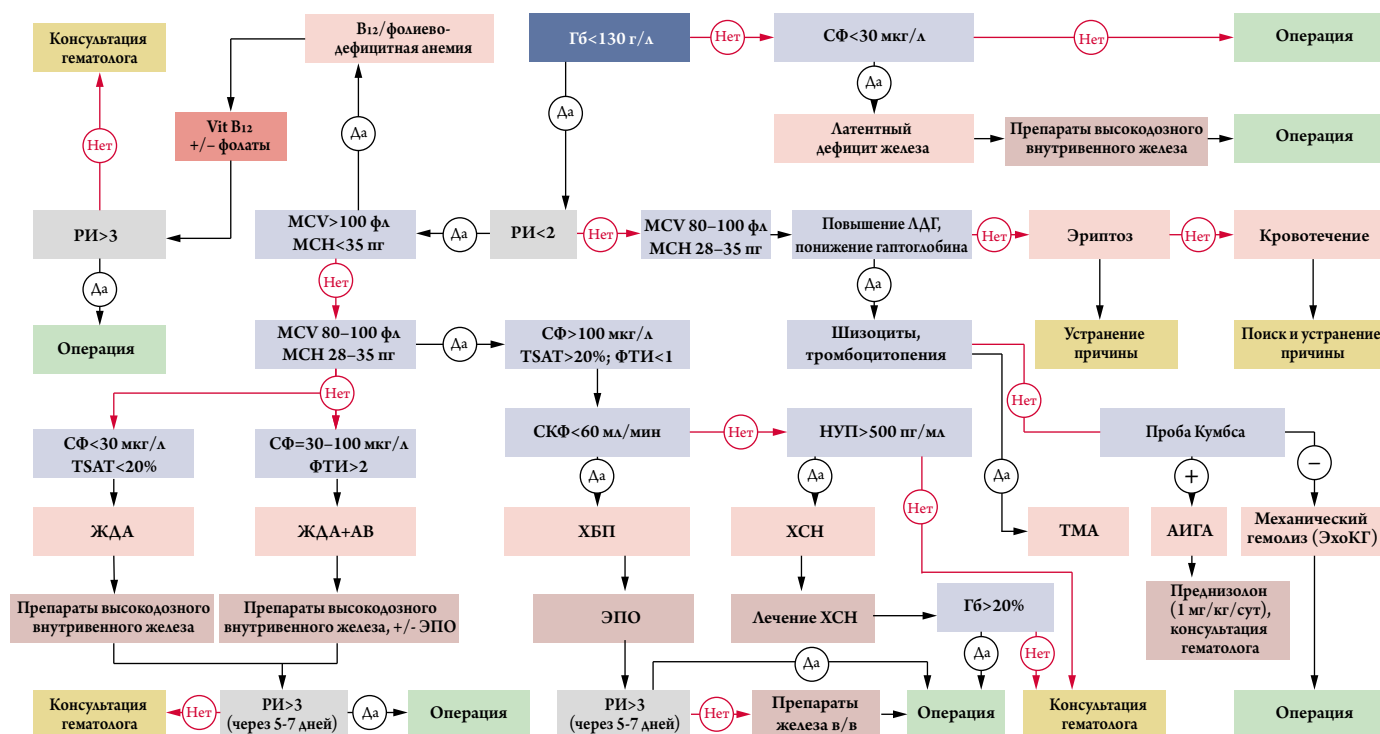
5. Piotr Ponikowski, Bridget-Anne Kirwan, Stefan D. Anker, et al. *Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial*. *Lancet*, 2020;396:1895–904.

[#] По сравнению с декстран-содержащими препаратами

** Качество жизни по самооценке пациентов улучшилось через 4 недели после старта терапии в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$). Дистанция ходьбы в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась через 4 недели в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$).

ЛЖ= левый желудочек

Рисунок 1. Алгоритм коррекции предоперационной анемии и дефицита железа у кардиохирургических больных



При сочетании анемии с хронической сердечной недостаточностью препаратом выбора для лечения дефицита железа следует считать железа карбоксималтозат. Гб – концентрация гемоглобина, СФ – концентрация сывороточного ферритина, РИ – ретикулоцитарный индекс, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МСВ – средний объем эритроцита, МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците, TSAT – насыщение трансферрина, НУП – концентрация В-типа натрийуретического пептида, ФТИ – ферритин-трансферриновый индекс (TSAT/logСФ), СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АИИГМ – аутоиммунная гемолитическая анемия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖДА – железодефицитная анемия, АВ – анемия воспаления, ЭПО – эритропоэтин.

Микроцитоз и гипохромия эритроцитов, отмеченные у больных с исходной анемией, указывают на доминирующее значение дефицита железа в ее возникновении. По-видимому, исходный дефицит железа также может обуславливать и более высокую частоту послеоперационных острых коронарных событий у пациентов с анемией, поскольку железо играет ключевую роль в энергетических процессах, в том числе поддержании нормальной функции миокарда [10, 11].

В связи с большей распространенностью анемии особого внимания в вопросе выявления и диагностики причин анемии заслуживают больные старше 60 лет, с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Наряду с дефицитом железа дополнительными негативными факторами, приводящими к анемии у этих категорий больных, могут являться нарушения эритропоэза, обусловленные дисфункцией костного мозга или снижением секреции эритропоэтина.

Угнетение эритропоэза вследствие и дефицита железа, и снижения секреции эритропоэтина, и дисфункции костного мозга, и увеличения секреции гепсидина требует своевременных фармакологических воздействий, способных устранить как анемию, так и состояния, отражением которых она является.

Суммировав различные причины анемии у кардиохирургических больных, мы разработали и внедрили в повседнев-

ную клиническую практику протокол дооперационной подготовки кандидатов на операцию с искусственным кровообращением, объединяющий основные этапы диагностики анемии и оценки метаболизма железа, принципы дифференциальной диагностики анемии, целенаправленной ее терапии, а также критерии эффективности подготовки больного (рис. 1). С учетом меньшего объема циркулирующей крови у женщин и сопоставимого с мужчинами объема кровопотери у женщин целесообразна более высокая исходная концентрация гемоглобина (не менее 130 г/л).

В настоящее время нет оснований ссылаться на недостаточность времени для подготовки больного к операции. Действительно, оптимальная продолжительность такой подготовки должна составлять 6 недель, но она может быть сокращена до нескольких дней (период дооперационного обследования пациента) либо вовсе предпринята накануне операции [12]. Она может осуществляться как на госпитальном этапе, так и в формате дневного стационара. Иными словами, любое действие, направленное на устранение анемии, лучше бездействия, уповаящего на использование аллогенных эритроцитов.

Необходимо обратить внимание на развитие анемии после операции у больных без исходной анемии, поскольку она не объясняется кровопотерей, сопоставимой с объе-

мом одной донорской кроводачи. Очевидно, что при этих условиях причиной снижения концентрации гемоглобина является не уменьшение его общей массы, а увеличение объема циркулирующей крови за счет гемодилюции. Данный факт, с одной стороны, может быть причиной гипердиагностики истинной послеоперационной анемии и необоснованного применения трансфузий эритроцитов, с другой – заставляет задуматься о чрезмерной приверженности к тактике избыточной инфузионной терапии, целесообразность которой в настоящее время оспаривается.

Несмотря на прецизионную хирургическую технику, значительные изменения трансфузионной тактики в кардиохирургии [13–16], различные методы кровосбережения, частота использования аллогенных эритроцитов в лечебных целях остается высокой. Это эффективный способ в ситуации, требующей немедленной коррекции анемии, но он не является методом этиологического или патогенетического лечения, так как не устраняет причины анемии и приводит к неблагоприятным последствиям [17]. Коморбидность и длительность лечения пациентов возрастает в разы после переливания аллогенных эритроцитов [18–22]. Повышение концентрации гемоглобина после переливания эритроцитов хоть и сопровождается повышением расчетной доставки кислорода, но фактическое улучшение оксигенации тканей при этом наблюдается не часто [23, 24]. Причиной этому может быть либо дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода, не связанный с анемией, а значит, переливание эритроцитов не было обусловлено клинической ситуацией, не являлось показанным и, следовательно, не эффективно, либо изменениями донорских эритроцитов, возможных при заготовке, переработке и хранении [25–32].

Как и ожидалось, низкая концентрация предоперационного гемоглобина является предиктором переливания крови. Возникновение потребности в переливании аллогенных эритроцитов прежде всего было обусловлено большим объемом кровопотери, которая определяла возникновение и нарастание тяжести анемии в послеоперационном периоде. В данном контексте необходимо обратить внимание на три нереализованные возможности: дооперационное лечение анемии, реинфузия аутоэритроцитов на всех этапах лечения и ранняя стимуляция (с первых послеоперационных суток) эритропоэза.

Любопытно, что трансфузии эритроцитов, являвшиеся в том числе следствием дооперационной анемии,

опережали ее по влиянию на конечные точки. Поэтому к трансфузиям следует прибегать в случаях, когда альтернатива отсутствует, а концентрацию гемоглобина нельзя рассматривать, как единственное показание к переливанию эритроцитов, наряду с ней необходимо учитывать и физиологические триггеры [33]. Говоря о проблеме трансфузий у больных без исходной анемии, необходимо обратить внимание на две потенциальные их причины, а именно кровопотерю и гемодилюцию. Необходимо отчетливо понимать, что несостоятельный хирургический гемостаз и обусловленная им кровопотеря запускают совокупность патологических процессов, в ряду которых анемия является наиболее доброкачественной, которые не могут быть устранены (а, скорее, только усугублены) переливанием донорских эритроцитов. Следовательно, необходимо отказаться от тезиса «восполнить кровопотерю» за счет компонентов крови, поскольку он бесплоден, на что указывают результаты нашего исследования, и максимально широко перейти к тезису «исключить кровопотерю». Столь же пристального внимания заслуживает и чрезмерная инфузионная терапия, которая нередко предпринимается у больных с выраженной послеоперационной сердечной недостаточностью, увеличение преднагрузки у которых приводит к возникновению порочных кругов и ухудшению прогноза лечения. Таким образом, трансфузии у больных без исходной анемии являются ятрогенными и могли бы быть успешно предупреждены.

Заключение

Переливание компонентов крови в кардиохирургии является критерием качества оказания медицинской помощи, поскольку отражает адекватность подготовки пациента, прецизионность хирургической и анестезиолого-перфузионных техник, тяжесть течения послеоперационного периода. С этой точки зрения, идеальной следует считать такую коронарную хирургию, потребление компонентов крови в которой стремится к нулю. Достигнуть данного условия возможно с помощью дооперационного лечения анемии и исключения безвозвратной кровопотери.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major Bleeding, Transfusions, and Anemia: The Deadly Triad of Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(2):478–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015
2. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2011;66(9):812–8. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06819.x
3. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014;9(1):137. DOI: 10.1186/1749-8090-9-137

4. Joshi S, George A, Manasa D, Savita HemalathaMR, Krishna PrasadTH, Jagadeesh A. Propensity-matched analysis of association between preoperative anemia and in-hospital mortality in cardiac surgical patients undergoing valvular heart surgeries. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2015;18(3):373–9. DOI: 10.4103/0971-9784.159808
5. Spiegelstein D, Holmes SD, Pritchard G, Halpin L, Ad N. Preoperative Hematocrit as a Predictor of Perioperative Morbidities Following Non-emergent Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015;30(1):20–6. DOI: 10.1111/jocs.12458
6. Salisbury AC. Diagnostic Blood Loss From Phlebotomy and Hospital-Acquired Anemia During Acute Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(18):1646–53. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.361
7. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *The Lancet*. 2002;359(9319):1747–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08614-2
8. Van Straten AHM, Soliman Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schönberger JPAM, de Wolf AM. Preoperative Hemoglobin Level as a Predictor of Survival After Coronary Artery Bypass Grafting: A Comparison With the Matched General Population. *Circulation*. 2009;120(2):118–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.854216
9. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, Isbell JM, Rich JB, Speir AM et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(1):66–74.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.109
10. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ehfj.1154
11. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820
12. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet*. 2019;393(10187):2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8
13. Mamadaliyev D.M., Farkhutdinov F.F., Shestakov E.A., Gudymovich V.G., Elizarenko R.V., Zhiburt E.B. Preoperative risk factors of anemic syndrome and red cell transfusion in cardiac surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2015;10(2): 27–31. [Russian: Мамадалиев Д.М., Фархутдинов Ф.Ф., Шестаков Е.А., Гудымович В.Г., Елизаренко Р.В., Жибурт Е.Б. Дооперационные факторы риска анемии и трансфузии эритроцитов при кардиохирургических операциях. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015;10(2):27–31]
14. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Ferrgusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;4:CD001888. DOI: 10.1002/14651858.CD001888.pub4
15. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *The Lancet*. 2003;361(9352):161–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12195-2
16. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977
17. Vlot EA, Verwijmeren L, van de Garde EMW, Kloppenburg GTL, van Dongen EPA, Noordzij PG. Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. *BMC Anesthesiology*. 2019;19(1):65. DOI: 10.1186/s12871-019-0738-2
18. Ranucci M, Di Dedda U, Castelveccchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pellissero G. Impact of Preoperative Anemia on Outcome in Adult Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(4):1134–41. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.042
19. Zhou X, Xu Z, Wang Y, Sun L, Zhou W, Liu X. Association between storage age of transfused red blood cells and clinical outcomes in critically ill adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Intensiva*. 2019;43(9):528–37. DOI: 10.1016/j.medin.2018.07.004
20. Koch CG, Li L, Duncan AL, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Critical Care Medicine*. 2006;34(6):1608–16. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217920.48559.D8
21. Kuduvali M, Oo A, Newall N, Grayson A, Jackson M, Desmond M et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;27(4):592–8. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.030
22. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM et al. Transfusion of 1 and 2 Units of Red Blood Cells Is Associated with Increased Morbidity and Mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(1):87–94. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.020
23. Creteur J, Neves A, Vincent J-L. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Critical Care*. 2009;13(Suppl 5):S11. DOI: 10.1186/cc8009
24. Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;31(4):205–22. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.07.003
25. Cabrales P, Ortiz D, Friedman JM. NO supplementation for transfusion medicine and cardiovascular applications. *Future Science OA*. 2015;1(1):fso.15.51. DOI: 10.4155/fso.15.51
26. Bordbar A, Johansson PI, Paglia G, Harrison SJ, Wichuk K, Magnusdottir M et al. Identified metabolic signature for assessing red blood cell unit quality is associated with endothelial damage markers and clinical outcomes. *Transfusion*. 2016;56(4):852–62. DOI: 10.1111/trf.13460
27. Yurkovich JT, Zielinski DC, Yang L, Paglia G, Rolfsson O, Sigurjónsson ÓE et al. Quantitative time-course metabolomics in human red blood cells reveal the temperature dependence of human metabolic networks. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(48):19556–64. DOI: 10.1074/jbc.M117.804914
28. Helms CC, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Erythrocytes and Vascular Function: Oxygen and Nitric Oxide. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:125. DOI: 10.3389/fphys.2018.00125
29. Barshtein G, Arbell D, Yedgar S. Hemodynamic Functionality of Transfused Red Blood Cells in the Microcirculation of Blood Recipients. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:41. DOI: 10.3389/fphys.2018.00041
30. D'Alessandro A, Reisz JA, Zhang Y, Gehrke S, Alexander K, Kanas T et al. Effects of aged stored autologous red blood cells on human plasma metabolome. *Blood Advances*. 2019;3(6):884–96. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018029629
31. Baron-Stefaniak J, Leitner GC, Küntzel NKI, Meyer EL, Hiesmayr MJ, Ullrich R et al. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery – A randomized, double-blinded, clinical trial. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213000. DOI: 10.1371/journal.pone.0213000
32. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfusion*. 2019;17(1):27–52. DOI: 10.2450/2019.0217-18
33. Akselrod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E., Bakhovadinov B.B., Biryukova L.S., Bulanov A.Yu. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;63(4):372–435. [Russian: Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., Баховадинов Б.Б., Бирюкова Л.С., Буланов А.Ю. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология. 2018;63(4):372–435]. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006

Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Саидова М. А.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова,

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

ЗНАЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО УГЛА QRS–T ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Цель	Изучение связи клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей с увеличением пространственного угла QRS–T (sQRS–T) у больных артериальной гипертонией (АГ).
Материал и методы	В исследование были включены 160 больных АГ – 61 (38%) мужчина и 99 (62%) женщин в возрасте 58 [49; 67] лет. В исследование не включали больных ишемической болезнью сердца и пациентов с блокадами ножек пучка Гиса. При эхокардиографии определяли конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительную толщину стенок (ОТС), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Кроме того, анализировали уровень систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) при офисном измерении, длительность заболевания, индекс массы тела, уровень глюкозы, холестерина и креатинина в плазме крови, скорость клубочковой фильтрации. Пространственный угол QRS–T вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T с использованием векторкардиограммы, пересчитанной из цифровой электрокардиограммы в 12 отведениях. Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль].
Результаты	Пространственный угол QRS–T в группе составил 65 [43; 90]°. Пространственный угол QRS–T рос по мере увеличения степени АГ (при АГ 1-й степени – 55 [37; 74]°; при 2-й степени – 60 [41; 82]°; при 3-й степени – 88 [62; 107]°; $p < 0,0001$); стадии АГ (при I стадии – 50 [41; 77]°; при II стадии – 68 [44; 93]°; при III стадии – 78 [59; 110]°; $p = 0,0002$) и степени сердечно-сосудистого риска (при низком и умеренном риске – 49 [37; 70]°, при высоком риске – 62 [43; 88]° ($p = 0,005$); при очень высоком риске – 88 [61; 117]° по сравнению с высоким риском – 62 [43; 88]° ($p = 0,0002$). Пространственный угол QRS–T был больше при сахарном диабете – 78 [60; 117]°, чем в его отсутствие – 63 [43; 89]° ($p = 0,03$). Выявлены слабые, но достоверные корреляции sQRS–T с индексом массы тела ($r = 0,2$; $p < 0,01$), САД ($r = 0,4$; $p < 0,0001$), ДАД ($r = 0,2$; $p < 0,01$), КДР ЛЖ ($r = 0,2$; $p < 0,01$), ТЗС ЛЖ ($r = 0,3$; $p < 0,001$), ТМЖП ($r = 0,3$; $p < 0,001$), ММЛЖ ($r = 0,3$; $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r = 0,3$; $p < 0,001$), уровне глюкозы в крови ($r = 0,2$; $p < 0,01$).
Заключение	У больных АГ большой пространственный угол QRS–T связан с достоверно большими САД и ДАД, размерами ЛЖ, уровнем глюкозы в крови и индексом массы тела.
Ключевые слова	Пространственный угол QRS–T; артериальная гипертония; синтезированная векторкардиограмма
Для цитирования	Sakhnova T.A., Blinova E.V., Saidova M.A. The value of the spatial QRS–T angle for assessing the severity of heart damage in patients with arterial hypertension. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):49–56. [Russian: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Саидова М.А. Значение пространственного угла QRS–T для оценки тяжести поражения сердца у больных артериальной гипертонией. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):49–56]
Автор для переписки	Сахнова Тамара Анатольевна. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), cerebrovasкулярных болезней (ЦВБ) и хронической болезни почек (ХБП) и в связи с этим – одной из основных причин, определяющих высокую смертность населения. Распространенность АГ среди взрослого населения в России превышает 40%, при этом основная нагрузка по обследованию и лечению этих больных ложится на первичное звено здравоохранения.

Согласно современным рекомендациям [1], для определения тактики лечения у всех больных АГ должна проводиться оценка общего риска развития ССЗ, для чего требуется комплексное обследование. К сожалению, в реальной практике провести своевременное полноценное обследование всех больных АГ удастся не всегда. Так, по данным регистра АГ [2], в 2010–2014 гг. в первичном звене здравоохранения регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) выполнялась всем больным АГ, тогда как эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась лишь у 29% пациен-

тов. При этом 94% больных относились к группе высоко-го и очень высокого риска развития ССЗ.

В связи с этим представляется актуальной задача повышения информативности электрокардиографического метода, причем как в отношении выявления поражения сердца как органа-мишени, так и более тонкой стратификации риска у больных АГ.

Прогностическое значение вольтажных электрокардиографических критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в отношении общей смертности, смертности от ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как в общей популяции, так и у больных АГ, в настоящее время подтверждено несколькими мета-анализами [3–5].

Вместе с тем имеются крупные исследования, показывающие, что в общей популяции изменения сегмента ST и зубца Т, характерные для ГЛЖ, являются сильным независимым предиктором смертности от всех причин [6] и по сравнению с другими электрокардиографическими критериями ГЛЖ имеют наибольшую прогностическую силу и наиболее тесные связи с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта [7]. В другом крупном исследовании у пациентов с АГ в течение 10 лет наблюдения наличие изменений сегмента ST и зубца Т более чем в 2 раза увеличивало риск развития ИБС, а также было значимым предиктором развития других ССЗ [8]. В то же время у больных АГ моложе 55 лет без ССЗ и сахарного диабета (СД) неспецифические минимальные изменения сегмента ST и зубца Т на исходной ЭКГ при наблюдении в течение 16 лет не были связаны с повышенным риском развития ССЗ и смертности [9].

Для количественной оценки изменений сегмента ST и зубца Т, характерных для ГЛЖ, может быть использован так называемый пространственный угол QRS–T (sQRS–T). Этот показатель в последнее время привлекает большое внимание исследователей в связи с его прогностическим значением в отношении общей смертности, смертности от ССЗ и внезапной сердечной смерти в общей популяции и в разнообразных клинических группах [10]. Однако исследований, посвященных изучению этого показателя у больных АГ, пока мало.

Цель

Определение клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей, связанных с увеличением sQRS–T у больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 160 больных АГ – 61 (38%) мужчина и 99 (62%) женщин в возрасте 58 [49; 67] лет, находившихся на лечении в НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Диагноз устанавливали согласно современным рекомендациям на основании комплексного клинико-инструментального обследования. В исследование не включали больных ИБС, с пороками сердца, а также состояниями, оказывающими клинически значимое влияние на конфигурацию ЭКГ (блокады ножек пучка Гиса, предвозбуждение желудочков, электрокардиостимуляция желудочков).

Из историй болезни пациентов, находящихся в медицинской информационной системе «Интерин», была отобрана для анализа следующая информация: диагноз (включая степень АГ, стадию АГ, степень общего риска развития ССЗ; наличие сопутствующих ЦВБ и СД 2-го типа); длительность АГ, уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), измеренного в день регистрации ЭКГ; данные о медикаментозном лечении на момент поступления; возраст, курение, наличие отягощенного семейного анамнеза ранних ССЗ, индекс массы тела (ИМТ), уровень холестерина, глюкозы и креатинина в плазме крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Dietin Renal Disease).

Цифровые ЭКГ в 12 отведениях регистрировали и обрабатывали с помощью компьютерного электрокардиографа с программным обеспечением Easy ECG. Анализируемые в работе показатели вычислялись в автоматическом режиме по усредненному кардиокомплексу 10-секундной записи ЭКГ после его автоматической разметки (при необходимости с ручной коррекцией). Синтезированные ортогональные отведения X, Y и Z вычислялись при помощи специальных линейных преобразований. Размеры пространственного угла QRS–T (в градусах) вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T. Кроме того, в данной работе анализировали показатель Соколова–Лайона (сумма амплитуд зубца S в отведении V₁ и наибольшего зубца R в отведении V₅ или V₆), корнельский показатель (сумма амплитуд зубца S в отведении V₃ и зубца R в отведении aVL; для компенсации разницы в пороговых значениях этого показателя у лиц разного пола при анализе данных у женщин прибавляли 8 мм) и корнельское произведение (произведение продолжительности комплекса QRS и корнельского показателя). Электрокардиографическими критериями ГЛЖ считали показатель Соколова–Лайона >35 мм, корнельский показатель >28 мм у мужчин и 20 мм у женщин, корнельское произведение >2440 мм·мс.

Трансторакальную ЭхоКГ проводили на ультразвуковом приборе Vivid E9 в соответствии с рекомендациями по количественной оценке камер сердца у взрослых [11]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли на основе линейных измерений в М-режиме под контролем В-режима по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE). Индекс относительной толщины стенок (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$(2 \times \text{ТЗС}) / \text{КДР},$$

где КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ. В связи с тем что в изучаемой группе было много пациентов с избыточной массой тела и ожирением, использовали индексацию ММЛЖ не на площадь поверхности тела (ППТ), а на рост в степени 2,7. Эхокардиографическими критериями ГЛЖ считали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)/рост^{2,7} больше 50 г/м^{2,7} у мужчин и больше 47 г/м^{2,7} у женщин. У пациентов с нормальной массой тела также проводили индексацию ММЛЖ на ППТ, которую рассчитывали по формуле:

$$\text{ППТ} = \text{масса тела (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725} \times 0,007184.$$

При индексации на ППТ критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин.

Для анализа данных использовали статистическое программное обеспечение MedCalc, версия 12.7. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). Для оценки различий двух независимых количественных переменных в зависимости от типа распределения использовали непарный t-тест или критерий Манна–Уитни, для качественных переменных – критерий хи-квадрат Пирсона. Для определения взаимосвязи между переменными в зависимости от типа распределения проводили корреляционный анализ Пирсона или Спирмена. Для описания информативности показателей использовали характеристические кривые (ROC-кривые), определяли чувствительность и специфичность критериев. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов на момент обследования представлены в табл. 1.

По данным анамнеза, у 53 (33%) больных имелась АГ 1-й степени, у 50 (31%) больных – 2-й степени и у 57 (36%) – 3-й степени. На момент поступления в стационар 40 (25%) больных не принимали антигипертензивной терапии, 41 (26%) находились на монотерапии и 79 (49%) получали комбинированную антигипертензивную терапию. На момент поступления в стационар целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 93 (58%) пациентов. У 46 (29%) имелась АГ I стадии, у 81 (51%) больных – II стадии и у 33 (20%) – III стадии. К группе низкого риска развития ССЗ относились 10 (6%) пациентов, к группе умеренного риска – 23 (14%) пациента, к группе высокого риска – 73 (46%), к группе очень высокого риска – 54 (34%) пациента. При дальнейшем анализе группы низкого и умеренного риска развития ССЗ в связи с их малочисленностью были объединены.

Пространственный угол QRS–Т в общей группе составил 65 [43,5; 90,5]°. Не выявлено достоверных различий sQRS–Т в зависимости от пола: 74 [49; 94]° у мужчин и 61 [43; 89]° у женщин ($p=0,15$). Кроме того, не выявлено достоверных различий sQRS–Т в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза по ранним ССЗ: 67 [39; 88]° при наличии, 63 [45; 94]° в отсутствие ($p=0,82$) и в зависимости от статуса курения: 70 [47; 81]° у курящих, 62,5 [43; 91]° у некурящих ($p=0,85$).

Выявлены достоверные различия размеров sQRS–Т в зависимости от наличия СД 2-го типа: 96 [63; 142]° у больных СД 2-го типа, 62 [43; 88]° у больных без СД 2-го типа ($p=0,001$).

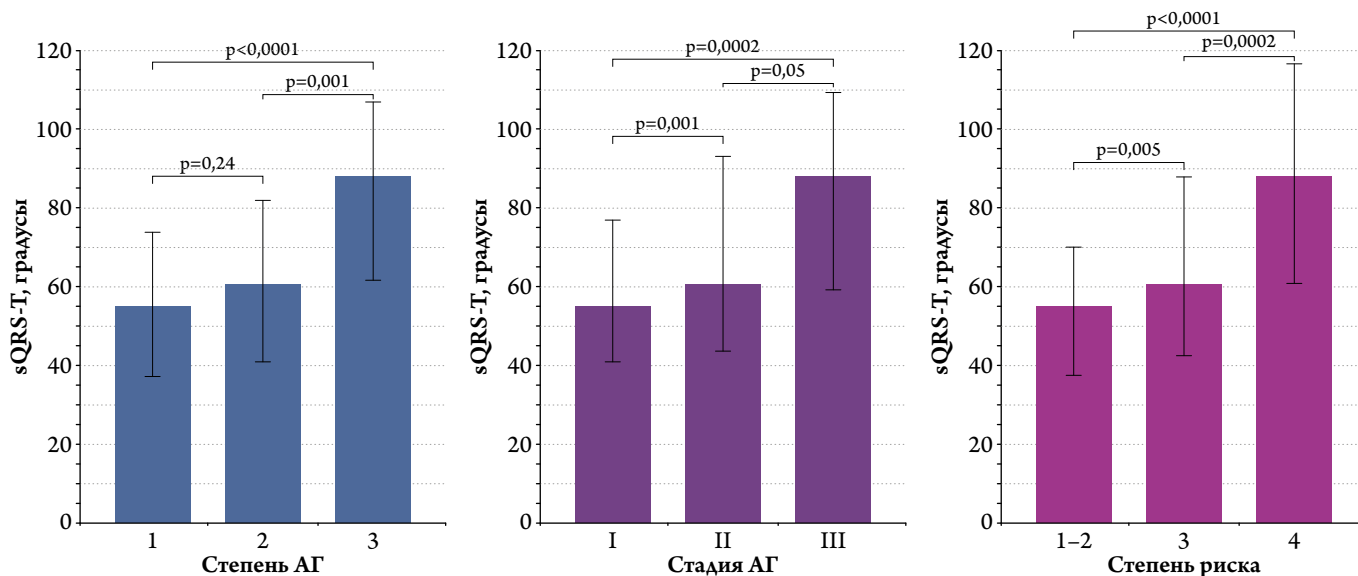
Размеры пространственного угла QRS–Т в зависимости от степени АГ, стадии АГ и степени общего риска развития ССЗ представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, sQRS–Т рос по мере увеличения степени АГ, стадии АГ и степени общего риска развития ССЗ, особенно отчетливой эта тенденция была в группах с разной степенью общего риска развития ССЗ.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Мужской пол	61 (38%)
Возраст, годы	58 [49; 67]
Длительность заболевания, годы	10 [5; 15]
Отягощенный семейный анамнез	47 (29%)
Курение	30 (19%)
ИМТ, кг/м ²	29 [26; 33]
Число пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²)	64 (40%)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	68 (42,5%)
Сахарный диабет 2-го типа	20 (12,5%)
САД, мм рт.ст.	140 [130; 153]
ДАД, мм рт.ст.	84 [80; 90]
Общий холестерин, ммоль/л	5,36 [4,45; 6,59]
Общий холестерин >4,9 ммоль/л	103 (64%)
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,41 [4,93; 6,0]
Число пациентов с уровнем глюкозы в плазме крови натощак >5,6 ммоль/л	65 (41%)
Креатинин, мкмоль/л	71,0 [62,9; 84,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,9 [72,5; 100,2]
КДР ЛЖ, см	5,0 [4,8; 5,3]
ТЗС ЛЖ, см	1,0 [0,9; 1,05]
ТМЖП, см	1,0 [0,9; 1,05]
ММЛЖ, г	176 [153; 213]
ИММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	43,6 [37,0; 49,5]

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Рисунок 1. Размеры пространственного угла QRS–T (медиана [25-й; 75-й процентиль]) в зависимости от степени АГ, стадии АГ и степени общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний



АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2. Информативность электрокардиографических показателей при разделении групп больных АГ с низким/умеренным и высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

Показатель	AUC±SE	95% ДИ	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
sQRS–T, °	0,71±0,04	0,6–0,77	>79	43	94
Показатель Соколова–Лайона, мм	0,66±0,05	0,58–0,73	>35	4	100
Корнельский показатель, мм	0,77±0,04	0,69–0,83	>28	11	100
Корнельское произведение, мм × мс	0,77±0,04	0,69–0,83	>2440	13	100

QRS–T – пространственный угол; AUC – площадь под кривой; SE – standard error (стандартная ошибка); ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Информативность показателей ЭКГ при разделении группы больных АГ с очень высоким риском от больных АГ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний более низких градаций

Показатель	AUC±SE	95% ДИ	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
sQRS–T, °	0,72±0,04	0,64–0,78	>94	44	89
Показатель Соколова–Лайона, мм	0,55±0,05	0,47–0,63	>35	3	94
Корнельский показатель, мм	0,69±0,05	0,61–0,76	>28	11	99
Корнельское произведение, мм × мс	0,70±0,04	0,62–0,77	>2440	22	95

QRS–T – пространственный угол; AUC – площадь под кривой; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

Результаты ROC-анализа по определению информативности показателей ЭКГ при разделении групп больных АГ с низким/умеренным и высоким/очень высоким риском развития ССЗ, а также при разделении группы больных АГ с очень высоким риском развития ССЗ от больных АГ с риском развития ССЗ более низких градаций, приведены в табл. 2 и 3.

Коэффициенты корреляции размеров sQRS–T с различными клиническими, лабораторными и инструментальными показателями представлены в табл. 4.

При использовании рекомендованных пороговых значений ИММЛЖ/рост^{2,7} эхокардиографические признаки ГЛЖ выявлялись у 66 (41%) пациентов. При использовании рекомендованных пороговых значений элек-

трокардиографические признаки ГЛЖ были выявлены у 29 (18%) пациентов.

Не было выявлено достоверных различий по частоте выявления вольтажных электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных с ожирением – 16 (24%) пациентов и без ожирения – 13 (14%) пациентов ($p=0,19$). Пространственные углы QRS–T больше 90° достоверно чаще встречались у больных с ожирением – у 24 (35%), чем без ожирения – у 16 (17%). При этом у больных с ожирением были достоверно больше как ММЛЖ (194 [167; 220] г, без ожирения – 169 [142; 197] г; $p=0,0006$), так и ИММЛЖ/рост^{2,7} (46 [40; 53] г/м^{2,7}, без ожирения – 42 [36; 47] г/м^{2,7}; $p=0,0003$).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции sQRS–T с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Возраст	0,00	0,96
Длительность АГ	0,10	0,19
САД	0,37	<0,0001
ДАД	0,23	0,004
ИМТ	0,22	0,006
КДР ЛЖ	0,21	0,007
ТЗС ЛЖ	0,30	0,0001
ТМЖП	0,30	0,0001
ММЛЖ	0,32	<0,0001
ИММЛЖ/рост ^{2,7}	0,34	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак	0,17	0,03
Общий холестерин	0,02	0,74
Креатинин	0,04	0,60
СКФ	0,04	0,58
Показатель Соколова–Лайона	0,14	0,08
Корнельский показатель	0,44	<0,0001
Корнельское произведение	0,51	<0,0001

QRS–T – пространственный угол; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Результаты ROC-анализа по определению информативности электрокардиографических показателей при разделении групп больных АГ на имеющих эхокардиографические признаки ГЛЖ и без таковых приведены в табл. 5.

Таблица 5. Информативность электрокардиографических показателей при разделении групп больных АГ на имеющих эхокардиографические признаки ГЛЖ и без таковых

Показатель	AUC±SE	95% ДИ	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
sQRS–T, °	0,62±0,05	0,54–0,70	>55	74	48
			>117°	15	95
Показатель Соколова–Лайона, мм	0,60±0,05	0,52–0,67	>35	2	95
Корнельский показатель, мм	0,69±0,04	0,61–0,76	>28	3	98
Корнельское произведение, мм × мс	0,69±0,04	0,62–0,76	>2440	20	94

QRS–T – пространственный угол; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; AUC – площадь под кривой; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Информативность показателей ЭКГ при разделении групп больных АГ, достигших и не достигших целевого уровня артериального давления

Показатель	AUC±SE	95% ДИ	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
sQRS–T, °	0,66±0,04	0,58–0,74	>70	63	68
			>104	21	93
Показатель Соколова–Лайона, мм	0,55±0,05	0,47–0,63	>35	3	97
Корнельский показатель, мм	0,60±0,05	0,52–0,68	> 28	3	95
Корнельское произведение, мм × мс	0,61±0,05	0,53–0,69	> 2440	18	93

QRS–T – пространственный угол; AUC – площадь под кривой; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

У больных, при поступлении в стационар у которых регистрировалось достижение целевого уровня АД, размеры sQRS–T были достоверно меньше (59 [40; 79]°) по сравнению с теми, у кого целевой уровень АД достигнут не был (79 [55; 100]°; p=0,002).

Результаты ROC-анализа по определению информативности показателей ЭКГ при разделении групп больных АГ, достигших и не достигших целевого уровня АД, приведены в табл. 6.

Размеры sQRS–T выше 75-го перцентиля (больше 90°) не встречались у больных из группы низкого и умеренного риска развития ССЗ; встречались у 15 (20%) больных из группы высокого риска и у 26 (46%) больных из группы очень высокого риска развития ССЗ.

В группе высокого риска развития ССЗ размеры sQRS–T >90° в 11 (15%) случаях имелись у больных без вольтажных критериев ГЛЖ, в 4 (5%) случаях – в сочетании с вольтажными критериями ГЛЖ, и были связаны с более высокими САД (140 [139; 150] мм рт. ст. при sQRS–T >90°; 134 [126; 142] мм рт. ст. при sQRS–T ≤90°; p=0,01); КДР ЛЖ (5,30 [4,83; 5,50] см при sQRS–T >90°; 4,90 [4,80; 5,20] см при sQRS–T < 90°; p=0,04) и ММЛЖ (213 [169; 220] г при sQRS–T >90°; 170 [153; 188] г при sQRS–T ≤90°; p=0,04). Имелась тенденция к более частому наличию sQRS–T >90° у больных, не принимавших антигипертензивные препараты или находящихся на монотерапии, – 11 (26%) из 43 по сравнению с больными, принимавшими комбинированную терапию, – 4 (13%) случая из 30 (p=0,33).

В группе очень высокого риска развития ССЗ размеры sQRS–T >90° в 7 (13%) случаях имелись у больных без вольтажных критериев ГЛЖ, в 18 (33%) случаях – в сочетании с вольтажными критериями ГЛЖ и были связа-

ны с более высокими значениями ТЗС ЛЖ (1,10 [1,00; 1,10] см при $sQRS-T > 90^\circ$; 1,00 [0,90; 1,10] см при $sQRS-T \leq 90^\circ$; $p=0,03$). $sQRS-T > 90^\circ$ достоверно чаще определялся у больных, не принимавших антигипертензивную терапию или находящихся на монотерапии, – у 11 (79%) из 14 по сравнению с больными, принимавшими комбинированную терапию, – 14 (35%) из 40 ($p=0,01$).

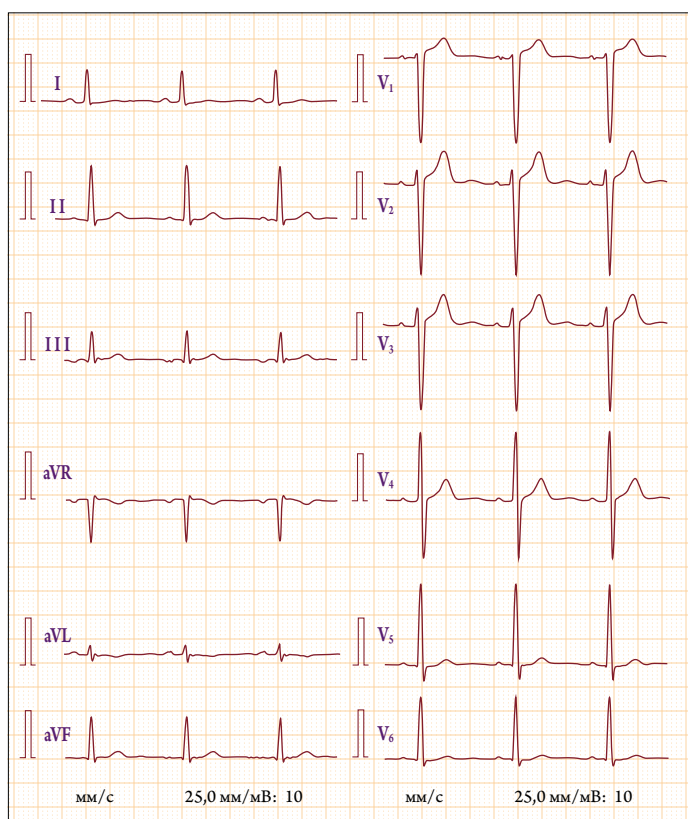
На рис. 2 представлена ЭКГ больного 32 лет с жалобами на эпизоды головной боли, одышки, сдавливания в грудной клетке. Анамнез гипертонической болезни в течение нескольких лет, постоянную антигипертензивную терапию не получал.

При поступлении в стационар состояние пациента средней тяжести; подкожный жировой слой развит умеренно; ИМТ 26 кг/м²; тоны сердца приглушены; ритм правильный; частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин; АД на правой руке 160/100 мм рт.ст., АД на левой руке 170/100 мм рт.ст.

На ЭКГ: ритм синусовый, регулярный, ЧСС 74 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Показатель Соколова–Лайона на верхней границе нормы (35 мм); корнельский показатель (20 мм) и корнельское произведение (1830 мм·мс) в пределах нормы; $sQRS-T$ значительно увеличен (120°).

По данным ЭхоКГ, камеры сердца не расширены, стенки не утолщены. КДР ЛЖ 5,5 см; ТМЖП 1,0 см;

Рисунок 2. ЭКГ больного 32 лет с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, степень артериальной гипертензии 2, риск 3 (высокий)

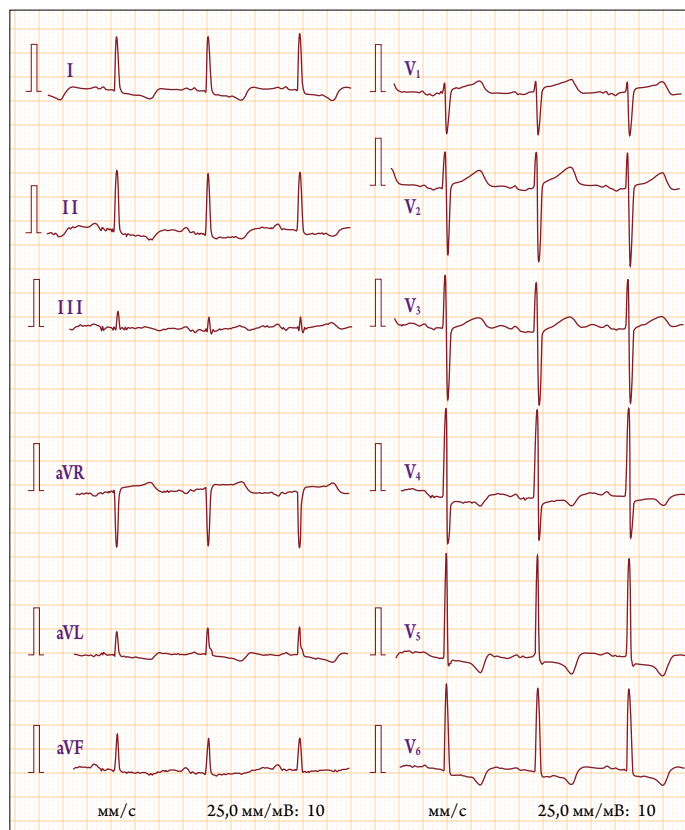


ТЗС ЛЖ 1,0 см; ММЛЖ 213 г (при норме до 224 г), ИММЛЖ/ППТ 106 г/м² (при норме до 115 г/м²), ИММЛЖ/рост^{2,7} 44 г/м^{2,7} (при норме до 50 г/м^{2,7}).

В ходе обследования данных в пользу вторичного генеза АГ не получено; выявлено повышение уровня общего холестерина до 5,13 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности до 3,28 ммоль/л; гипертоническая ангиопатия сетчатки; стеноз до 20% в бифуркации брахиоцефального ствола за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки. Заключительный диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, степень АГ 2. Риск 3 (высокий). Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Дислипидемия IIa типа. Гипертоническая ангиопатия сетчатки.

На рис. 3 представлена ЭКГ больной 71 года с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, боли сжимающего характера при физических нагрузках, отеки нижних конечностей, общую слабость. Длительный анамнез гипертонической болезни и СД 2-го типа (получает инсулин). По словам больной, находится на комбинированной антигипертензивной терапии (блокатор рецепторов ангиотензина II, блокатор кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, агонист имидазолиновых рецепторов, диуретик) в адекватных дозах.

Рисунок 3. ЭКГ больной 71 года с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, риск 4 (очень высокий); сахарный диабет 2-го типа; ожирение III степени; хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс по NYHA



При поступлении в стационар состояние пациенты средней тяжести; подкожный жировой слой развит чрезмерно; ИМТ 40 кг/м²; тоны сердца ясные, акцент II тона над аортой; ритм правильный; ЧСС 75 уд/мин; АД на правой руке 180/90 мм рт. ст., АД на левой руке 170/90 мм рт. ст.

В биохимическом анализе крови при поступлении гипергликемия (глюкоза плазмы натощак 8,6 ммоль/л).

На ЭКГ: ритм синусовый, 78 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Имеется вольтажный критерий ГЛЖ (корнельский показатель 21 мм); показатель Соколова–Лайона (30 мм) и корнельское произведение (2210 мм·мс) в пределах нормы; регистрируются снижение сегмента ST и отрицательные зубцы T в отведениях I, II, aVL, V₄–V₆; sQRS–T значительно увеличен (156°).

По данным ЭхоКГ, дилатация полости левого предсердия, концентрическая ГЛЖ. Индекс объема левого предсердия 51 мл/м² (при норме до 34 мл/м²); КДР ЛЖ 4,8 см; ТМЖП 1,3 см; ТЗС ЛЖ 1,15 см; ММЛЖ 226 г (при норме до 162 г), ИММЛЖ/ППТ 112 г/м² (при норме до 95 г/м²), ИММЛЖ/рост^{2,7} 70 г/м^{2,7} (при норме до 47 г/м^{2,7}). Сократимость ЛЖ удовлетворительная, фракция выброса ЛЖ 60%. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по данным тканевой доплерографии. Признаков легочной гипертензии нет.

С целью исключения скрытой коронарной недостаточности проведена стресс-ЭхоКГ; проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная.

Клинический диагноз: гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Атеросклероз аорты, экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Концентрическая ГЛЖ. СД 2-го типа. Ожирение III степени. ХБП II стадии. ХСН, II функциональный класс по классификации NYHA. Хроническая ишемия головного мозга. Диабетическая полинейропатия. Диабетическая микроангиопатия, диабетическая макроангиопатия.

Во время пребывания в стационаре после коррекции терапии (замена двух препаратов в рамках тех же классов, добавление спиронолактона) АД стабилизировалось на уровне 135–139/80 мм рт. ст.

Обсуждение

Известно, что увеличение sQRS–T связано с повышением риска смерти от всех причин и от ССЗ в общей популяции, а в еще большей степени – у больных с подозрением на ИБС и пациентов с ХСН [12]. Об изменении этого показателя у больных АГ пока известно относительно немного.

В настоящей работе продемонстрировано, что размеры sQRS–T растут по мере увеличения степени АГ, стадии АГ и особенно отчетливо – по мере увеличения сте-

пени общего риска развития ССЗ. По данным ROC-анализа, пороговое значение sQRS–T >79° позволяет предполагать у больного АГ наличие высокого, а sQRS–T >94° – очень высокого риска развития ССЗ.

При корреляционном анализе нами выявлены высокодостоверные, но слабые корреляции sQRS–T как с САД и ДАД, так и с показателями ЭхоКГ, характеризующими ГЛЖ. При ROC-анализе продемонстрировано, что sQRS–T позволяет выявлять в общей группе больных АГ пациентов как с эхокардиографическими признаками ГЛЖ, так и больных, не достигших целевого уровня АД. Однако при высоких уровнях специфичности его чувствительность остается достаточно низкой, хотя и сопоставимой с чувствительностью корнельского произведения и превосходящей в несколько раз чувствительность корнельского показателя и показателя Соколова–Лайона. Более низкие пороговые значения sQRS–T приводят к появлению большого числа ложноположительных результатов. Очевидно, на увеличение sQRS–T как проявление электрического ремоделирования сердца у больных АГ влияют не только уровень АД и величина ММЛЖ, но и какие-то иные факторы. Необходимо отметить, что корреляция sQRS–T с корнельским показателем и корнельским произведением была хотя и достоверной, но невысокой, а с показателем Соколова–Лайона и вовсе отсутствовала. Это еще раз подтверждает, что sQRS–T и вольтажные электрокардиографические критерии ГЛЖ не дублируют друг друга, а имеют взаимодополняющее значение.

Заслуживает внимания выявленная нами у больных АГ связь увеличения sQRS–T с наличием СД 2-го типа и с уровнем глюкозы в крови. СД, как и АГ, существенно увеличивает риск развития ССО, и как следствие, смертности от ССЗ. Механизмы увеличения sQRS–T при СД неясны, имеются данные о его связи с уровнем гликозилированного гемоглобина, а также с наличием и тяжестью автономной нейропатии [13].

В нашем исследовании не выявлено связи sQRS–T с уровнем креатинина в крови и СКФ, хотя в нашей предыдущей работе у больных инфарктом миокарда нижней локализации имелась связь увеличения sQRS–T с наличием ХБП [14]. В настоящем исследовании легкое снижение СКФ (от 89 до 60 мл/мин/1,73 м²) имелось у 65 (40%) больных, умеренное снижение СКФ (от 59 до 40 мл/мин/1,73 м²) – у 13 (8%), у остальных больных СКФ оставалась в пределах нормы. Возможно, у больных АГ увеличение sQRS–T может проявляться при более тяжелом поражении почек. Для решения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

В данное исследование преднамеренно не включались больные ИБС, поскольку это заболевание может независимо от АГ влиять на сегмент ST, зубец T, и, соответствен-

но, на sQRS–T. Изучению sQRS–T у больных с сочетанием ИБС и АГ мы планируем посвятить следующие работы.

В данном исследовании анализировались связи sQRS–T лишь с несколькими простыми, доступными в широкой клинической практике показателями. В литературе имеются данные о связи увеличения угла QRS–T во фронтальной плоскости со статусом нон-диппера [15], а также о связи изменений сегмента ST и зубца T у больных АГ с показателями деформации миокарда [16, 17]. Эти вопросы также могут быть предметом дальнейших исследований.

Заключение

Изменения sQRS–T у больных артериальной гипертензией изучены пока недостаточно. В настоящей работе показано, что у больных артериальной гипертензией размеры пространственного угла QRS–T растут по мере увеличения степени и стадии артериальной гипер-

тензии и особенно по мере увеличения степени общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявлены корреляции размеров sQRS–T как с систолическим и диастолическим артериальным давлением, так и с показателями эхокардиографии, характеризующими гипертрофию левого желудочка, а также показана связь увеличения sQRS–T с наличием сахарного диабета 2-го типа и с уровнем глюкозы в крови. Особенно часто (в 79% случаев) размеры sQRS–T больше 90° встречались у больных артериальной гипертензией очень высокого риска, не получавших адекватную антигипертензивную терапию. Механизмы увеличения sQRS–T у больных артериальной гипертензией требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). Systemic Hypertension. 2017;14(2):29–34. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). Системные гипертензии. 2017;14(2):29–34]. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.29-34
- You Z, He T, Ding Y, Yang L, Jiang X, Huang L. Predictive value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the general population: A meta-analysis. Journal of Electrocardiology. 2020;62:14–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.07.001
- Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. The Journal of Clinical Hypertension. 2020;22(2):254–60. DOI: 10.1111/jch.13795
- Yi S, Wang F, Wan M, Yi X, Zhang Y, Sun S. Prediction of stroke with electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis. Journal of Electrocardiology. 2020;61:27–31. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.04.018
- Estes EH, Zhang Z-M, Li Y, Tereshchenko LG, Soliman EZ. The Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score and its components predict all-cause mortality in the general population. American Heart Journal. 2015;170(1):104–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.04.004
- Estes EH, Zhang Z-M, Li Y, Tereshchenko LG, Soliman EZ. Individual components of the Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score differ in their prediction of cardiovascular events: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. American Heart Journal. 2015;170(6):1220–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.016
- Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. Journal of Hypertension. 2016;34(5):959–66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000882
- Vinyoles E, Soldevila N, Torras J, Olona N, de la Figuera M. Prognostic value of non-specific ST-T changes and left ventricular hypertrophy electrocardiographic criteria in hypertensive patients: 16-year follow-up results from the MINACOR cohort. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15(1):24. DOI: 10.1186/s12872-015-0012-6
- Blinova E.V., Sakhnova T.A., Yurasova E.S. Diagnostic and prognostic significance of QRS-T angle. Therapeutic Archive. 2020;92(9):85–93. [Russian: Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Юрасова Е.С. Диагностическое и прогностическое значение угла QRS-T. Терапевтический архив. 2020;92(9):85–93]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000752
- 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.jecho.2014.10.003
- Zhang X, Zhu Q, Zhu L, Jiang H, Xie J, Huang W et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015;10(8):e0136174. DOI: 10.1371/journal.pone.0136174
- Voulgari C, Moysakis I, Perrea D, Kyriaki D, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2010;27(12):1420–9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03120.x
- Sakhnova T.A., Blinova E.V., Merkulova I.N., Shakhnovich R.M., Zhukova N.S., Sukhinina T.S. et al. Factors Associated with the Increase in Spatial and Frontal QRS-T Angles in Patients with Inferior Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2020;60(11):76–83. [Russian: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Меркулова И.Н., Шахнович Р.М., Жукова Н.С., Сухинина Т.С. и др. Факторы, связанные с увеличением пространственного и фронтального углов QRS-T у больных инфарктом миокарда нижней локализации. Кардиология. 2020;60(11):76–83]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1295
- Tanriverdi Z, Unal B, Eyuboglu M, Bingol Tanriverdi T, Nurdag A, Demirbag R. The importance of frontal QRS-T angle for predicting non-dipper status in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. Clinical and Experimental Hypertension. 2018;40(4):318–23. DOI: 10.1080/10641963.2017.1377214
- Nakamura N, Hirata K, Imanishi T, Kuroi A, Arita Y, Ikejima H et al. Electrocardiographic strain and endomyocardial radial strain in hypertensive patients. International Journal of Cardiology. 2011;150(3):319–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.049
- Nishikage T, Takeuchi M, Nakai H, Otsuji Y, Lang RM. Possible link between strain ST-T change on the electrocardiogram and subendocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2010;11(5):451–9. DOI: 10.1093/ejechoard/jeq001

Тарловская Е. И., Омарова Ю. В.

ФГБУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

АНАЛИЗ СООТВЕТСТВИЯ НАЗНАЧЕННОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМЕ EURO FORTA У ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Изучить соответствие назначенной терапии системе EURO FORTA (2018 г.) у полиморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по данным локального регистра.
Материал и методы	В исследование включены 313 пациентов с ХСН в возрасте $75 \pm 8,2$ года. У всех пациентов рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Index), число заболеваний (1–2, 3–5, >5). Амбулаторное и стационарное лечение оценивали по системе EURO FORTA (2018) в зависимости от уровня полиморбидности, возраста, пола, варианта ХСН и ее тяжести.
Результаты	При ретроспективном анализе терапии на амбулаторном этапе в зависимости от класса препаратов по системе EURO FORTA были выделены 5 групп пациентов: 1-я – пациенты, получавшие только препараты класса А (3,51%); 2-я – препараты классов А и В (22,36%); 3-я – препараты классов А, В и С (17,25%); 4-я – препараты классов А, В, С и D – 10,86% (А, В, С, D) и 16,31% (А, В, D); 5-я – пациенты, не принимающие лекарства амбулаторно (29,71%). При анализе терапии на стационарном этапе в зависимости от класса препаратов по системе EURO FORTA были выделены 4 группы пациентов: 1-я – пациенты, получавшие только препараты класса А (0,32%); 2-я – препараты классов А и В (15,97%); 3-я – препараты классов А, В и С (57,19%); 4-я – препараты классов раздельно показали % больных, принимающих препараты классов С и D, только D – совместно с А и В. Таким образом, препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности (класс С) получали 28,11% пациентов на амбулаторном и 82,75% на стационарном этапах, потенциально неподходящие лекарства (класс D) получали 27,17% пациентов на амбулаторном и 26,52% – на стационарном этапах. На амбулаторном этапе во 2–4-й группах преобладали пациенты (51,43–70,59%), имеющие >5 заболеваний ($p_{\text{mg}}=0,020$). На стационарном этапе статистически значимых различий между группами в зависимости от числа заболеваний не выявлено ($p_{\text{mg}}=0,349$). Группы в зависимости от варианта ХСН по фракции выброса левого желудочка были сопоставимы ($p_{\text{mg}}=0,027$ и $p_{\text{mg}}=0,778$) на обоих этапах лечения. Один и тот же больной, например с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, при анализе терапии на амбулаторном этапе мог быть во 2-й группе по системе EURO FORTA, а при назначении терапии в стационаре – в 3-й; p_{mg} (межгрупповая – выявление различий при сравнении 3 групп) была более 0,017, значит, группы по количеству больных с сердечной недостаточностью с низкой, промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка были сопоставимы.
Заключение	Каждый второй пациент в исследовании имел более 5 заболеваний. Каждый третий на амбулаторном этапе не принимал лекарственные препараты. Препараты класса С по системе EURO FORTA на амбулаторном этапе получали 28,11% пациентов, класса D – 27,17%. Среди препаратов, назначения которых следует избегать при ХСН, преобладали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антиаритмические препараты I и III классов (кроме амиодарона). На стационарном этапе препараты класса С по системе EURO FORTA получали 82,75% пациентов, класса D – 26,52%. Среди препаратов, назначения которых следует избегать при ХСН, преобладали НПВС и ципрофлоксацин.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; система EURO FORTA (2018 г.); полиморбидность
Для цитирования	Tarlovskaya E.I., Omarova Yu.V. Analysis of the compliance of the prescribed therapy with the EURO FORTA system in polymorbidic patients of elderly and old age with CHF. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):57–64. [Russian: Тарловская Е.И., Омарова Ю.В. Анализ соответствия назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):57–64]
Автор для переписки	Омарова Юлия Васильевна. E-mail: sailor94mihailova@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – основная причина госпитализации лиц старше 65 лет, представляющая собой значительное клиническое и экономическое бремя [1]. Проблема необходимости назначения одновременно большого количества лекарственных средств у больных с ХСН актуальна, так

как они имеют одновременно несколько хронических заболеваний.

Следует учитывать, что каждая из имеющихся у пациента патологий обуславливает необходимость назначения медикаментозной терапии, и это ведет к полипрагмазии. Полипрагмазия у пациентов с ХСН в условиях полиморбидности носит вынужденный характер, но при этом остается фактором, снижающим приверженность к лечению [2]. В настоящее время для борьбы с полипрагмазией используют различные аналитические алгоритмы: критерии Бирса, предложенные Американской геронтологической ассоциацией; критерии STOPP/START; критерии МакЛеода [3, 4].

Система EURO FORTA (Fit for The Aged) позволяет оценить лекарственную терапию с учетом возраста и сопутствующей патологии. В основе системы EURO FORTA лежат принципы доказательной медицины и анализ данных из врачебной практики. Система призвана помочь повысить эффективность лечения пожилого пациента с учетом его клинической характеристики и обезопасить его от последствий ошибок при использовании, нерегулярном приеме и неверных подборках сочетаний наиболее часто назначаемых лекарств. Все лекарственные препараты (ЛП) разделены на несколько классов (класс EURO FORTA) в зависимости от того, насколько они подходят пожилым пациентам [5, 6].

Класс А (A-absolutely) – рекомендуемый препарат с доказанным явным преимуществом при определении соотношения эффективность/безопасность у пожилых пациентов при данном заболевании.

Класс В (B-beneficial) – препараты с доказанной эффективностью у пожилых пациентов, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности.

Класс С (C-areful) – препараты с неоднозначным профилем эффективности/безопасности. При наличии большого числа предписанных пациенту лекарств их следует назначать с осторожностью из-за возможных побочных эффектов либо искать альтернативу.

Класс D (D-on't) – препараты, которые следует исключать из листа назначений пожилым людям в первую очередь; рекомендуется искать альтернативу.

Цель

Изучить соответствие назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов с ХСН по данным локального регистра.

Материал и методы

В исследование включены 313 больных, госпитализированных в городской центр лечения ХСН с 1 февраля 2019 г. до 1 октября 2020 г.

Критерии включения в исследование: пациенты с ХСН, госпитализированные в городской центр лечения ХСН Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38».

Критерии исключения: возраст до 18 лет; беременность и лактация; коматозные состояния, делириозные состояния, хроническая алкогольная интоксикация и/или наркотическая зависимость; тяжелые когнитивные нарушения; психические расстройства; отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании.

Средний возраст пациентов составлял $75 \pm 8,216$ года, средний возраст мужчин ($n=142, 45,37\%$) – $73,79 \pm 7,968$ года, женщин ($n=171, 54,63\%$) – $76,01 \pm 8,306$ года; женщины были старше мужчин ($p=0,022$).

Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [7]. С помощью эхокардиографии у пациентов определяли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ определяли при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, с промежуточной – при ФВ ЛЖ $40-49\%$, сниженной – при ФВ ЛЖ $<40\%$. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ констатировали при повышении уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и/или наличии диастолической дисфункции и/или наличии структурных изменений сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ или увеличение левого предсердия).

У 66,77% пациентов установлена ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), у 19,81% – с промежуточной (СНпФВ), у 13,42% – со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ).

Все больные с ХСН получали терапию, соответствующую клиническим рекомендациям с учетом сопутствующей патологии.

Анализировали индекс коморбидности Чарлсона и количество заболеваний: 1–2 болезни, 3–5 болезней и более 5.

Лечение на амбулаторном и стационарном этапах оценивали по системе EURO FORTA (2018) у 313 пациентов (274 были старше 65 лет, 39 – старше 60 лет и принимали ≥ 6 препаратов) с ХСН в зависимости от уровня полиморбидности, возраста, пола, варианта ХСН и ее тяжести (стадии ХСН от I до III).

Учитывали причины госпитализации, частоту развития и тяжесть острого повреждения почек (ОПП) и анемии, а также частоту летального исхода в стационаре (в стационаре умерли 9 (2,87%) пациентов).

Диагноз ОПП устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [8]. Поскольку у большинства больных с подозрением на ОПП отсутствовала информация об исходном состоянии функции почек

Таблица 1. Исходные (базальные) уровни креатинина в сыворотке крови для лиц европеоидной расы, соответствующие СКФ 75 мл/мин/м²

Возраст, годы	Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	
	мужчины	женщины
20–24	115	88
25–29	106	88
30–39	106	80
40–54	97	80
55–65	97	71
Старше 65	88	71

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

(уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации – СКФ), в этой связи использовалась табл. 1 (адаптировано по [9]), которая позволяет быстро сориентироваться в должных исходных (базальных) уровнях креатинина в сыворотке крови в зависимости от расы, пола и возраста при заданном уровне СКФ (75 мл/мин/м²) [8, 9].

Анемию диагностировали при уровне гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. Анемию легкой степени тяжести констатировали при уровне гемоглобина <129/119–90 г/л; средней степени – 89–70 г/л; тяжелой степени – <70 г/л.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями 2000 г. Все пациенты, включенные в исследование (локальный регистр), подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

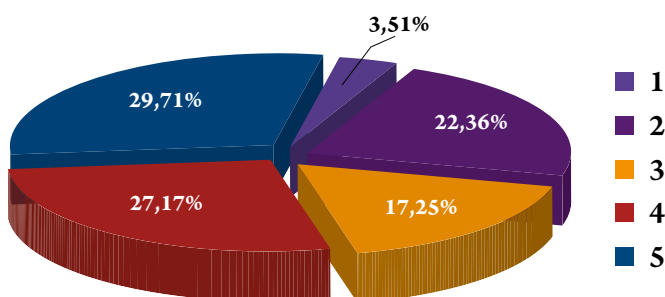
Электронная база данных исследования была создана с помощью Microsoft Office Excel 2019 с уче-

том требований, предъявляемых к современным реляционным базам данных. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова–Смирнова и тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные в случае несоответствия распределения величины нормальному описывали медианой (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль], в случае нормального распределения величины – средним (M) и стандартным отклонением (SD). При сравнении количественных показателей в трех группах и распределении, отличном от нормального, использовали критерий Крускала–Уоллиса. Сравнение качественных показателей проводили с использованием критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, использовали двусторонний критерий Фишера. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %). В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении независимых групп была принята мультигрупповая величина $p_{mg} < 0,017$. Для выявления факторов, связанных с развитием неблагоприятных событий (установления вероятности наступления события (исхода) в зависимости от значений независимых переменных), выполнен логистический регрессионный анализ.

Результаты

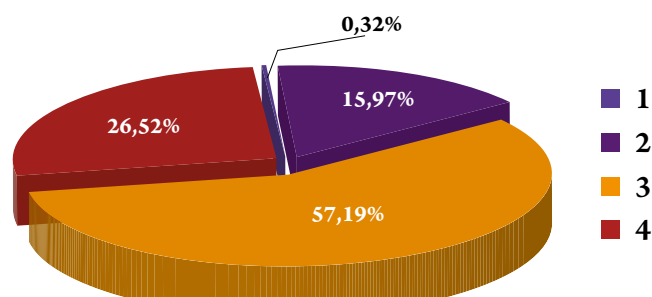
Артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 99,04 и 67,09% пациентов соответственно. У 65,49% пациентов имелись нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий. У 20,45% па-

Рисунок 1. Распределение пациентов по группам с учетом препаратов, принимаемых на амбулаторном этапе, по системе EURO FORTA



Группы: 1-я (получали только препараты группы А); 2-я (получали препараты групп А и В); 3-я (получали препараты групп А, В и С); 4-я (получали препараты групп А, В, С и D); 5-я – не принимали лекарства на амбулаторном этапе.

Рисунок 2. Распределение пациентов по группам с учетом препаратов, принимаемых на стационарном этапе, по системе EURO FORT



Группы: 1-я (получали только препараты группы А); 2-я (получали препараты групп А и В); 3-я (получали препараты групп А, В и С); 4-я (получали препараты групп А, В, С и D).

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, в зависимости от принимаемых классов препаратов по системе EURO FORTA, на амбулаторном и стационарном этапах с учетом количества болезней у пациентов с ХСН

Этапы	Количество заболеваний	0 (n=93)	A (n=11)	B (n=70)	C (n=54)	D (n=85)	P _{mg}
На амбулаторном этапе, n/%	1–2	16/17,20	–	8/11,43	5/9,26	4/4,71	0,020
	3–5	30/32,26	6/54,54	26/37,14	12/22,22	21/24,71	
	> 5	47/50,54	5/45,46	36/51,43	37/68,52	60/70,59	
	Количество заболеваний	0 (n=0)	A (n=1)	B (n=50)	C (n=179)	D (n=83)	P _{mg}
На стационарном этапе, n/%	1–2	–	–	6/12	23/12,85	4/4,82	0,349
	3–5	–	1/100	14/28	55/30,73	25/30,12	
	> 5	–	–	30/60	101/56,42	54/65,06	

циентов имелись хронические заболевания легких, у 21,72% – злокачественные заболевания, у 38,98% – сахарный диабет, различные заболевания суставов – у 14,69% пациентов. Практически у всех (99,04%) больных с ХСН была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП), 45,05% имели анемию различной степени тяжести.

В зависимости от класса препаратов по системе EURO FORTA были выделены 5 групп пациентов (рис. 1): 1-я (получали только препараты группы А) – 3,51% пациентов; 2-я (получали препараты групп А и В) – 22,36%; 3-я (получали препараты групп А, В и С) – 17,25%; 4-я (получали препараты групп А, В, С и D) – 10,86% (А, В, С, D) и 16,31% (А, В, D); 5-я – не принимали ЛП на амбулаторном этапе (29,71%).

На стационарном этапе: 1-я (получали препараты группы А) – 0,32% пациентов; 2-я (препараты групп А, В) – 15,97%; 3-я (препараты групп А, В и С) – 57,19%; 4-я (А, В, С и D) – 25,56% (А, В, С, D) и 0,96% (А, В, D) (рис. 2).

На амбулаторном и стационарном этапах пациенты в группах были сопоставимы по возрасту ($p_{mg}=0,994$ и $p_{mg}=0,893$ соответственно) и индексу коморбидности Чарлсона ($p_{mg}=0,425$ и $p_{mg}=0,335$). Коморбидность линейно увеличивалась с возрастом: выявлена прямая корреляция возраста и индекса Чарлсона ($r=0,360$; $p<0,0001$). У 59,11% пациентов с ХСН

имелось более 5 заболеваний, 1–2 болезни диагностировали у 33 (10,54%) пациентов, 3–5 болезней – у 95 (30,35%).

На амбулаторном этапе во 2–4-й группах преобладали пациенты (51,43–70,59%), имеющие >5 заболеваний ($p_{mg}=0,020$) (табл. 2).

При анализе групп пациентов в зависимости от ХСН по ФВ ЛЖ (СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ) с учетом принимаемых классов препаратов по системе EURO FORTA (О, А, В, С, D) на амбулаторном ($p_{mg}=0,027$) и стационарном ($p_{mg}=0,778$) этапах, различия между группами не выявлены (т.к. $p_{mg}>0,017$). На амбулаторном этапе в группах 1, 3 и 4 преобладали пациенты с ПБ стадией ХСН (63,64, 51,86 и 47,06% соответственно; $p_{mg}=0,041$), а в группах 2 и 5 – пациенты с ПА стадией (58,57 и 48,39% соответственно). На стационарном этапе пациенты в группах в зависимости от стадии ХСН не различались ($p_{mg}=0,096$; табл. 3).

Причинами госпитализации служили острая декомпенсация ХСН – 63,26%, нарушения ритма сердца (ФП – 17,57%), гипертонический криз, сопровождающийся гипертонической энцефалопатией, острой левожелудочковой недостаточностью, острым коронарным синдромом, ОПП – 7,98%, пневмония – 1,59%, нестабильная стенокардия – 7,67% и другие (ОПП, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II степени) – 1,93%; $p_{mg}=0,829$.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов, в зависимости от принимаемых классов препаратов по системе EURO FORTA, на амбулаторном и стационарном этапах с учетом стадий ХСН

Параметр	Стадия ХСН	0 (n=93)	A (n=11)	B (n=70)	C (n=54)	D (n=85)	P _{mg}
На амбулаторном этапе, n/%	I	13/13,98	–	5/7,14	3/5,55	13/15,29	0,041
	IIA	45/48,39	4/36,36	41/58,57	20/37,04	31/36,47	
	IIIB	33/35,48	7/63,64	24/34,29	28/51,86	40/47,06	
	III	2/2,15	–	–	3/5,55	1/1,18	
Параметр	Стадия ХСН	0 (n=0)	A (n=1)	B (n=50)	C (n=179)	D (n=83)	P _{mg}
На стационарном этапе, n/%	I	–	–	7/14	16/8,93	11/13,25	0,096
	IIA	–	1/100	31/62	74/41,34	35/42,17	
	IIIB	–	–	11/22	84/46,93	37/44,58	
	III	–	–	1/2	5/2,8	–	

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

При анализе частоты назначения ЛП, относящихся к различным классам по системе EURO FORTA, установлено, что препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности (класс С) на амбулаторном этапе получали 28,11% пациентов, потенциально не подходящие ЛП (класс D) получали 27,17% пациентов. На стационарном этапе препараты класса С по системе EURO FORTA получали 82,75% пациентов, класса D – 26,52%.

Среди препаратов класса С на амбулаторном этапе назначались сердечные гликозиды (4 пациента с ФП), амиодарон (3 пациента с ФП), моксонидин (1 пациент с АГ), бета-адреноблокаторы через 3 года после ИМ (n=2), спиронолактон (n=23). Одновременно 2 препарата из данного класса принимали 4 пациента, а также 2 препарата из классов С и D – 20 пациентов.

Прием спиронолактона амбулаторно был сопряжен с большим риском развития ОПП (отношение шансов – ОШ 2,683; 95% доверительный интервал – ДИ 1,261–5,706; p=0,01), в том числе при оценке по исходному (базальному) уровню креатинина (ОШ 2,814; 95% ДИ 1,322–5,989; p=0,007), ОПП на фоне ХБП (ОШ 2,168; 95% ДИ 1,027–4,575; p=0,042), а также ФП (ОШ 2,992; 95% ДИ 1,115–8,031; p=0,03).

На стационарном этапе среди препаратов класса С назначались сердечные гликозиды (47 пациентов с ФП), амиодарон (40 пациентов с ФП), моксонидин (21 пациент с АГ), спиронолактон (n=214), левофлоксацин (9 пациентов с пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ). Одновременно 2 препарата из данного класса принимали 48 (29,09%) пациентов, 3 препарата – 3 (1,81%), а также 2 препарата из класса С и D – 64 (77,1%) пациента.

Среди препаратов класса D на амбулаторном этапе встречались нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – (n=68), ацетилсалициловая кислота (2 пациента с ФП), антиаритмические препараты I и III классов, кроме амиодарона (8 пациентов), глибенкламид (1 пациент), антагонисты кальция (АК) недигидропиридиновые (2 пациента с АГ), АК дигидропиридиновые (1 пациент с ИБС через 3 года после ИМ).

Прием НПВС амбулаторно был сопряжен с большим риском развития ОПП при оценке по исходного (базального) уровня креатинина (ОШ 1,806; 95% ДИ 1,049–3,112; p=0,033), а также анемии (ОШ 1,784; 95% ДИ 1,040–3,062; p=0,036), в том числе анемии тяжелой степени тяжести (ОШ 3,734; 95% ДИ 1,049–13,296; p=0,042).

На стационарном этапе класс D: НПВС (n=47), антиаритмические препараты I и III классов, кроме амиодарона (6 пациентов), глибенкламид (2 пациента), ципрофлоксацин (15 пациентов по поводу инфекции

Тригрим

торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность¹



Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²



Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

Тригрим- препарат выбора диуретической терапии у пациентов с ХСН среди петлевых диуретиков*

Реклама

1 - Cosin J, Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507-13.

2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No/ 11, 2004;2028-35/

*Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ, Медицинское обозрение 2017; 11.771-775

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495)-95-03

акрихин
Люди заботятся о Людях

мочевых путей, пневмонии, ХОБЛ). Одновременно 2 препарата из этого класса принимали 12 (12,12%) пациентов.

Прием НПВС в стационаре был сопряжен с большим риском развития анемии тяжелой степени тяжести (ОШ 6,769; 95% ДИ 1,874–24,453; $p=0,004$).

Обсуждение

Не принимали лекарственную терапию на амбулаторном этапе 30,03% пациентов с ХСН. Эти данные подтверждают результаты исследования О.А. Штегмана и соавт. [10], в котором с использованием опросника Мориски–Грина установлено, что через год 51,3% амбулаторных больных ХСН являются некомплаентными.

По нашим данным, препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности (класс С) на амбулаторном этапе получали 28,11%, потенциально не подходящие лекарства (класс D) получали 27,17% больных. На стационарном этапе препараты класса С по системе EURO FORTA получали 82,75% пациентов, класса D – 26,52%.

Сходные данные получены в бразильском исследовании, которое включало 418 пациентов. Частота назначения потенциально не подходящих ЛП составила 44,1 случая (95% ДИ 35,2–54,7) на 1000 человек в год. Наиболее часто применяемыми препаратами были нифедипин, глибенкламид и диклофенак натрия. Факторами риска назначения потенциально не подходящих ЛП были полипрагмазия (относительный риск – ОР 3,00; 95% ДИ 1,31–6,88) и сахарный диабет (ОР 1,57; 95% ДИ 1,03–2,39) [11]. Распространенность полипрагмазии и неправильного назначения лекарств является реальной проблемой для пациентов старше 65 лет не только с ХСН. Так, по данным J. Terol-Fernández и соавт. [12], 35,5% всех пациентов старше 65 лет с различными заболеваниями получали несоответствующие ЛП согласно критериям системы STOPP. Согласно данным PRISCUS, в Германии показатель выписки «неподходящих» лекарств у пожилых людей относительно стабилен – около 23%. Пациенты, принимающие «неподходящие» лекарства, имеют более высокий риск развития побочных эффектов и госпитализации [13]. По данным исследования STARTREC, 58% пациентов в возрасте 70 лет и старше получают по крайней мере один потенциально не соответствующий препарат в соответствии с критериями STOPP/START. Наиболее часто встречается неадекватное назначение бензодиазепинов, НПВС и ингибиторов протонной помпы [14].

В целом распространенность несоответствующего назначения ЛП колеблется от 20 до 79% в зависимости от изучаемой популяции или страны, но практически

во всех исследованиях несоответствующее назначение ЛП связано с резким увеличением числа побочных эффектов, госпитализаций и смертей [15].

По данным нашего регистра, на амбулаторном этапе среди препаратов, которых следует избегать у пожилых пациентов согласно системе EURO FORTA (класс D), были назначены НПВС (80%), антиаритмические препараты I и III классов, кроме амиодарона (9,41%); на стационарном этапе: НПВС (56,63%) и ципрофлоксацин (18,07%). По нашим данным, пациенты принимали НПВС для купирования преимущественно артралгий (остеоартрит – 78,26%, подагра – 19,56%, анкилозирующий спондилит – 2,18%). В другом исследовании среди пожилых пациентов, принимающих НПВС, установлено, что наиболее распространенными причинами их назначения были артрит (5,35%), боль в спине (4,95%), боль в коленных суставах (3%) и боль в ногах (2,3%). Наиболее часто назначаемыми НПВС были диклофенак (36,5%), индометацин (22,5%) и ибупрофен (22,5%) [16].

В работе О. Vardeny и соавт. [17] риск развития гиперкалиемии и почечной недостаточности был выше у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ и первоначальной дисфункцией почек и в группе, где СКФ снижалась в течение года, особенно при терапии спиронолактоном. Авторы сделали выводы, что положительное воздействие спиронолактона отмечалось в первую очередь у больных со сниженной СКФ. Ухудшение функции почек ассоциировалось с плохим прогнозом, однако назначение спиронолактона снижало риск смерти.

Есть данные, свидетельствующие, что использование НПВС может вызвать ОПП за счет ингибирования синтеза простагландинов и, следовательно, уменьшения притока крови к почкам и/или индуцирования интерстициального нефрита [18].

Преимущества системы EURO FORTA были неоднократно подтверждены в контролируемых клинических исследованиях [19, 20], которые продемонстрировали существенное улучшение качества лечения и снижение частоты побочных эффектов. Так, в исследовании С. Michalek и соавт. [21] было показано, что по сравнению со стандартным подходом к лечению назначение ЛП в соответствии с принципами системы EURO FORTA у 114 пожилых пациентов привело к снижению частоты неконтролируемых падений в стационаре на 84%.

В двухцентровое клиническое исследование М. Wehling и соавт. [19] были включены 409 пациентов гериатрических клиник (старше 65 лет, получающих ≥ 3 препаратов, и старше 60 лет, получающих ≥ 6 препаратов), у которых назначенное лечение оценивали также по системе EURO FORTA. После обу-

чения врачей перед выпиской пациентов из стационара увеличился процент назначений препаратов из класса А ($p < 0,0001$) и уменьшился процент назначения препаратов из класса D ($p < 0,0005$). Пересмотр фармакотерапии с учетом системы EURO FORTA позволил уменьшить частоту развития нежелательных лекарственных реакций, повысить качество жизни пациентов и улучшить функцию почек [19].

В настоящее время в доступной печати отсутствуют отечественные данные по частоте назначения потенциально не рекомендуемых препаратов пациентам с ХСН и частоте назначения потенциально опасных комбинаций лекарственных средств у пациентов кардиологического профиля.

Заключение

Каждый второй пациент с хронической сердечной недостаточностью, включенный в исследование, имел более 5 заболеваний. Каждый третий больной на амбулаторном этапе не принимал лекарственную терапию. Препараты класса С по системе EURO FORTA на амбулаторном этапе получали 28,11% пациентов, класса D – 27,17%. Среди препаратов, назначения которых

следует избегать при хронической сердечной недостаточности, преобладали нестероидные противовоспалительные средства (80%) и антиаритмические препараты I и III классов, кроме амиодарона (9,41%). Препараты класса С по системе EURO FORTA на стационарном этапе получали 82,75% пациентов, класса D – 26,52%. Среди препаратов, назначения которых следует избегать при хронической сердечной недостаточности, преобладали нестероидные противовоспалительные средства (56,63%) и ципрофлоксацин (18,07%).

Прием спиронолактона амбулаторно был сопряжен с большим риском развития острого повреждения почек и фибрилляции предсердий. Прием нестероидных противовоспалительных средств амбулаторно был сопряжен с большим риском развития острого повреждения почек при оценке по исходному (базальному) уровню креатинина и анемии. Прием нестероидных противовоспалительных средств в стационаре был сопряжен с большим риском развития анемии тяжелой степени тяжести.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2014;11(4):329–37. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.008
2. Sushinsky V.E., Pristrom M.S. Ways of improving adherence to treatment in patients with coronary heart disease. *Medical news*. 2016;5:77–80. [Russian: Сушинский В.Э., Пристром М.С. Пути повышения приверженности к лечению у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинские новости*. 2016;5:77-80]
3. Ministry of Health of Russian Federation. Pharmacotherapy in elderly and senile people. Methodical guidelines. Av. at: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf. 2018. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. 2018. Доступно на: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf]
4. Sychev D.A., Bordovsky S.P., Danilina K.S., Ilyina E.S. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;25(2):76–81. [Russian: Сычев Д.А., Боровский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально нерекommendованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOP/START критерии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):76-81]
5. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs & Aging*. 2018;35(1):61–71. DOI: 10.1007/s40266-017-0514-2
6. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Marcum ZA, Gokula M et al. The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(3):439.e9-439.e13. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.07.023
7. 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
8. Smirnov A.V., Rummyantsev A.Sh. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology*. 2020;24(1):67–95. [Russian: Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67-95]. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. PMID: 11904577
10. Shtegman O.A., Polikarpov L.S., Novikov O.M. Adherence to treatment in outpatients with chronic heart failure. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2013;28(2):78–82. [Russian: Штегман О.А., Поликарпов Л.С., Новиков О.М. Приверженность к лечению амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2013;28(2):78-82]
11. de Araújo NC, Silveira EA, Mota BG, Neves Mota JP, de Camargo Silva AEB, Alves Guimarães R et al. Potentially inappropriate medications for the elderly: Incidence and impact on mortality in a cohort ten-year follow-up. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0240104. DOI: 10.1371/journal.pone.0240104
12. Terol-Fernández J, Faus-Felipe V, Díez-Rodríguez M, del Río-Urendá S, Labajos-Manzanares MT, González-Correa JA. Prevalence of inappropriate prescription to polymedicated patients over 65 years old in a rural health area. *Revista de Calidad Asistencial*. 2016;31(2):84–98. DOI: 10.1016/j.cali.2015.08.006
13. Jäger C, Freund T, Steinhäuser J, Stock C, Krisam J, Kaufmann-Kolle P et al. Impact of a tailored program on the implementation of evidence-based recommendations for multimorbid patients with polypharmacy in primary care practices—results of a cluster-randomized controlled trial. *Implementation Science*. 2017;12(1):8. DOI: 10.1186/s13012-016-0535-y

14. Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E et al. Potentially inappropriate prescribing in older Spanish population according to STOPP/START criteria (STARTREC study). *Atención Primaria*. 2017;49(3):166–76. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.02.013
15. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(7):861–75. DOI: 10.1007/s00228-015-1860-9
16. Abdu N, Mosazghi A, Teweldemedhin S, Asfaha L, Tes-hale M, Kibreab M et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0238868. DOI: 10.1371/journal.pone.0238868
17. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(20):2082–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.048
18. Fairweather J, Jawad ASM. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): the urological perspective. *BJU International*. 2012;110(11):E437. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11679_4.x
19. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age and Ageing*. 2016;45(2):262–7. DOI: 10.1093/ageing/afv200
20. Pazan F, Burkhardt H, Frohnhofen H, Weiss C, Throm C, Kuhn-Thiel A et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(3):339–47. DOI: 10.1007/s00228-017-2383-3
21. Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Frohnhofen H. Effects of “Fit fOR The Aged” (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints – a pilot randomized controlled study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(10):1261–7. DOI: 10.1007/s00228-014-1731-9

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕТАЗИДИНА – СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Оценка эффективности триметазидина (ТМЗ) с модифицируемым высвобождением в составе стандартной терапии у больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в рамках подгруппового анализа исследования «ПЕРСПЕКТИВА».
Материал и методы	В анализ включены 806 пациентов: 1-я группа (n=691) – пациенты, получающие стандартную терапию и ТМЗ с модифицируемым высвобождением (группа «ТМЗ»), и 2-я группа (n=115) – пациенты, получающие стандартную терапию (контрольная группа). Общая продолжительность исследования 12 мес.
Результаты	В группе ТМЗ число приступов стенокардии за неделю уменьшалось на 41,9% ($p<0,0001$) через 2 мес и на 69,6% (от исходного, $p<0,0001$) через 12 мес, как и частота приема нитроглицерина – на 40,8% ($p<0,0001$) и 67,7% ($p<0,0001$) соответственно в отсутствие динамики этих показателей в контрольной группе. В группе ТМЗ при сравнении с контрольной группой выявлены укорочение интервала QT (на 7,9%; $p<0,05$), уменьшение конечного систолического размера левого желудочка (ЛЖ, на 13,4%; $p<0,01$), толщины межжелудочковой перегородки (на 9,5%; $p<0,01$) и задней стенки (12,2%; $p<0,01$) ЛЖ, а также увеличение фракции выброса (на 11,4%; $p<0,05$). После приема ТМЗ уменьшилось количество лейкоцитов (на 5,3%; $p<0,01$) в периферической крови и содержание высокочувствительного С-реактивного белка (на 30,7%; $p<0,01$) в сыворотке крови против их роста в контрольной группе (на 17,9%; $p<0,05$ и 17,8%; $p<0,05$ соответственно). Число госпитализированных больных по причине обострения ХСН или стенокардии за 12 мес составило в группе ТМЗ 8,6%, в контрольной группе – 15,7% ($p=0,001$).
Заключение	Включение ТМЗ с модифицируемым высвобождением в стандартную терапию у больных со стабильной стенокардией и ХСН уменьшает количество приступов стенокардии, улучшает структурно-функциональные параметры сердца, снижает активность факторов воспаления и улучшает течение болезни.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; стенокардия; хроническая сердечная недостаточность; триметазидин
Для цитирования	Bubnova M. G., Aronov D. M. Efficacy of trimetazidine – an inhibitor of free fatty acids oxidation in the treatment of patients with stable angina pectoris and heart failure. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(11):65–76. [Russian: Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Эффективность триметазидина – селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот в лечении больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):65–76]
Автор для переписки	Бубнова Марина Геннадьевна. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Заболееваемость сердечной недостаточностью (СН) составляет 2–3% и увеличивается с возрастом: до 3–4% у лиц 45 лет и старше и до 10% у лиц 70 лет и старше [1–3]. Одной из основных причин развития СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Важными патогенетическими факторами в развитии СН служат гипертрофия миокарда, некроз, апоптоз, аутофагия, фиброз с гемодинамическими, нейрогуморальными и воспалительными процессами в кардиомиоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, а также в интерстициальных клетках и матриксе [4, 5]. Такие от-

рицательные структурные сдвиги в сердце ведут не только к метаболической недостаточности миокарда, но и к системной дисрегуляции метаболизма [6]. Согласно сформированной на современном этапе концепции оптимизация субстратов метаболизма в кардиомиоцитах может улучшить функцию сердца и уменьшить прогрессирование СН [7].

В европейских и российских рекомендациях среди препаратов для включения в комплексную терапию больных с хронической СН (ХСН) и хроническим коронарным синдромом (ИБС) при сохранении приступов сте-

нокардии рекомендован триметазидин (ТМЗ) – селективный ингибитор бета-окисления жирных кислот (ЖК) [8–11]. Клинические исследования указывают, что ТМЗ уменьшает симптомы стенокардии и ХСН, улучшает качество жизни больных, особенно при многолетнем приеме [12, 13]. Результаты фундаментальных исследований демонстрируют защитное действие ТМЗ на сердце не только за счет модуляции метаболизма, но и вследствие снижения активности процессов апоптоза и аутофагии, подавления фиброза и асептического воспаления в миокарде [14, 15].

Цель

Оценить эффективность селективного ингибитора бета-окисления ЖК – ТМЗ с модифицируемым высвобождением в составе стандартной терапии у больных со стабильной стенокардией и ХСН в амбулаторно-поликлинических условиях первичного звена здравоохранения.

Материал и методы

В рамках ранее выполненного нами исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (Перспектива антиангинальной терапии в РосСии. Предуктал МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями) изучалась эффективность ингибитора бета-окисления ЖК – ТМЗ с модифицируемым высвобождением у больных со стабильной стенокардией [16]. Данное исследование было открытым многоцентровым, рандомизированным, контролируемым в параллельных группах с включением больных из 40 центров Российской Федерации. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, протокол его был одобрен локальным этическим комитетом.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 30 до 65 лет, страдающих ИБС, подтвержденной инфарктом миокарда в анамнезе, или данными коронарографии, или перенесенными операциями аортокоронарного шунтирования и/или чрескожного коронарного вмешательства, или положительными результатами нагрузочных тестов, типичными для ишемии миокарда; со стабильной стенокардией II–III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. При этом допускалось наличие у больных сопутствующих заболеваний и состояний: ХСН выше I ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association; NYHA), сахарного диабета 2-го типа в стадии субкомпенсации, хронической обструктивной болезни легких. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов со стенокардией IV ФК, перенесших в предшествующие 3 мес перед включением нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, операции на сердце и сосудах, транзиторную ишемическую атаку или инсульт; с ХСН IV ФК по NYHA; сахарный диабет 2-го типа тяжелого течения; стойким повышением уровня систолического артериального давления (САД) >180 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) >110 мм рт. ст., в том числе на фоне антигипертензивной терапии; повышенной чувствительностью к ТМЗ или принимавших его в течение последнего месяца до включения в исследование; а также женщин в период беременности или лактации.

В рамках исследования «ПЕРСПЕКТИВА» был выполнен дополнительный анализ по оценке клинической эффективности ТМЗ с модифицируемым высвобождением в группах больных стабильной стенокардией с сопутствующей ХСН. Из общей когорты больных в исследовании были выделены 2 группы:

- 1-я (основная) группа – 691 больной со стабильной стенокардией и ХСН, которые дополнительно к стандартной терапии получали ТМЗ с модифицируемым высвобождением (группа ТМЗ);
- 2-я (контрольная) группа – 115 больных со стабильной стенокардией и ХСН, находившиеся на стандартной терапии.

Во время исследования больным разрешался прием других антиишемических препаратов или иной сердечно-сосудистой терапии, кроме ТМЗ, а также терапии по поводу сопутствующей патологии.

План обследования пациента включал сбор анамнеза; измерение индекса массы тела (ИМТ), офисного артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС); снятие ЭКГ и проведение ЭхоКГ по стандартным методикам. Оценка структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) проводилась в В- и М-режимах с определением размера левого предсердия, конечного систолического размера (КСР) и конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле: $10,4 [(КДР + ТМЖП + ТЗС)^3 - КДР^3] - 13,6$ [17]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dubois.

Лабораторное исследование включало определение содержания в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и вычисление ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) по формуле Фридвальда; общий анализ крови; биохимический анализ крови с опреде-

лением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); концентрации глюкозы и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Эффективность и переносимость лечения оценивались врачом и пациентом по четырем градациям («отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «плохо»). Пациенты вели дневник самоконтроля приступов стенокардии и приема таблеток нитроглицерина (НТГ). В исследовании оценивали сердечно-сосудистые осложнения (ССО): смерть, нефатальный инфаркт миокарда и/или инсульт, потребность в реваскуляризации, госпитализации из-за обострения стенокардии или ХСН.

Больные обеих групп приходили на визит к врачу через 2, 6 и 12 мес. Общая продолжительность лечения и наблюдения составила 12 мес.

При статистической обработке полученных данных использовали пакет прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute. США). Результаты представляли в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (σ). Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квантилей и ранговых статистик и т. д.), так и известные критерии значимости (хи-квадрат, критерий t Стьюдента, критерий F Фишера). Различия при $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных со стабильной стенокардией и ХСН*

Показатель	Группа	
	ТМЗ (n=691)	контрольная (n=115)
Возраст, годы ($M \pm \sigma$)	56,9 $\pm$ 0,3	57,1 $\pm$ 0,5
Мужчины, n (%)	416 (60,2)	71 (61,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	567 (82,1)	97 (84,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	691 (100)	115 (100)
ХСН ФК класс по НУНА, n (%):		
• II	563 (81,5)	72 (83,5)
• III	128 (18,5)	19 (16,5)
Число приступов стенокардии в неделю ($M \pm \sigma$)	7,9 $\pm$ 0,3	7,2 $\pm$ 0,5
Число приемов НТГ в неделю ($M \pm \sigma$)	7,8 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,7
ИМТ, кг/м ² ($M \pm \sigma$)	29,1 $\pm$ 0,2	29,3 $\pm$ 0,4
САД, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	135,5 $\pm$ 0,6	138,3 $\pm$ 1,5
ДАД, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	87,9 $\pm$ 1,3	88,6 $\pm$ 0,8
ЧСС, уд./мин ($M \pm \sigma$)	73,5 $\pm$ 0,4	73,4 $\pm$ 0,9
ФВ ЛЖ, % ($M \pm \sigma$)	45,2 $\pm$ 1,5	44,3 $\pm$ 1,1

* – различия всех показателей между группами статистически незначимы. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ИМТ – индекс массы тела; ТМЗ – триметазидин; ДАД – диастолическое артериальное давление; НТГ – нитроглицерин; САД – систолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных

Среди больных стабильной стенокардией с симптомами ХСН 50% составили мужчины, женщины в группе ТМЗ составляли 39,8% и в контрольной группе – 38,3%. Пациенты двух групп не различались по основным характеристикам: возрасту, степени ожирения, уровню АД и ЧСС (табл. 1).

Все пациенты с признаками ХСН ранее перенесли инфаркт миокарда. У большинства пациентов выявлялась артериальная гипертензия. Средние уровни САД и ДАД, несмотря на терапию, превышали оптимальные значения (120–130/70–79 мм рт. ст.), рекомендуемые для пациентов из группы очень высокого риска развития ССО [18]. В качестве стандартной терапии больные со стабильной стенокардией двух групп принимали антиагреганты, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, нитраты длительного действия, антагонисты кальция и диуретики (достоверных различий между группами не выявлено, табл. 2).

У больных на момент включения в исследование регистрировалось большое количество приступов стенокардии в неделю (см. табл. 1). Средняя ЧСС у большинства превышала целевое значение, рекомендуемое при стабильной стенокардии, несмотря на прием пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами и дигоксидом.

Антиангинальные эффекты ТМЗ

Добавление ТМЗ к стандартной терапии больных со стабильной стенокардией и ХСН привело к достоверному уменьшению числа приступов стенокардии за неделю через 2 мес (на 41,9%; $p < 0,0001$) с усилением антиангинального эффекта к 6 мес (до 63,3% от исходного; $p < 0,0001$) и 12 мес (до 69,6% от исходного; $p < 0,0001$; рис. 1, А). Такой благоприятный эффект наглядно подтверждает важность длительного приема ТМЗ больными.

Таблица 2. Терапия больных со стабильной стенокардией и ХСН

Показатель, n (%)	Группа	
	ТМЗ (n=691)	контрольная (n=115)
Бета-адреноблокаторы	590 (85,4)	94 (81,7)
Ингибиторы РААС	622 (90)	115 (100)
Ацетилсалициловая кислота	549 (79,5)	87 (75,7)
Статины	493 (71,3)	83 (72,2)
Нитраты длительного действия	519 (75,1)	82 (71,3)
Антагонисты кальция	245 (35,5)	35 (30,4)
Диуретики	499 (72,2)	79 (68,7)
Дигоксин	20 (2,9)	2 (1,7)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТМЗ – триметазидин; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ми с приступами стенокардии. Это сочеталось с уменьшением количества таблеток НТГ, принимаемых в течение недели: ко 2-му месяцу на 40,8% ($p<0,0001$), к 6-му месяцу – на 63,3% (от исходного; $p<0,0001$) и к 12-му месяцу – до 67,7% (от исходного; $p<0,0001$; рис. 1, Б). В контрольной группе число приступов стенокардии и таблеток НТГ, принимаемых за неделю, в течение 12 мес не изменилось.

Если исходно средний ФК стенокардии по группе ТМЗ составлял $2,33\pm 0,02$, то через 12 мес ФК стенокардии снизился до $1,99\pm 0,03$ ($p<0,0001$). Это свидетельствовало об улучшении течения стенокардии. В контрольной группе ФК стенокардии не изменился ($2,34\pm 0,05$).

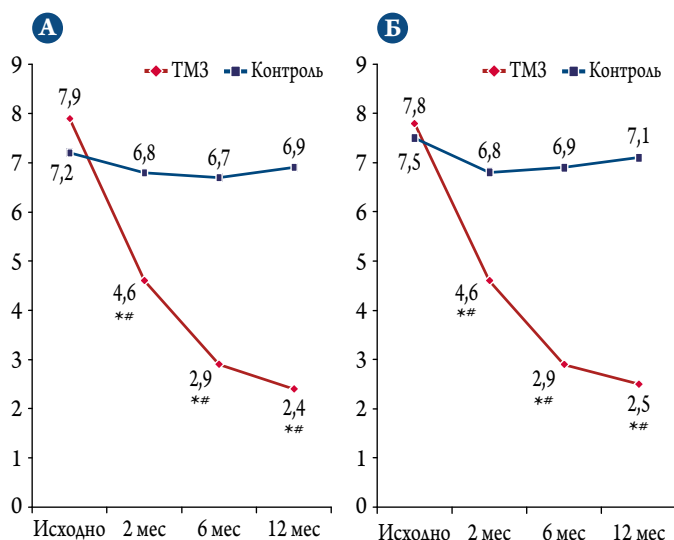
Факторы риска, параметры ЭКГ и ЭхоКГ

На всех визитах оценивали ИМТ, который оставался стабильным в обеих группах. Уровни АД к 12-му месяцу в двух группах несколько снижались: в группе ТМЗ – САД на 2,4% ($p<0,0001$) и ДАД на 7,7% ($p<0,0001$), а в контрольной группе – САД на 1,1% ($p<0,0001$) и ДАД на 5,5% ($p<0,0001$) без достоверных различий между группами.

ЧСС к 12-му месяцу уменьшилась в группе ТМЗ на 5,9% ($p<0,0001$) и не изменялась в контрольной группе. В группе ТМЗ обнаружено достоверное укорочение интервала QT с $0,38\pm 0,01$ до $0,35\pm 0,01$ с (на 7,9%; $p<0,05$).

Исходно анализируемые параметры ЭхоКГ достоверно не различались между группами. К 12-му месяцу

Рисунок 1. Число приступов стенокардии (А) и принимаемых таблеток НТГ (Б) в неделю в течение 12 мес в группах ТМЗ и контрольной



* – $p<0,001$ – при сравнении с исходным значением;
 ** – $p<0,001$ – при сравнении между группами.
 НТГ – нитроглицерин; ТМЗ – триметазидин.

в обеих группах больных со стабильной стенокардией и ХСН размеры левого предсердия оставались стабильными. В группе ТМЗ произошло достоверное уменьшение ТМЖП ЛЖ с $1,21\pm 0,02$ до $1,14\pm 0,01$ см ($p<0,05$), а ТЗС ЛЖ – с $1,14\pm 0,01$ до $1,08\pm 0,01$ см ($p<0,01$). В контрольной группе эти показатели за период наблюдения не изменялись. КСР ЛЖ у принимавших ТМЗ достоверно уменьшался на 9,9% (с $4,23\pm 0,27$ до $3,82\pm 0,34$ см; $p<0,05$), в контрольной группе, наоборот, увеличился на 3,6% (с $4,26\pm 0,11$ до $4,41\pm 0,09$ см; $p<0,05$). ИММЛЖ несколько уменьшился в группе ТМЗ с $136,8\pm 5,7$ до $132,4\pm 9,8$ г/м² (на 3,2%; $p<0,01$).

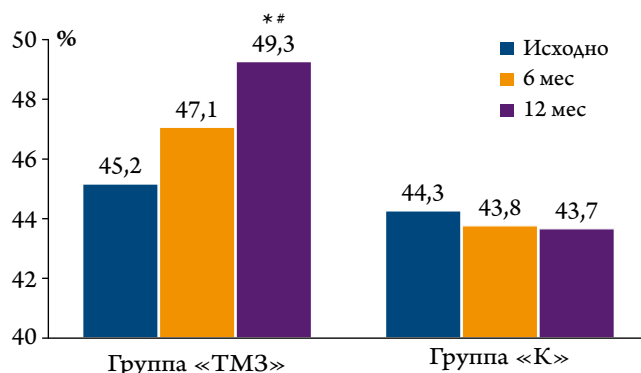
ФВ ЛЖ в обеих группах больных была одинаково умеренно снижена (см. табл. 1), но на фоне приема ТМЗ, сочетающегося со стандартной терапией, достоверно увеличилась: к 6-му месяцу на 4,2% ($p<0,05$) и к 12-му месяцу – на 9,1% ($p<0,05$), что превышало значения этого параметра в группе контроля к 12-му месяцу на 11,4% ($p<0,05$; рис. 2). В контрольной группе ФВ ЛЖ не изменилась.

Биохимические параметры

За 12-месячный период наблюдения за больными на фоне приема ТМЗ достоверно снизились уровни общего ХС (на 11,3%; $p<0,001$), ТГ (на 9,8%; $p<0,05$) и ХС ЛНП (на 15,1%; $p<0,01$; табл. 3). В контрольной группе уровни липидов и липопротеидов не изменились. Концентрация глюкозы в крови оставалась стабильной в обеих группах, как и активность АсАТ (см. табл. 3). В то же время к 12-му месяцу активность АлАТ достоверно ($p<0,05$) снижалась (на 11,6%) на фоне ТМЗ и не изменилась в группе контроля (см. табл. 3).

В обеих группах оставались стабильными концентрация гемоглобина и количества эритроцитов в периферии

Рисунок 2. Динамика ФВ ЛЖ за 12 мес в группах ТМЗ и контрольной



* – $p<0,05$ – при сравнении с исходным значением;
 # – $p<0,05$ – при сравнении между группами.
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
 ТМЗ – триметазидин. Группа «К» – контрольная.

Таблица 3. Динамика уровня липидов, биохимических параметров и показателей периферической крови у больных со стабильной стенокардией и ХСН

Показатель (М±σ)	Группа ТМЗ			Контрольная группа		
	исходно	12 мес	р	исходно	12 мес	р
Общий ХС, ммоль/л	5,75±0,05	5,10±0,04	<0,001	5,73±0,11	5,61±0,12	нд
ТГ, ммоль/л	1,93±0,05	1,74±0,06	<0,05	1,95±0,13	1,87±0,11	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,64±0,08	3,09±0,08	<0,01	3,63±0,18	3,61±0,17	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,20±0,02	1,21±0,03	нд	1,21±0,06	1,15±0,04	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,73±0,06	5,44±0,04	нд	5,29±0,10	5,30±0,12	нд
АсАТ, ед/л	29,15±0,72	26,93±0,80	нд	28,14±1,76	28,65±1,07	нд
АлАТ, ед/л	31,27±0,75	27,65±0,62	<0,05	30,60±1,97	31,35±2,03	нд
Вч-СРБ, мг/л	4,22±0,05	2,92±0,02	<0,01	4,20±0,17	5,55±1,16	<0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,41±0,07	6,07±0,07	<0,01	6,04±0,15	7,12±0,10	<0,05

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТМЗ – триметазидин; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; нд – недостоверно.

ческой крови. В то же время у больных, получавших ТМЗ, достоверно уменьшилось количество лейкоцитов в периферической крови (на 5,3%; $p<0,01$); напротив, у больных контрольной группы их количество увеличилось (на 17,9%; $p<0,05$). Другой маркер воспаления – вч-СРБ – также снижался на фоне приема ТМЗ (на 30,7%; $p<0,01$) и повышался в контрольной группе (на 17,8%; $p<0,05$; см. табл. 3). Снижение количества лейкоцитов и концентрации вч-СРБ можно рассматривать как проявление противовоспалительного эффекта ТМЗ.

Клинический статус больного и переносимость терапии

Через 12 мес переносимость всей получаемой терапии в группе ТМЗ оценили на «отлично» 42,1% врачей и 38,7% больных, на «хорошо» – 50,6 и 53,4%, на «удовлетворительно» – 7,3 и 7,9%, «плохо» – 0 и 0,4% соответственно. В контрольной группе переносимость получаемой терапии оценили на «отлично» только 8,5% врачей и 11% больных, «хорошо» – 57,8 и 51,4%, «удовлетворительно» – 30,5 и 33,2%, и «плохо» – 1,2 и 4,4% соответственно.

В процессе наблюдения за больными не зафиксировано случаев смерти в обеих группах. В то же время число больных, госпитализированных из-за ухудшения состояния по причине обострения сердечно-сосудистого заболевания (ХСН или стенокардии), составило 8,6% в группе ТМЗ и 15,7% в контрольной группе ($p=0,001$), т. е. число госпитализаций было в 1,8 раза меньше у пациентов, принимавших ТМЗ дополнительно к стандартной терапии.

Обсуждение

При ХСН в плазме крови существенно повышается уровень длинноцепочечных ЖК, происходит их бесконтрольное поступление в цитоплазму клеток и митохондрии. В таких условиях образующийся в большом количестве ацетил-КоА снижает активность пируват-

дегидрогеназы и скорость аэробного окисления глюкозы. В результате пируват (анион пировиноградной кислоты) не может активно использоваться митохондриями для окисления и будет превращаться в лактат (анион молочной кислоты). Накопление в клетке лактата и ионов H^+ вызывает внутриклеточный метаболический ацидоз, изменяющий проницаемость клеточных мембран с отрицательными последствиями для кардиомиоцитов в виде снижения их способности противостоять повреждению [19]. Ранее в исследованиях у пациентов с ХСН было показано повышение концентрации молочной кислоты в крови уже в состоянии покоя и ее строгое соотношение с более тяжелым течением заболевания и худшим прогнозом [20–23]. При СН происходит быстрое опустошение всех видов энергетических депо и обнаруживаются изменения в креатинкиназной системе, выполняющей важную роль буфера энергии. Так, снижается активность митохондриальной креатинкиназы (до 20% от нормальной активности) и миофибриллярной креатинкиназы (до 50% от нормы), количество креатинфосфата уже на ранней стадии СН уменьшается на 30%, а по мере прогрессирования СН – на 70% [7]. В итоге выработка аденозинтрифосфата (АТФ) снижается (по данным исследований, на 30–40%), как и транспорт энергии внутри клетки.

Анаэробный гликолиз, роль которого возрастает при СН, эффективно не поддерживает энергетический метаболизм. При дефиците АТФ увеличивается содержание Na^+ и активируется Na^+/Ca^{2+} обменник, что приводит к электролитному дисбалансу – перегрузке клеток ионами Ca^{2+} при дефиците ионов K^+ . В результате нарушаются электрофизиологические процессы, затрудняется фаза расслабления во время диастолы, снижаются сократительная функция и инотропный резерв миокарда, что проявляется у больных в виде одышки при физическом усилии [24, 25]. При метаболических нарушениях в миокарде повреждаются мембранные структуры, ак-

тивируются процессы апоптоза и некроза кардиомиоцитов, предрасполагая к развитию и прогрессированию СН. Выявлено, что как расход энергии, так и скорость окисления свободных ЖК обратно соотносятся с ФВ ЛЖ и прямо – с уровнем гормона роста, адреналина и норадреналина в крови [26].

Положительное влияние ТМЗ на энергетический метаболизм при СН объясняется несколькими механизмами:

- 1) снижением метаболизма ЖК за счет традиционно ингибирования ключевого фермента длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, катализирующей последнюю ступень в цикле бета-окисления ЖК [14];
- 2) включением длинноцепочечных ЖК в липиды сарколеммы, что увеличивает синтез мембранных фосфолипидов и препятствует вхождению ЖК в митохондрии кардиомиоцитов [14];
- 3) усилением эффективности аэробного окисления глюкозы вследствие повышения активности пируватдегидрогеназы [27];
- 4) подавлением чрезмерного гликолиза и предотвращением внутриклеточного ацидоза [27];
- 5) снижением накопления ионов H^+ и предотвращением перегрузки клетки ионами Ca^{2+} [28];
- 6) возможностью увеличивать отношение креатинфосфат/АТФ [29];
- 7) подавлением образования свободных активных форм кислорода [30].

Перечисленные механизмы ТМЗ содействуют защите кардиомиоцита от гибели вследствие некроза или апоптоза, или от аутофагозависимой смерти, т.е. от процессов, которые рассматриваются в качестве фундамента для ремоделирования ЛЖ и прогрессивного снижения сократительной функции в период развития ишемической кардиомиопатии.

Обнаружено, что ТМЗ может противодействовать апоптозу миокарда также через:

- 1) снижение продукции активных форм кислорода и экспрессии восстановленной формы НАДФН-оксидазы-2 [31, 32];
- 2) ингибирование активности неселективной поры во внутренней мембране митохондрий – mPTP (mitochondrial permeability transition pore) митохондрий [33], известной как митохондриальная Ca^{2+} -зависимая пора с транзитной проницаемостью, через которую осуществляется транспорт водорастворимых соединений [34];
- 3) усиление экспрессии miRNA (микро-РНК, малые некодирующие РНК, играющие важную роль в регуляции нормальной биологической функции миокарда) и ингибирование активности PTEN (гомолога фосфатазы и тензина) [35], что активизирует передачу сигнала по PI3K/АКТ/mTOR-сигнальному пути, являюще-

муся основным регулятором выживания клеток, и ведет к уменьшению соотношения белков митохондриального пути активации апоптоза Bax/Bcl-2 и экспрессии каспазы-3 (активатора рецепторного и митохондриального процессов апоптоза на конечном этапе) [36, 37].

Апоптоз взаимодействует с аутофагией, представляющей собой консервативный механизм деградации белков и органелл, через различные комплексы (Beclin-1, Bcl-2/Bcl-xl, mTOR, фактор некроза опухоли альфа, пути ядра p53 и т.д.) [38]. Известно, что умеренная аутофагия помогает кардиомиоцитам выживать и поддерживать нормальную функцию сердца, тогда как выраженная активация аутофагии, напротив, усиливает отрицательные факторы, связанные с повреждением миокарда, приводит к снижению кардиальной функции и даже к развитию СН [31, 39]. ТМЗ улучшает кардиальную функцию и снижает ишемически-перфузионное повреждение миокарда, модулируя аутофагию кардиомиоцитов посредством уменьшения количества аутофагосом и экспрессии белков, связанных с аутофагией, а также через влияние на активность АМРК (5'АМФ-активируемая протеинкиназа) [15, 31, 40].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) подтвердили протективный эффект ТМЗ при ХСН, его способность улучшать клинические симптомы и функцию сердца [13, 41, 42]. Мета-анализ D. Gao и соавт. [43] (17 РКИ, 955 пациентов с ХСН) показал, что прием ТМЗ по сравнению с плацебо повышал ФВ ЛЖ на 7,49% (95% доверительный интервал – ДИ 6,26–8,71; $p < 0,01$) и снижал конечный систолический объем ЛЖ на 10,37 мл ($p < 0,01$). После исключения из анализа РКИ с длительностью приема ТМЗ < 3 мес результат улучшился – ФВ ЛЖ увеличивалась на 8,12% (95% ДИ 6,68–9,55; $p < 0,01$). У больных с ХСН IV ФК по NYHA рост ФВ ЛЖ был наиболее заметным – на 10,87% (95% ДИ 9,39–12,35; $p < 0,01$). По данным подгруппового анализа, при ХСН ишемического генеза ФВ ЛЖ после приема ТМЗ повышалась на 7,37% (95% ДИ 6,05–8,70; $p < 0,01$).

Однако значительное улучшение ФВ ЛЖ редко происходит за короткий период (≤ 6 мес). Результаты РКИ указывают на более заметное улучшение функции сердца при длительном приеме ТМЗ [13, 44]. В РКИ G. Fragasso и соавт. [45] лечение ТМЗ больных ХСН с ФВ ЛЖ $< 45\%$ составляло 13 мес и сопровождалось выраженным увеличением ФВ ЛЖ (до $43 \pm 10\%$) против плацебо ($34 \pm 7\%$). Мета-анализ, выполненный L. Zhang и соавт. [46] (16 РКИ и 884 больных с ХСН), подтвердил способность ТМЗ увеличивать ФВ ЛЖ (на 6,46%; $p < 0,0001$), уменьшать КСР ЛЖ (на 6,67 мм; $p < 0,0001$) и КДР ЛЖ (на 6,05 мм; $p < 0,0001$). Эти данные совпадают с результатами, полученными в нашем исследовании.

Миокардиальный фиброз – один из важных факторов патологических изменений при ХСН, включая снижение

для лечения аг

[illegible]

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

сократительной функции миокарда, развитие аритмии через влияния секретлируемых паракринных факторов на синоатриальный узел, усиление гипоксических симптомов СН из-за снижения доставки кислорода [47–49]. Экспериментальные данные демонстрируют на фоне введения ТМЗ уменьшение выраженности гипертрофии миокарда, индуцированной действием адреналина, экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF), аккумуляции коллагена I и III в тканях миокарда и уменьшения продукции активных форм кислорода, способных стимулировать рост гладкомышечных клеток и отложение коллагена [50–52]. В РКИ продемонстрирована способность ТМЗ снижать риск развития аритмии у больных, перенесших инфаркт миокарда [53] и страдающих ХСН [44, 54].

ТМЗ, добавляемый к оптимальной терапии, может снижать вероятность развития аритмии за счет повышения вариабельности ритма сердца и сокращения интервала QT [55–57]. G. Zemljic и соавт. [56] в РКИ продемонстрировали у пациентов с ишемической ХСН и ФВ ЛЖ <55% после приема ТМЗ в течение 1 мес уменьшение интервала QTк (на 8,8%; $p=0,0002$) против группы контроля (QTк не изменился; $p=0,74$). Заметное укорочение интервала QTк произошло у пациентов с исходно удлиненным (>440 мс) интервалом при сравнении с пациентами с нормальным значением параметра (на -45 ± 38 мс против -19 ± 19 мс; $p=0,04$). В нашем исследовании у больных с ХСН на фоне терапии ТМЗ также обнаружено достоверное уменьшение интервала QTк. Следует отметить, что этот эффект фиксировался только при длительном (не менее 12 мес) приеме ТМЗ. Такие электрофизиологические эффекты ТМЗ могут быть результатом АТФ-зависимых механизмов, положительного воздействия на структурное ремоделирование миокарда и кардиальный фиброз. Это представляется важным косвенным критерием эффективности терапии ТМЗ. Результаты мета-анализа L. Zhang и соавт. (16 РКИ, 884 пациента с ХСН) показали возможность уменьшения ЧСС на фоне приема ТМЗ против контрольной группы (средневзвешенная разница 2,62 уд/мин; $p=0,04$) [46], что согласуется с нашими результатами.

Многочисленные исследования демонстрируют антиангинальный и антиишемический эффекты ТМЗ, подтвержденные нагрузочным тестированием больных [58, 59]. По данным мета-анализа 23 РКИ ($n=1378$), на фоне терапии ТМЗ в сравнении с плацебо и другими антиангинальными средствами достоверно снизились частота приступов стенокардии (на 1,44; 95% ДИ 2,10–0,79; $p<0,0001$) и потребность в НТГ (на 1,47; 95% ДИ 0,73–2,20; $p<0,0001$), увеличилась продолжительность выполнения нагрузочной пробы до достижения снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм (на 0,32 мин; 95% ДИ 0,15–0,48;

$p=0,0002$) [60]. В нашем исследовании добавление ТМЗ к стандартной терапии у больных с ХСН и стабильной стенокардией сократило количество приступов стенокардии за неделю уже через 2 мес (на 41,9%) с нарастанием антиангинального эффекта к 12-му месяцу (до 69,6%). Подобная позитивная динамика наблюдалась и с приемом НТГ.

Защитный эффект ТМЗ при ишемической ХСН в виде улучшения функции ЛЖ и процессов ремоделирования также обусловлен косвенным воздействием на другие ткани и органы с одновременным снижением степени воспалительного ответа в плазме, концентраций натрий-уретических пептидов и кардиоспецифических тропонинов [45, 61, 62], восстановлением эндотелийзависимой релаксации артерий через повышение биодоступности оксида азота, снижение уровня окислительного стресса и эндотелина-1 [30]. Показано, что ТМЗ способен уменьшать и предупреждать: 1) повреждение скелетных мышц, вызванное, например, приемом статинов, и восстанавливать их функциональную активность [63]; 2) повреждение функции легких, вызванное гипоксией на больших высотах [64]; 3) повреждение почек вследствие ишемии/реперфузии за счет снижения экспрессии факторов, связанных с ядерным фактором 2-го типа эритроидного происхождения [65].

В экспериментальных [66] и клинических исследованиях продемонстрированы потенциальные противовоспалительные эффекты ТМЗ [61, 67]. В эксперименте на кроликах на фоне введения ТМЗ установлено трехкратное уменьшение скорости проникновения нейтрофильных гранулоцитов в миокард после острой ишемии/реперфузии [68]. По данным мета-анализа X. Zhou и J. Chen [69], на фоне терапии ТМЗ снижалась концентрация вч-СРБ против контроля (на 1,86 мг/л; 95% ДИ 2,81–0,90; $p<0,01$). У больных сахарным диабетом 2-го типа с ишемической кардиомиопатией снижение концентрации вч-СРБ (на 38%) обнаружено уже после 3 мес применения ТМЗ [70]. В нашем исследовании после 12-месячного приема ТМЗ отмечено снижение уровня вч-СРБ (на 30,7%) против его роста в контрольной группе, а также уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови. Очевидно, что это можно рассматривать как одно из проявлений противовоспалительного эффекта ТМЗ у больных со стабильной стенокардией и ХСН, т. е. с заболеваниями, при которых активируются процессы воспаления, а степень иммунной активности сопряжена с тяжестью болезни и прогнозом. Известно, что лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов. Противовоспалительная способность ТМЗ важна в предотвращении нестабильности атероматозных бляшек [66].

В нашем исследовании 12-месячный прием ТМЗ в составе стандартной терапии улучшил клиническое состоя-

ние больных, сократив (на 45,2%; $p=0,001$) число госпитализаций вследствие обострения сердечно-сосудистого заболевания (стенокардии или ХСН). В исследовании Di Napolì и соавт. [71] через 48 мес приема ТМЗ (против плацебо) частота госпитализаций сократилась на 47% ($p=0,002$), а в мета-анализе L. Zhang и соавт. – на 57% ($p=0,003$) [46]. Согласно мета-анализу D. Gao и соавт. [43], на фоне терапии ТМЗ (относительно группы плацебо) снижение риска развития ССО в сочетании с госпитализацией составляло 58% ($p<0,00001$).

Переносимость ТМЗ в составе стандартной терапии больными с ХСН и стабильной стенокардией в нашем исследовании была хорошей, что согласуется с данными других исследований [72, 73]. Результаты недавно опубликованного РКИ АТРСИ с включением 6007 пациентов и наблюдением в течение 47,5 мес показали хорошую переносимость ТМЗ по сравнению с плацебо и отсутствие различий по частоте развития неврологических симптомов (7,7% против 7,0%), включая синдром паркинсонизма (0,3% против 0,2%), болезнь Паркинсона (0,3% против 0,2%) и паркинсонизм, индуцированный лекарственным препаратом (<0,1% против 0) [74]. Это доказывает отсутствие связи между приемом ТМЗ и риском развития неврологических симптомов. Не выявлено также статистически значимых различий между группами по частоте развития тромбоцитопении, агранулоцитоза, печеночных нарушений, что подтверждает хорошую переносимость ТМЗ в период непрерывного длительного приема.

Заключение

Триметазидин продемонстрировал свою эффективность при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Определена способность триметазидина поддерживать эффективный энергетический метаболизм кардиомиоцитов, улучшать функцию эндотелия и снижать выраженность воспаления. Экспериментальные исследования продемонстрировали протективные эффекты триметазидина, например, антифибротический эффект. В выполненном нами исследовании добавление триметазидина к стандартной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией сопровождалось достоверным улучшением электрофизиологических свойств и структурно-функциональных параметров сердца, уменьшением концентрации атерогенных липидов, маркера воспаления лейкоцитов и высокочувствительного С-реактивного белка, сокращением количества приступов стенокардии и улучшением клинического состояния больных. Таким образом, терапия триметазидином может рассматриваться как одна из эффективных стратегий лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией в условиях практического здравоохранения.

Статья поддерживается компанией Сервье.

Участники проекта «Перспектива»:

Архангельск (Гулина М. С., Ермолович А. П., Кошелева И. П., Маякова А. Ф., Молокова Е. С.); **Белгород** (Алейникова Л. П., Гусейнова Е. А., Жданова Н. Н., Капшук Г. В., Фомина Т. В., Хмара А. С., Шешина В. Г., Шмакова Н. Н.); **Брянск** (Богдашова В. Н., Голотина Е. А., Федоренко О. А.); **Владивосток** (Гич О. В., Ереткова Т. М., Швецова И. И.); **Волгоград** (Барсегян А. А., Кириченко Е. А., Кочнева Л. И., Пащикова Е. В.); **Воронеж** (Анисимова Н. Ю., Васютина Л. Н., Крысанова Н. Н., Кудинова Л. Е., Лазарева Е. И., Михеева Е. С., Свиридова Л. А., Соколова Р. А., Худякова Т. С.); **Екатеринбург** (Брылина Л. А., Подкопьева Е. Н., Поспелова Н. В., Ступакова Т. Ф.); **Иваново** (Зайцева Е. Б., Старцева Э. И.); **Ижевск** (Гумарова Т. Н., Зарецкий В. В., Коровкина С. А.); **Иркутск** (Кошкина Ю. В.); **Казань** (Белова Г. И., Дылевская Е. П., Нурлыев А. Ф.); **Самара** (Беринова М. М., Кошелева О. В., Стрелина Т. И.); **Кемерово** (Федотова Г. В.); **Краснодар** (Архипова Ю. В., Власова О. Б., Диденко Л. А., Иорданиди Е. В., Кучерявая Т. Ю., Самоненко Л. П., Строганов В. В., Шевченко Е. А.); **Курск** (Самбоская А. Г., Хлебодаров Ф. Е.); **Липецк** (Самойленко Т. В.); **Москва** (Абу-Альджадаель М. М., Андреева Т. В., Андриенко Т. П., Берестенникова А. В., Богомолова Е. А., Босякова Н. А., Ветлучина З. В., Вишневская М. С., Возисов А. С., Гвоздева С. В., Гинькова В. В., Дорошкова Н. Г., Завьялова Л. А., Зайцева О. В., Зеленова Т. И., Иващенко Т. Н., Ильинова О. Ю., Казакова И. Ю., Калмыкова К. В., Кондратьева Н. В., Королёва Н. М., Литвинова И. А., Люцкая В. В., Одноралова Н. Д., Орловский О. И., Подгородетская Н. В., Попова Т. А., Сумм Ю. Н., Туровцева Е. П., Уварова Н. Н., Фрелих Н. М., Хартова Н. В., Хребтова О. Г., Цветкова И. Н., Целых Е. А., Черникова И. В., Шахмаганова М. В., Шелегедо Е. Ю., Шелковая Н. А., Шестакова Г. Н., Яковлева Т. В.); **Московская область** (Борунова В. А., Иваненкова Н. Ю., Кондратьева Н. А., Сусликов А. В.); **Набережные Челны** (Морозов А. В.); **Нижний Новгород** (Давыдова Н. А., Зеленова Т. Г., Королёва В. В., Мингалева С. В., Смирнова Л. Е.); **Новокузнецк** (Кириллова Е. В., Коблякова И. И., Кондрацкая О. В.); **Новосибирск** (Кузнецова Е. А., Шербакова М. Г.); **Омск** (Аникина Т. В., Васильева Е. В., Махортова И. В., Никитенко С. А., Сдобнова О. С., Титова Н. Л.); **Оренбург** (Субботина Р. И., Черникова Л. С., Ясакова Е. В.); **Пенза** (Старшинова А. Ю.); **Пятигорск** (Геворкян А. Б., Гилева И. Н., Едигарова О. Г., Некрасова И. В., Тимошенко О. В.); **Ростов-на-Дону** (Волкова Е. М., Гайбарян С. Х., Карноушенко Т. М., Корякина Т. Л., Курганская Н. И., Передернин С. А.); **Рязань** (Сидорчук Л. А.); **Санкт-Петербург** (Андреева Д. В.,

Боковин Н. А., Головина Т. С., Каипова Н. А., Калинина Л. В., Козупеев Ю. А., Коростовцева Г. Л., Кривошеева Н. Н., Кузнецова В. В., Нелюбина Е. С., Павлова Ю. В., Панчиных И. Н., Панюшина О. В., Пепельшева Т. А., Потапова И. В., Рыбинская В. С., Савин М. А., Слухаенко С. А., Слюсар Н. М., Софин А. Б., Ступникова Н. К., Шабанова И. М., Шамгунова С. Л., Юшкова Л. В.); **Ставрополь** (Радченко Е. Г., Семенова Е. Г., Трубицина Ю. И., Трусилкина В. Н., Чернышова Н. В.); **Тверь** (Царёва Т. В.); **Томск** (Харитонов А. А.); **Тула** (Но-

викова О. А., Серёгин Д. В., Шестова И. И.); **Тюмень** (Гончарова М. Ф., Латышев Д. А., Непочатых Л. И.); **Хабаровск** (Грицань Т. С., Королева Р. Л., Кулакова О. Г., Смоктунова Н. Г.); **Уфа** (Бикташева А. З., Бикчетаева А. З., Дмитриева В. В., Зайнуллин М. Г., Ибрагимов Р. И., Магадиева Г. М., Мухамадиярова Н. М., Пилюшина Р. Р.); **Ярославль** (Баранова М. В., Каляганова И. Ю., Сейранян Т. В., Смирнова Е. Ю.).

Статья поступила 10.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ziaiean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews. Cardiology*. 2016;13(6):368–78. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25
2. 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
3. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488. DOI: 10.1001/jama.2020.10262
4. Hariharan N, Sussman MA. Cardiac aging – Getting to the stem of the problem. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;83:32–6. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.008
5. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circulation Journal*. 2016;80(3):555–64. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0062
6. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic Impairment in Heart Failure: the myocardial and systemic perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(13):1388–400. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.083
7. Fukushima A, Milner K, Gupta A, Lopaschuk G. Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure : from Pathways to Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(25):3654–64. DOI: 10.2174/1381612821666150710150445
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
10. 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., Бергамбекова 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
11. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
12. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016;2(4):266–72. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv051
13. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11:569132. DOI: 10.3389/fphar.2020.569132
14. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The Antianginal Drug Trimetazidine Shifts Cardiac Energy Metabolism From Fatty Acid Oxidation to Glucose Oxidation by Inhibiting Mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. *Circulation Research*. 2000;86(5):580–8. DOI: 10.1161/01.RES.86.5.S80
15. Zhong Y, Zhong P, He S, Zhang Y, Tang L, Ling Y et al. Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2017;69(6):389–97. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487
16. Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G., Rudomanov O.G. New potential of Trimetazidine MB for coronary heart disease treatment in the real-world clinical practice: results of the Russian multi-centre randomised study PERSPECTIVE (Part II). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):70–80. [Russian: Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. Новые возможности Триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского много-центрального рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):70–80]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-6-70-80
17. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613–8. DOI: 10.1161/01.CIR.55.4.613
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
19. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy: Fatty acid oxidation in heart disease. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(8):2080–90. DOI: 10.1111/bph.12475
20. Adamo L, Nassif ME, Novak E, LaRue SJ, Mann DL. Prevalence of lactic acidemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output: Lactic acidemia in advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1027–33. DOI: 10.1002/ehf.628
21. Grodin JL, Tang WHW. I will take my heart failure ‘lactate-free’ please. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):1019–20. DOI: 10.1002/ehf.1190
22. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Gajewski P, Banasiak W, Ponikowski P. Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure. *Kardiologia Polska*. 2019;77(1):47–52. DOI: 10.5603/KP.a2018.0240

23. Zymliński R, Biegus J, Sokolski M, Siwołowski P, Nawrocka-Millard S, Todd J et al. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):1011–8. DOI: 10.1002/ehf.1156
24. Malyala S, Zhang Y, Strubbe JO, Bazil JN. Calcium phosphate precipitation inhibits mitochondrial energy metabolism. *PLOS Computational Biology*. 2019;15(1):e1006719. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006719
25. Mohsin AA, Thompson J, Hu Y, Hollander J, Lesnefsky EJ, Chen Q. Endoplasmic reticulum stress-induced complex I defect: Central role of calcium overload. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2020;683:108299. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108299
26. Lommi J, Kupari M, Yki-Järvinen H. Free Fatty Acid Kinetics and Oxidation in Congestive Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(1):45–50. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00804-7
27. Rosano GM, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy, Vitale C, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy. Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(2):99–103. DOI: 10.15420/cfr.2018.18.2
28. Swietach P, Youm J-B, Saegusa N, Leem C-H, Spitzer KW, Vaughan-Jones RD. Coupled Ca²⁺/H⁺ transport by cytoplasmic buffers regulates local Ca²⁺ and H⁺ ion signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(22):E2064–73. DOI: 10.1073/pnas.1222433110
29. Fragasso G. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *European Heart Journal*. 2005;27(8):942–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi816
30. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1102–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm071
31. Wu S, Chang G, Gao L, Jiang D, Wang L, Li G et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy. *Journal of Molecular Medicine*. 2018;96(8):791–806. DOI: 10.1007/s00109-018-1664-3
32. Zheng W. The cystathionine γ-lyase/hydrogen sulfide pathway mediates the trimetazidine-induced protection of H9c2 cells against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2019;22(3):102–11. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.83648
33. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Robert D et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia–reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005;39(6):893–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.09.012
34. Saotome M, Katoh H, Satoh H, Hayashi H, Hajnoczky G. ‘Mitochondrial remodeling’ in coronary heart disease. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;5:111–22. DOI: 10.2147/RRCC.S43364
35. Ma N, Bai J, Zhang W, Luo H, Zhang X, Liu D et al. Trimetazidine protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via effects on cardiac miRNA-21 expression, Akt and the Bcl-2/Bax pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(5):4216–22. DOI: 10.3892/mmr.2016.5773
36. Liu F, Yin L, Zhang L, Liu W, Liu J, Wang Y et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012;30(4):849–55. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1078
37. Yang Q, Yang K, Li A-Y. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(4):3735–41. PMID: 26097555
38. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019;136:27–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001
39. Mialet-Perez J, Vindis C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system. *Essays in Biochemistry*. 2017;61(6):721–32. DOI: 10.1042/EBC20170022
40. Zhang L, Ding W, Wang Z, Tang M, Wang F, Li Y et al. Erratum to: Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):309. DOI: 10.1186/s12967-016-1068-5
41. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, Cuko A, Calori G, Scollo A et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2011;97(18):1495–500. DOI: 10.1136/hrt.2011.226332
42. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015;131(1):22–9. DOI: 10.1159/000375288
43. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4):278–86. DOI: 10.1136/hrt.2010.208751
44. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Akdag S, Gumrukcuoglu HA. The Effects of Trimetazidine on P-Wave Duration and Dispersion in Heart Failure Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32(2):239–44. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02208.x
45. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M et al. A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):992–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.060
46. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):913–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.027
47. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1696–706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021
48. Disertori M, Masè M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2017;27(5):363–72. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.01.011
49. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):549–74. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6
50. Zhang J, He X, Bai X, Sun Y, Jiang P, Wang X et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice. *Journal of Radiation Research*. 2020;61(5):657–65. DOI: 10.1093/jrr/rraa043
51. Liu X, Gai Y, Liu F, Gao W, Zhang Y, Xu M et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase–ROS–CTGF pathway. *Cardiovascular Research*. 2010;88(1):150–8. DOI: 10.1093/cvr/cvq181
52. Zhao Y, Li S, Quan E, Zhang H, Wu Y, Luo Y et al. Trimetazidine inhibits cardiac fibrosis by reducing reactive oxygen species and downregulating connective tissue growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(2):1477–85. DOI: 10.3892/etm.2019.7705
53. Aronov D.M., Tartakovsky L.B., Novikova N.K., Pisareva N.A., Smolensky V.S., Zhidko N.I. Significance of Trimetazidine for out of Hospital Physical Rehabilitation after Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2002;42(11):14–20. [Russian: Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К., Писарева Н.А., Смоленский А.В., Жидко Н.И. Значение триметазидина в реабилитации больных после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2002;42(11):14–20]
54. Cera M, Salerno A, Fragasso G, Montanaro C, Gardini C, Marinossi G et al. Beneficial Electrophysiological Effects of Trimetazidine in Patients With Postischemic Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2010;15(1):24–30. DOI: 10.1177/1074248409356431
55. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93(2):154–8. DOI: 10.1590/S0066-782X2009000800014
56. Zemljic G, Bunc M, Vrtovec B. Trimetazidine Shortens QTc Interval in Patients With Ischemic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2010;15(1):31–6. DOI: 10.1177/1074248409354601

57. Glezer M.G., Vasilyev S.V. Anti-anginal and anti-ischemic effectiveness of trimetazidine MB in patients with unstable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(1):42–6. [Russian: Глезер М.Г., Васильев С.В. Антиангинальная и противоишемическая эффективность триметазидина с модифицированным высвобождением у пациентов с нестабильной стенокардией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(1):42–6]
58. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiologica*. 2007;62(5):493–9. DOI: 10.2143/AC.62.5.2023413
59. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. 2005;5(4):271–8. DOI: 10.2165/00129784-200505040-00006
60. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;19(4):CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2
61. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91(2):161–5. DOI: 10.1136/hrt.2003.031310
62. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *American Heart Journal*. 2007;154(3):602.e1–602.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.033
63. Song M, Chen F, Li Y, Zhang L, Wang F, Qin R et al. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(1):106–18. DOI: 10.1002/jcsm.12250
64. Yang J, Zhang L, Liu C, Zhang J, Yu S, Yu J et al. Trimetazidine attenuates high-altitude fatigue and cardiorespiratory fitness impairment: A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;116:109003. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109003
65. Amini N, Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation. *Pharmacological Reports*. 2019;71(6):1059–66. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.06.007
66. Zhou X, Li C, Xu W, Chen J. Trimetazidine Protects against Smoking-Induced Left Ventricular Remodeling via Attenuating Oxidative Stress, Apoptosis, and Inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e40424. DOI: 10.1371/journal.pone.0040424
67. Shao L, Ma A, Figtree G, Zhang P. Combination Therapy With Coenzyme Q₁₀ and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;68(2):150–4. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000396
68. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine Inhibits Neutrophil Accumulation After Myocardial Ischaemia and Reperfusion in Rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993;22(6):828–33. DOI: 10.1097/00005344-199312000-00008
69. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PloS One*. 2014;9(5):e94660. DOI: 10.1371/journal.pone.0094660
70. Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2008;51(6):611–5. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817bdd66
71. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and Reduction in Mortality and Hospitalization in Patients With Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007;50(5):S85–9. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31814fa9cb
72. Meiszterics Z, Kónyi A, Hild G, Sárszegi Z, Gaszner B. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2017;6(8):649–57. DOI: 10.2217/ce-2017-0011
73. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*. 2014;74(9):971–80. DOI: 10.1007/s40265-014-0233-5
74. Ferrari R, Ford I, Fox K, Challeton JP, Correges A, Tendera M et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10254):830–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31790-6

Гракова Е. В.¹, Яковлев А. В.², Шилов С. Н.², Березикова Е. Н.²,
Копьева К. В.¹, Яковлева Н. Ф.², Огуркова О. Н.¹, Тепляков А. Т.¹

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

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ

Цель	Изучить роль растворимого ST ₂ (sST ₂), N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН с ФВЛЖ) и синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 12 мес проспективного наблюдения.
Материал и методы	В исследование был включен 71 мужчина с СОАС с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) >15 в час, абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Всем пациентам исходно и через 12 мес наблюдения выполнены полисомнографическое исследование, эхокардиография по стандартному протоколу с дополнительной оценкой фракционного изменения площади и индекса работы миокарда правого желудочка. Уровни sST ₂ , NT-proBNP и СРБ определяли исходно методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови.
Результаты	По данным ROC-анализа установлено, что точкой отсечения, характеризующей развитие ССО, является концентрация sST ₂ ≥29,67 нг/л (площадь под кривой – AUC 0,773, чувствительность 65,71%, специфичность 86,11%; p<0,0001), в то время как уровни NT-proBNP (AUC 0,619; p=0,081) и СРБ (AUC 0,511; p=0,869) не являлись прогностическими маркерами в отношении риска развития ССО. Согласно данным ROC-анализа, все больные были разделены на 2 группы в зависимости от точки отсечения sST ₂ : в 1-ю группу вошли 29 больных с уровнем ST ₂ ≥29,67 нг/л, во 2-ю – 42 пациента с уровнем ST ₂ <29,67 нг/л. По результатам анализа Каплана–Мейера установлено, что частота развития ССО в 1-й группе была выше, чем во 2-й, составив 79,3 и 28,6% соответственно (p<0,001). По данным регрессионного анализа установлено, что добавление значений ИАГ и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в модель к sST ₂ увеличивало прогностическую значимость анализа.
Заключение	Установлено, что определение концентрации sST ₂ может использоваться в качестве неинвазивного маркера для оценки риска развития ССО в течение 12 мес наблюдения у больных с ХСН с ФВЛЖ и СОАС. Добавление значений ИАГ и ИММЛЖ в модель увеличивает прогностическую значимость анализа.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; синдром обструктивного апноэ во сне; сердечно-сосудистые осложнения; растворимый ST ₂ ; мозговой натрийуретический пептид
Для цитирования	Grakova E. V., Yakovlev A. V., Shilov S. N., Berezikova E. N., Kopeva K. V., Yakovleva N. F. et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):77–88. [Russian: Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Копьева К.В., Яковлева Н.Ф. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):77–88]
Автор для переписки	Гракова Елена Викторовна. E-mail: gev@cardio-tomsk.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является закономерным этапом прогрессирования большинства клинически наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), клапанной патологии сердца и др. Отчетливая тенденция к увеличению среднего возраста населения неизбежно ведет к усилению

роли коморбидности у таких пациентов. Так, по данным экспертов Европейского общества кардиологов, более 70% пациентов с ХСН имеют дополнительно, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание [1].

Особый интерес в контексте коморбидности и ХСН в последние годы представляет исследование пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). Это

обусловлено большой распространенностью указанного синдрома с отчетливой тенденцией к ее увеличению с возрастом [2], а также общностью ряда патогенетических звеньев с ССЗ.

Установлены ассоциации СОАС с АГ, нарушениями ритма сердца и проводимости, повышенным риском внезапной сердечной смерти в ночное время [3–5]. К основным патогенетическим звеньям СОАС относят формирование легочной гипертензии на фоне интермиттирующей ночной гипоксемии с последующей гиперактивацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, развитием дисфункции эндотелия [6, 7]. Циклические процессы гипоксии–реоксигенации при СОАС запускают окислительный стресс и свободнорадикальное окисление. В последние годы в литературе все больше появляется данных о важной роли процессов воспаления в патогенезе СОАС [8]. В отдельных работах авторы указывают на повышенный уровень ряда провоспалительных цитокинов при СОАС: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) [9]. Патогенетическая роль воспалительных механизмов усиливается при развитии коморбидной сердечно-сосудистой патологии и формировании ХСН.

В последние годы пристальное внимание исследователей обращено к роли семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1) в процессах дисфункции эндотелия и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [10]. Получены данные о существенной протективной роли в этих процессах цитокиновой цепи семейства интерлейкина-33 (ИЛ-33) [11]. При этом весьма перспективной с позиции оценки прогностического значения представляется роль другого цитокина из этого семейства – растворимой формы рецептора подавления онкогенеза к ИЛ-33 (soluble isoform of suppression of tumorigenesis 2 – ST₂), являющегося в определенном смысле антагонистом ИЛ-33. Содержание ST₂ в сыворотке крови, по мнению большинства исследователей, взаимосвязано с неблагоприятными клиническими исходами при ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСН с нФВЛЖ), острым инфаркте миокарда, хронической бронхолегочной патологии [12]. В связи с этим ST₂ рассматривается как перспективный независимый биомаркер при ХСН. В частности, авторы указывают на ряд потенциальных преимуществ ST₂ перед «классическими» биомаркерами ХСН, такими как мозговой натрийуретический пептид и его предшественник (NT-proBNP): в отличие от них, содержание ST₂ в меньшей степени зависит от возраста, пола, массы тела, этиологии ХСН, коморбидного фона [13]. По данным исследования А. Аимо и соавт. (2017), наиболее сильные корреляции концентрации ST₂ при ХСН выявлены для ХСН ишемической этиологии [14]. Накопленные факты позволили включить экспертам Аме-

риканского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца ST₂ в качестве дополнительного фактора стратификации риска в рекомендации по диагностике и лечению ХСН 2013 г. [15]. В отдельных исследованиях выявлены достоверные корреляции уровня ST₂ с эхокардиографическими маркерами диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что может косвенно указывать на активное участие этого цитокина в патогенезе ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСН с ФВЛЖ) [16].

Необходимо отметить, что в научной литературе представлены сведения о прогностическом значении ST₂ как при ХСНнФВЛЖ, так и ХСН с ФВЛЖ [17]. Вместе с тем роль изучаемого цитокина при ХСН с ФВЛЖ изучена в значительно меньшей степени, а имеющиеся данные для этой категории пациентов немногочисленны и противоречивы. Особый интерес представляют сведения, представленные в исследованиях сочетанной оценки прогностического значения ST₂ и классического биомаркера ХСН – NT-proBNP [18]. Авторы приводят данные о существенном росте прогностической роли при сочетанной оценке этих биомаркеров по сравнению с изолированной оценкой.

Информация об участии цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе роль ИЛ-33 и ST₂, в патогенезе СОАС еще более ограничена. В единичных исследованиях по этой тематике упоминается об увеличении уровня ИЛ-33 у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [19]. Вместе с тем в литературе гораздо больше информации об активном участии ИЛ-33, ST₂ и других цитокинов семейства ИЛ-1 в хронических воспалительных процессах при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме, а также при абдоминальном ожирении [20]. Учитывая тесные ассоциации этих заболеваний с обструктивными нарушениями дыхания во сне, общность отдельных звеньев их патогенеза, можно предполагать, что исследование активности данных биомаркеров у пациентов с сочетанием ХСН с ФВЛЖ и СОАС может открывать перспективы персонализации стратегий их лечения.

Цель

Изучить роль растворимого ST₂, NT-proBNP и СРБ у пациентов с ХСН с ФВЛЖ и СОАС в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 12 мес проспективного наблюдения.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (КБМЭ) №177 от 30.10.2018 г.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Скрининговое обследование

дование пациентов для участия в исследовании проводилось среди работников локомотивных бригад, имеющих факторы риска развития СОАС, в рамках ежегодной медицинской комиссии. Пациенты с факторами риска (индекс массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м², храп, АГ) направлялись в сомнологический центр для обследования. Всего обследованы 327 работников. Критериям включения в исследование соответствовал 71 пациент; включенные пациенты проспективно наблюдались в течение последующих 12 мес.

Критерии включения в исследование

ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); среднетяжелая и тяжелая формы СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ >15 в час); АГ, включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной гипотензивной терапии; абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ ≥ 92 см, ИМТ ≥ 30 кг/м²); мужской пол.

Критерии исключения

Первичная легочная гипертензия; тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт. ст.); тяжелое течение бронхиальной астмы, ХОБЛ; поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов $\geq II$ степени); гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; ишемическая болезнь сердца; постоянная форма фибрилляции предсердий; патология щитовидной железы; выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EP1 <30 мл/мин/1,73 м²) и печеночная недостаточность; прием препаратов, способствующих слабости мышц ротоглотки (снотворные, наркотические анальгетики, тестостерон), алкоголя; неврологические заболевания, приводящие к слабости мышц ротоглотки; отказ от участия в исследовании.

В исследование были включены мужчины со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ >15 в час), медиана возраста составляла 47 [37,0; 55,0] лет (табл. 1). У всех включенных в исследование пациентов диагностировано абдоминальное ожирение (ОТ >92 см), ИМТ у всех превышал 30 кг/м², все страдали АГ, но на фоне оптимально подобранной медикаментозной гипотензивной терапии на момент включения в исследование у пациентов были достигнуты целевые уровни АД. У 47 (66,2%) больных диагностирована ХСН I функционального класса (ФК) по классификации NYHA, у 20 (28,2%) – ХСН ФК II, у 4 (5,6%) – ХСН ФК III. У всех пациентов, включенных в исследование, уровни NT-proBNP превышали референсные значения (>125 пг/мл).

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой группы пациентов (n=71)

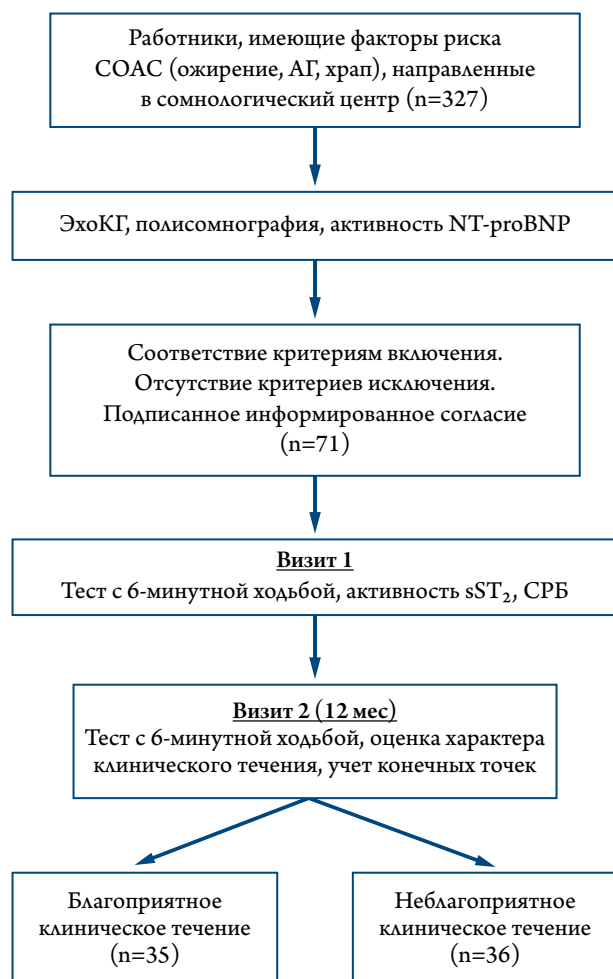
Показатель	Значение
Возраст, годы	47 [37; 55]
Масса тела, кг	111 [96; 124]
Рост, см	178 [174; 182]
ИМТ, кг/м ²	34 [30,7; 39,0]
ИАГ	31,5 [22; 36]
SpO ₂ ср.	94,3 [93,5; 96,0]
ИД, число/ч	30,2 [22,0; 38,0]
Длительность АГ, годы	7 [4; 14]
ХОБЛ, n (%)	19 (26,5)
Курение, n (%)	22 (31,3)
Дислипидемия, n (%)	33 (46,5)
Сахарный диабет, n (%)	14 (19,7)
ЖЭС (II–III по Lown), n (%)	17 (24,4)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	13 (18,6)
ФВ ЛЖ, %	59 [52; 71]
ФК ХСН, n (%)	
ХСН I ФК (NYHA)	47 (66,2)
ХСН II ФК (NYHA)	20 (28,2)
ХСН III ФК (NYHA)	4 (5,6)
ТШХ, м	494,2 [378,0; 615,0]
NT-proBNP, пг/мл	299,5 [101,1; 997,3]
ST ₂ , нг/мл	30,5 [20,64; 50,99]

Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютных и относительных частот – n (%). ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂ср. – средняя сатурация; ИД – индекс десатурации; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. ST₂ – растворимый стимулирующий фактор роста.

При анализе полученных данных в соответствии с предварительно установленными критериями у 35 (49,3%) пациентов клиническое течение заболевания было оценено как благоприятное (группа А), 36 (50,7%) – как неблагоприятное (группа Б) (рис. 1). Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись прогрессирование ХСН, по данным теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), с переходом в более тяжелый ФК по NYHA, госпитализация в стационар по поводу ССЗ, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий или регистрация желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций (III–V градации по классификации В. Lown, 1975) либо летальный исход. Был зафиксирован 1 летальный исход – причиной послужил геморрагический инсульт; выбывших из исследования по другим причинам не было.

Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали на момент включения в исследование

Рисунок 1. Дизайн исследования



и на протяжении 12 мес наблюдения, соответствовала современным рекомендациям (табл. 2).

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводили полисомнографическое исследование ночного сна с использованием диагностической системы Somnolab2PSG («Weinmann», Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивали по ИАГ, в исследование включали пациентов со среднетяжелой (14 <ИАГ <30 в час) и тяжелой (ИАГ ≥30 в час) формами СОАС. Кроме того, по результатам полисомнографического исследования оценивали уровень средней ночной сатурации (SpO₂cp.), индекс десатурации, наличие нарушений

ритма сердца в ночное время. Всем пациентам сразу после включения в исследование проводили ТШХ.

ЭхоКГ выполняли всем пациентам по стандартному протоколу [21] на аппарате EPIQ, при этом оценивали следующие параметры: размеры левых и правых камер сердца, ФВ ЛЖ по методу Симпсона, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки, толщину стенок левого и правого желудочков, систолическое давление в легочной артерии (определяли расчетным методом по степени трикуспидальной регургитации с помощью непрерывно-волнового метода). Оценку глобальной систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) осуществляли также посредством анализа фракционных изменений площади ПЖ (ΔСПЖ) и индекса работы миокарда ПЖ (ИРМПЖ). ΔСПЖ рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{СПЖ} = 100 \times (\text{КДП} - \text{КСП} / \text{КДП}),$$

где КДП – конечная диастолическая площадь ПЖ; КСП – конечная систолическая площадь ПЖ. ИРМПЖ (индекс Тея) рассчитывали как соотношение суммы времени изоволюмического расслабления (IVR) и изоволюмического сокращения (IVCT) ко времени выброса:

$$\text{ИРМПЖ} = (\text{IVR} + \text{IVCT}) / \text{ЕТ} \text{ (в норме } 0,28 \pm 0,04).$$

Всем пациентам исходно выполнялось суточное мониторирование АД по стандартному протоколу с использованием системы «Shiller». В качестве лабораторных биомаркеров оценивали уровни NT-proBNP, СРБ и ST₂, которые исследовали из одного и того же образца крови после включения пациента в исследование. Образцы крови были получены путем венепункции в период с 08:00 до 09:00, а соответствующие образцы сыворотки крови после центрифугирования хранили при температуре –24 °С с одним циклом замораживания–оттаивания. Уровень sST₂ измеряли в образцах сыворотки с помощью высокочувствительного сэндвич-моноклонального иммуноанализа (анализ Presage ST₂). Уровни NT-proBNP определяли с помощью сэндвич-иммуноанализа («Biomedica immunoassays»). Уровни СРБ в сыворотке определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Konelab Prime 60 («Thermo Scientific»).

Через 12 мес проспективного наблюдения всем пациентам повторно выполняли ТШХ и проводили суточное

Таблица 2. Медикаментозная терапия в группах пациентов с различным характером клинического течения ХСН, n (%)

Группа препаратов	Группа А			Группа Б		
	исходно (n=35)	через 12 мес (n=35)	p	исходно (n=36)	через 12 мес (n=35)	p
Ингибиторы АПФ	17 (49)	18 (51)	0,153	19 (53)	18 (51)	0,132
Бета-адреноблокаторы	13 (37)	12 (34)	0,232	12 (33)	12 (34)	0,193
Диуретики	17 (49)	17 (49)	0,918	17 (47)	16 (46)	0,871
Антагонисты кальция	15 (43)	13 (37)	0,121	15 (42)	12 (34)	0,091
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	18 (51)	17 (49)	0,153	17 (47)	17 (49)	0,139

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

мониторирование электрокардиограммы с помощью диагностической системы «Shiller HTV».

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро–Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера или поправки Йетса. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютных и относительных частот – n (%). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Для выявления предикторов развития неблагоприятных исходов (конечных точек) использовали метод логистической регрессии. В целях выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

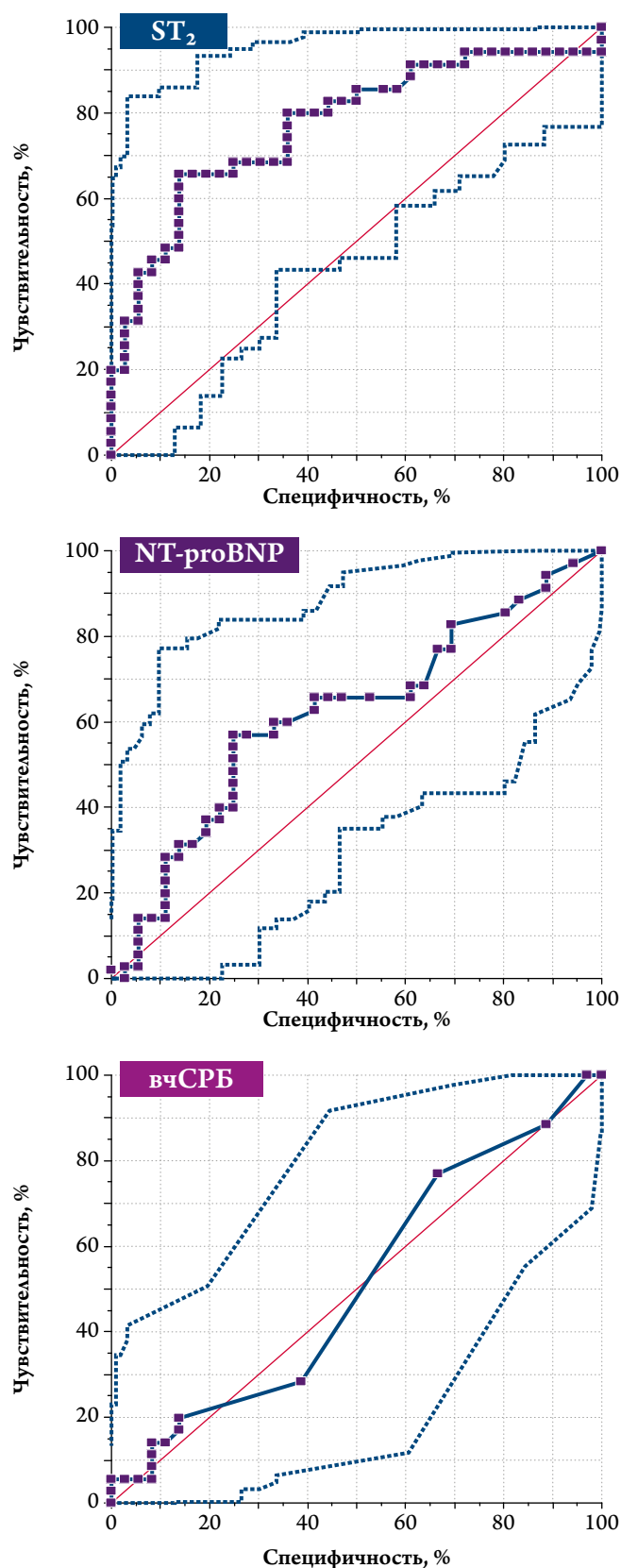
Результаты

По данным ROC-анализа установлено, что у больных с ХСН с ФВЛЖ и СОАС ST_2 может рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие ССО (рис. 2).

Точкой отсечения (cut off), характеризующей развитие ССО с чувствительностью данного критерия 65,71% и специфичностью 86,11%, является концентрация $sST_2 \geq 29,67$ нг/л (AUC 0,773; $p < 0,0001$). В то время как NT-proBNP (AUC 0,619; $p = 0,081$) и СРБ (AUC=0,511; $p = 0,869$) не являлись прогностическими маркерами в отношении риска развития неблагоприятных событий.

Согласно данным ROC-анализа, все больные были разделены на 2 группы в зависимости от показателя «cut

Рисунок 2. ROC-кривые чувствительности и специфичности ST_2 , NT-proBNP и СРБ в оценке неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС



NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок; ХСН с ФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.

Таблица 3. Клинические и инструментальные показатели в зависимости от уровня активности ST₂

Показатель	Группа с уровнем ST ₂ ≥ 29,67 нг/мл (n=29)	Группа с уровнем ST ₂ < 29,67 нг/мл (n=42)	p
Возраст, годы	48 [38; 57]	46 [37; 55]	0,405
Масса тела, кг	112 [107; 124]	101 [96; 112]	0,052
Рост, см	178 [174; 181]	178 [174; 182]	0,875
ИМТ, кг/м ²	35,83 [32,7; 39,0]	33,1 [30,7; 36,1]	0,126
ИАГ	30,6 [26,0; 36,5]	28 [22; 32]	0,049
SpO ₂ ср.	94,0 [93,5; 95,5]	94,5 [93,5; 96,0]	0,331
ИД, число/ч	32,0 [26,0; 38,0]	26,25 [22,0; 32,0]	0,091
ФВ ЛЖ, %	60,0 [52; 71]	60 [54; 68]	0,425
САД ср. СМАД, мм рт. ст.	120,0 [114; 137]	131,5 [119; 141]	0,189
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	37,6 [32,0; 44,2]	34,6 [33,2; 38,2]	0,578
КДР ЛЖ, см	5,7 [5,3; 6,2]	5,7 [5,0; 6,2]	0,740
МЖП, см	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	0,432
ЗСЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,05 [0,9; 1,2]	0,136
S правого предсердия, см ²	20,8 [18,0; 22,7]	18,2 [16,0; 21,2]	0,056
ΔСПЖ, %	37,0 [34,0; 40,0]	40,0 [36,0; 44,0]	0,027
ИРМПЖ	0,24 [0,24; 0,26]	0,24 [0,22; 0,26]	0,671
ИММЛЖ, г/м ²	122,2 [98,0; 134,6]	97,6 [85,0; 119,0]	0,013
ТПСПЖ, см	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,697
ФК ХСН, n (%)			
I	20 (69,0)	27 (64,3)	0,554
II	8 (27,6)	12 (28,6)	0,320
III	1 (3,4)	3 (7,1)	0,596
ТШХ, м	411,0 [378,0; 512,0]	566,0 [456,0; 615,0]	0,189
СДПЖ, мм рт. ст.	30,0 [19,0; 42,0]	23,0 [19,0; 34,0]	0,549
КДР ПЖ, см	2,8 [2,4; 3,1]	2,4 [2,2; 2,7]	0,740
ЦИ	1,2 [1,1; 1,24]	1,21 [1,17; 1,22]	0,432
NT-proBNP, пг/мл	220,8 [101,1; 997,3]	221,2 [102,7; 847,8]	0,732
СРБ, мг/л	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,439
ST ₂ , нг/мл	41,39 [33,31; 50,99]	22,18 [20,64; 25,5]	<0,000001
ДД 1-го типа, n (%)	11 (37,9)	23 (54,8)	0,596
ДД 2-го типа, n (%)	18 (62,1)	19 (45,2)	0,232
ФК ЛАГ, n (%)			
I	28 (96,6%)	38 (90,5)	0,589
II	22 (75,9)	28 (66,7)	0,234
III	5 (17,3)	10 (23,8)	0,495
III	1 (3,4)	0	0,932
Число пациентов на аппаратной РАР-терапии, n (%)	3 (10,3)	5 (11,9)	0,786

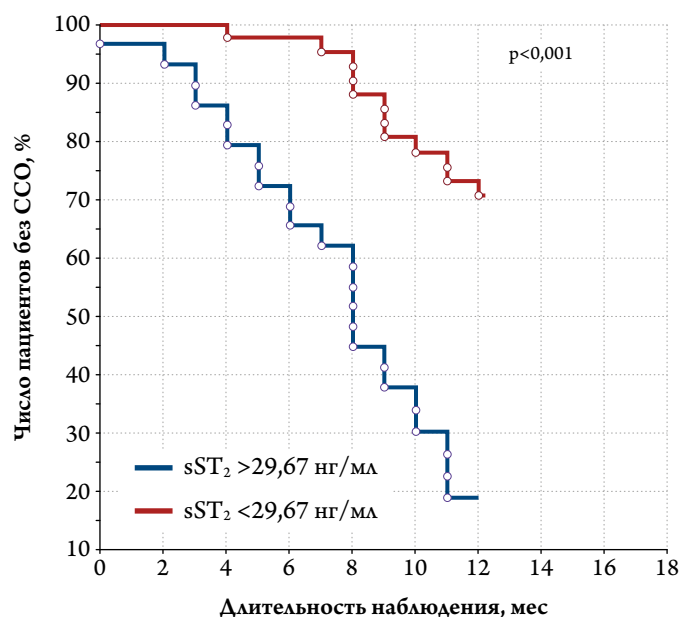
ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂ ср. – средняя сатурация; ИД – индекс десатурации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД ср. СМАД – среднее систолическое артериальное давление по данным суточного мониторинга артериального давления; ЛП – левое предсердие; объем ЛП/ППТ – индексированный объем левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ΔСПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка; ИРМПЖ – индекс работы миокарда правого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ЦИ – циркадный индекс; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; СРБ – С-реактивный белок; ДД – диастолическая дисфункция; ФК ЛАГ – функциональный класс легочной артериальной гипертензии.

off» ST₂: в 1-ю группу вошли 29 больных с уровнем ST₂ ≥ 29,67 нг/л, во 2-ю группу – 42 пациента с уровнем ST₂ < 29,67 нг/л. Клинико-демографическая характеристика больных в обследованных группах представлена в табл. 3.

На момент включения в исследование у пациентов с гиперэкспрессией ST₂ (≥ 29,67 нг/л) отмечались бо-

лее высокий ИАГ (p=0,049), меньшая ΔСПЖ (p=0,027) и больший ИММЛЖ (p=0,013). По остальным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы.

Значения ИАГ достоверно коррелировали с ИМТ (r=0,362), объемом левого предсердия (r=0,570), фракци-

Рисунок 3. Роль ST_2 в оценке риска развития ССО

ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

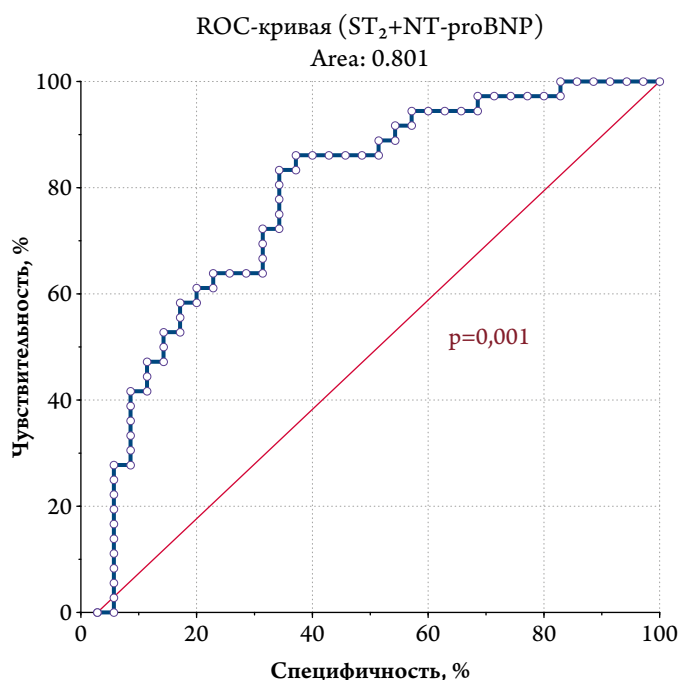
онной площадью ПЖ ($r=-0,527$), ИРМПЖ ($r=-0,377$), уровнем NT-proBNP ($r=0,611$), расстоянием, пройденным в ТШХ ($r=-0,511$), толщиной передней стенки ПЖ ($r=0,472$), в то время как уровни ST_2 достоверно коррелировали с параметрами ремоделирования ЛЖ: ФВ ЛЖ ($r=-0,301$), конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ ($r=0,453$), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ($r=0,396$), конечным систолическим размером (КСР) ЛЖ ($r=0,373$), конечным диастолическим размером (КДР) ЛЖ ($r=0,288$).

По результатам анализа Каплана–Мейера установлено, что частота развития ССО в группах различалась ($p<0,001$; рис. 3). Так, ССО в течение года развивались значительно чаще в 1-й группе – у 23 (79,3%), а во 2-й группе – у 12 (28,6%) пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Число ССО в течение года наблюдения в зависимости от уровня ST_2

ССО	Группа с уровнем $ST_2 \geq 29,67$ нг/мл (n=29)	Группа с уровнем $ST_2 < 29,67$ нг/мл (n=42)
Всего	23 (79,3)	12 (28,6)
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ)	20 (68,9)	12 (28,6)
Развитие ФП	10 (34,5)	6 (14,4)
ПЭС	5 (17,2)	7 (16,7)
ЖЭС	7 (24,1)	7 (16,7)
Повторные госпитализации	6 (20,7)	4 (9,5)
ТЭЛА	1 (3,4)	0
ОКС	2 (6,9)	0
ОНМК	1 (3,4)	0
Смерть	1 (3,4)	0

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ФП – фибрилляция предсердий; ПЭС – предсердная экстрасистолия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

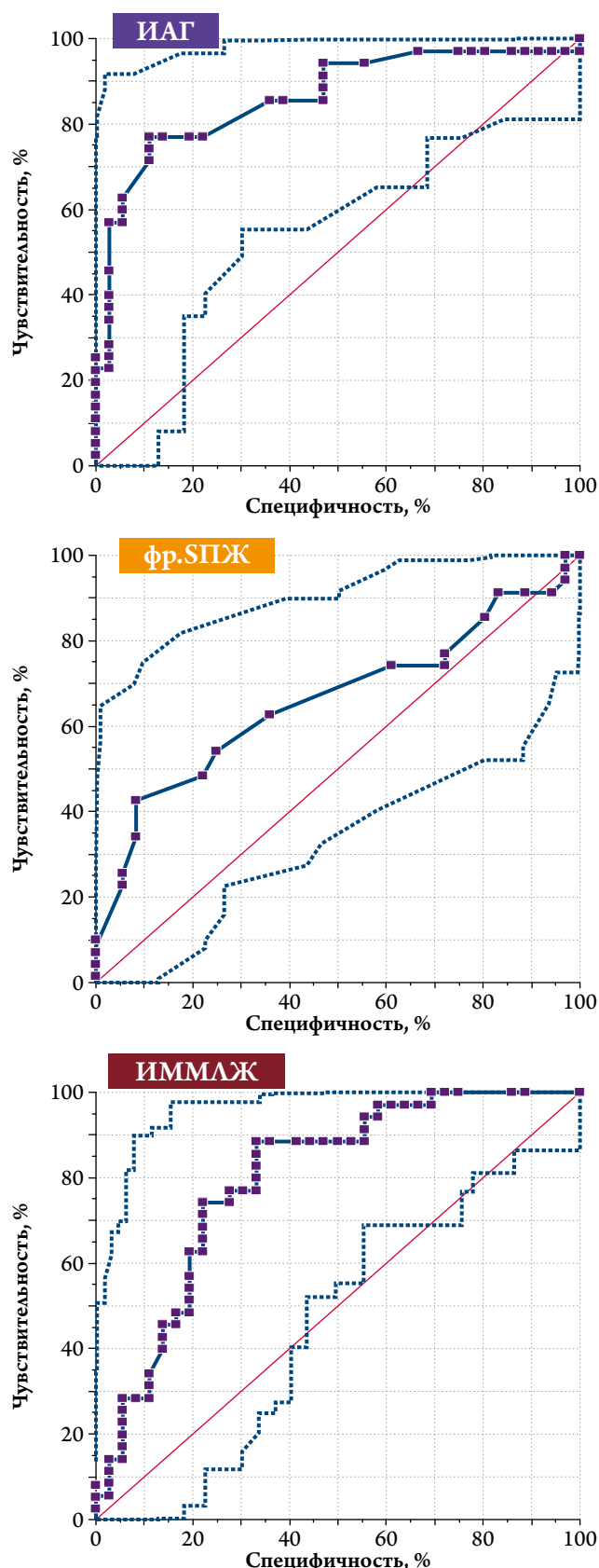
Рисунок 4. Чувствительность и специфичность уровней sST_2 и NT-proBNP в оценке неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС (ROC-анализ)

NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического пептида; ХСН с ФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.

Дополнительно был проведен ROC-анализ сочетанного влияния биомаркеров ST_2 и NT-proBNP на прогноз течения ХСНсФВЛЖ у больных с СОАС. Добавление NT-proBNP существенно не повлияло на прогностическую значимость по сравнению с определением уровня только ST_2 (рис. 4).

С учетом того, что группы исходно различались по значениям ИАГ, Δ СПЖ и ИММЛЖ, был проведен ROC-анализ с целью выявления прогностической значимости этих параметров. По данным ROC-анализа, у боль-

Рисунок 5. ROC-кривые чувствительности и специфичности параметров ЭхоКГ и дыхания в оценке неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС



ЭхоКГ – эхокардиография; ХСН с ФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

ных с ХСН с ФВЛЖ и СОАС все три параметра (ИАГ, Δ СПЖ и ИММЛЖ) могут рассматриваться в качестве инструментальных параметров, позволяющих с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение заболевания (рис. 5).

Так, ИАГ $\geq 29,4$ в час (чувствительность 77,14%, специфичность 88,89%, AUC 0,862; $p < 0,0001$), Δ СПЖ (фр.СПЖ) $\leq 35,0$ (чувствительность 42,86%, специфичность 91,67%, AUC 0,662; $p = 0,0150$) и ИММЛЖ $\geq 96,4$ г/м² (чувствительность 88,57%, специфичность 66,67%, AUC 0,796; $p < 0,0001$) позволяют прогнозировать высокий риск развития ССО.

При проведении регрессионного анализа были выявлены параметры, которые вошли в прогностическую модель: ST_2 (ОШ 2,25; 95% ДИ 2,06–3,29; $p = 0,036$), ИАГ (ОШ 3,28; 95% ДИ 3,09–4,49; $p = 0,012$), ИММЛЖ (ОШ 2,14; 95% ДИ 2,01–3,07; $p = 0,021$):

$Y = -17,01 + 0,16 \times sST_2 \text{ (нг/мл)} + 0,25 \times \text{ИАГ (в час)} + 0,042 \times \text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)}$.

Затем была применена формула:

$$p = \frac{e^y}{1 + e^y},$$

где Р – расчетная вероятность наступления ССО; е – число Эйлера = 2,718281828459045.

При результате расчета по предложенной формуле 0,65 или более оценивают риск развития ССО как высокий, а при менее 0,65 – риск оценивают как низкий.

Результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали, что неблагоприятное течение ХСН с ФВЛЖ у пациентов с СОАС ассоциировано с наличием маркеров наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – повышенной активностью sST_2 , увеличением ИММЛЖ по ЭхоКГ и увеличением ИАГ по результатам полисомнографического исследования ночного сна. Персонифицированный учет этих факторов с последующей математической обработкой по предложенной нами формуле позволяет стратифицировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес у этой категории пациентов с выделением приоритетной группы больных для диспансерного наблюдения с организацией персонифицированных целевых мероприятий, направленных на профилактику осложнений и предотвращение высокой преждевременной смертности у этих пациентов.

Обсуждение

Наиболее сильные корреляции с неблагоприятным характером клинического течения ХСН у пациентов с СОАС по результатам проведенного исследования были установлены для ST_2 . Для этого маркера были выявлены достоверные ассоциации с влиянием на все изучаемые



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксацефином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перебегающая хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок 5
Тел.: [495] 785-01-00, факс: [495] 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

варианты исходов и промежуточных точек – повторные госпитализации, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, развитие ССО. Наряду с неблагоприятным течением уровень ST_2 также достоверно коррелировал с эхокардиографическими параметрами ремоделирования правых и левых отделов сердца и ключевым показателем тяжести СОАС – ИАГ.

Ассоциации с неблагоприятным характером течения ХСН уровней двух других исследуемых биомаркеров – NT-proBNP и СРБ – были менее убедительны. В отсутствие статистически значимых корреляций с неблагоприятным клиническим течением для NT-proBNP определялись вполне закономерные ассоциации с эхокардиографическими параметрами ремоделирования, что соответствует данным литературы [22]. Использование комбинации биомаркеров NT-proBNP и sST_2 не улучшило прогностическую значимость анализа в отношении неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС по сравнению с изолированной оценкой sST_2 , что несколько расходится с данными литературы [18]. Наиболее вероятно, что причиной этого несоответствия следует считать то, что в исследование включались пациенты с ХСН со сниженной ФВЛЖ, у которых преимущественную роль в прогрессировании заболевания играют другие патогенетические звенья [1, 11].

Высокочувствительный СРБ не проявил себя в качестве прогностического маркера, показав отсутствие значимых ассоциаций как с клиническим течением заболевания, так и с параметрами ЭхоКГ. Возможно, это связано с относительно непродолжительным периодом наблюдения [23].

Обращают внимание выявленные корреляции ряда исследуемых биомаркеров с эхокардиографическими параметрами ремоделирования правых и левых камер сердца. Причем для ИАГ как критерия тяжести СОАС установлены взаимосвязи между параметрами преимущественно правых отделов сердца (ΔSPJ , ИРМПЖ, толщина передней стенки ПЖ) и объемом левого предсердия. Данная закономерность вполне логично объясняется особенностями патогенеза СОАС – персистирующим ростом внутригрудного и внутрибрюшного давления при апноэ, постепенным формированием хронической легочной гипертензии, что отмечали в своих работах и другие исследователи [24]. Напротив, молекулярный биомаркер sST_2 коррелировал преимущественно с эхокардиографическими критериями ремоделирования ЛЖ: ФВЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, КСРЛЖ, КДРЛЖ. Данный факт в определенной мере может быть обусловлен большей массой ЛЖ и, возможно, более длительным периодом, который требуется для процессов ремоделирования ЛЖ. Таким образом, нам представляется, что неблагоприятный характер течения ХСН, а также развитие аритмий у паци-

ентов с СОАС исследуемой группы, в определенной степени были связаны с исходным структурным ремоделированием миокарда, коррелирующим с активностью ST_2 в сыворотке крови, а также особенностями изменений легочной гемодинамики при данной патологии.

Выявленное при ретроспективном анализе отсутствие в группах с различным клиническим течением существенных различий по проводимой медикаментозной терапии и приверженности к ней указывает на исключение достоверного влияния данного фактора на исследуемые клинические исходы. Определенный интерес представляет изучение влияния аппаратной РАР-терапии (positive airway pressure) как наиболее эффективного метода коррекции дыхательных расстройств, на характер клинического течения ХСН при СОАС и уровень ST_2 . Однако немногочисленность группы пациентов (всего 8 человек), получающих регулярную РАР-терапию, не позволила достоверно это оценить.

Выявленные множественные значимые ассоциации sST_2 как с клинической картиной, так и с эхокардиографическими и функциональными параметрами, могут свидетельствовать о существенной патогенетической роли изучаемого цитокина при данной сочетанной патологии. Результаты исследований, опубликованные в последние годы в авторитетных изданиях, указывают, с одной стороны, на существенную роль sST_2 в прогрессировании ХСН с ФВЛЖ за счет его гиперэкспрессии в миокарде, с другой стороны, на его некардиальную продукцию и активное участие, в частности, в развитии хронической бронхолегочной патологии [20]. Так, по опубликованным данным, sST_2 как один из функционально значимых представителей семейства цитокинов ИЛ-33 играет существенную роль в процессах формирования фиброза и ремоделирования легочной ткани у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой [25]. Подобная «полиорганность» sST_2 может иметь особое значение в патогенезе ХСН при СОАС, поскольку патогенетические кардиопульмональные взаимоотношения у пациентов этой категории чрезвычайно тесно связаны и развиваются практически одновременно, как и при абдоминальном ожирении [26, 27].

Более тесные ассоциации sST_2 с клиническим течением по сравнению с NT-proBNP, а также то, что поправка на уровень NT-proBNP практически не изменила статистические параметры для sST_2 , может указывать на более высокую чувствительность и специфичность sST_2 в прогнозе течения заболевания по сравнению с NT-proBNP для пациентов с ХСН с ФВЛЖ. Эта гипотеза, несомненно, нуждается в проверке в более крупных исследованиях.

Активное участие sST_2 в формировании фиброза миокарда и легочной ткани [28], а также существенная роль в процессах структурного кардиопульмонального ремоделирования в целом могут свидетельствовать о высокой

прогностической роли этого биомаркера для пациентов с СОАС и ХСН с ФВЛЖ [29]. Есть основания полагать, что данные свойства sST_2 может проявлять, по-видимому, на самых ранних начальных этапах заболевания. При подтверждении этих гипотез в более крупных исследованиях в этой когорте пациентов sST_2 потенциально может стать перспективным ранним биомаркером структурного ремоделирования и неблагоприятного клинического течения, а также персонализированного контроля терапии у пациентов с СОАС.

Заключение

Полученные данные дают основание полагать, что у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне определение концентрации sST_2 может использоваться в качестве неинвазивного маркера для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес

наблюдения, при этом добавление значений индекса апноэ/гипопноэ и индекса массы миокарда левого желудочка в модель увеличивает прогностическую значимость анализа.

Полученные данные позволяют оценивать активность ST_2 в качестве независимого предиктора неблагоприятного клинического течения заболевания и в дальнейшем использовать его при стратификации риска и определения лечебной тактики у этой категории пациентов.

Определенными ограничениями данного исследования, несомненно, явились объем выборки включенных пациентов, ее специфичность (в исследование включались пациенты с исходно заданными клинико-демографическими характеристиками) и относительно непродолжительный период их наблюдения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ehf.30
- Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *Journal of Sleep Research*. 2019;28(5):e12770. DOI: 10.1111/jsr.12770
- Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GYH. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2010;139(1):7–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021
- Tyurin V.P., Savchuk O.V., Proskurnova V.V., Dobrikov E.A., Kulaagina A.M. Obstructive sleep apnea as an independent predictor of cardiovascular mortality. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):126–8. [Russian: Тюрин В.П., Савчук О.В., Проскурнова В.В., Добриков Е.А., Кулагина А.М. Синдром обструктивного апноэ сна, как независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):126–8]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.95.30.022
- Evlampieva L.G., Yaroslavskaya E.I., Kharats V.E. Relationships between obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):58–65. [Russian: Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И., Харац В.Е. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и факторов сердечно-сосудистого риска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):58–65]. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65
- Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2014;10(2):243–50. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.10.001
- Kasai T, Bradley TD. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):119–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.627
- Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):459. DOI: 10.3390/ijms20030459
- Sozer V, Kutnu M, Atahan E, Caliskaner Ozturk B, Hysi E, Cabuk C et al. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(4):1615–22. DOI: 10.1111/crj.12718
- Bayés-Genis A, González A, Lupón J. ST_2 in Heart Failure: The Lungs Claim Their Contribution. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005582. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005582
- Najjar E, Faxén UL, Hage C, Donal E, Daubert J-C, Linde C et al. ST_2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(1):21–7. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583363
- Dalal JJ, Digrajkara A, Das B, Bansal M, Toomou A, Maisel AS. ST_2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. *Indian Heart Journal*. 2018;70(6):822–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.08.019
- Richards AM. ST_2 and Prognosis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2321–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2164
- Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
- McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST_2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):41–8. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.005
- Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(1):e002551. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551
- Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST_2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
- Gabrylska A, Kuna P, Antczak A, Białasiewicz P, Panek M. IL-33 Mediated Inflammation in Chronic Respiratory Diseases – Understand-

- ing the Role of the Member of IL-1 Superfamily. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:692. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00692
20. Bajwa EK, Mebazaa A, Januzzi JL. ST₂ in Pulmonary Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):44B-47B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.040
21. Vasyuk Yu.A., Kopeeva M.V., Korneeva O.N. Recommendations for quantifying the structure and function of heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(3):1-28. [Russian: Васюк Ю.А., Копеева М.В., Корнеева О.Н. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(3):1-28]
22. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2018;154(1):126-35. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.009
23. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(11):8508-25. DOI: 10.1002/jcp.26791
24. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytakin S. Evaluation of Right Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients with Newly Diagnosed Obstructive Sleep Apnea Syndrome without Hypertension. *Cardiology*. 2009;113(3):184-92. DOI: 10.1159/000193146
25. Kotsiou OS, Gourgoulanis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST₂ Axis in Organ Fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2432. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02432
26. Ragusa R, Cabiati M, Guzzardi MA, D'Amico A, Giannessi D, Del Ry S et al. Effects of obesity on IL-33/ST₂ system in heart, adipose tissue and liver: study in the experimental model of Zucker rats. *Experimental and Molecular Pathology*. 2017;102(2):354-9. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.03.002
27. Brodovskaya T.O., Grishchenko O.O., Grishina I.F., Peretolchina T.F. Features of heart remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its comorbid association with obesity in the context of the senilism concept. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4:27-34. [Russian: Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:27-34]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-27-34
28. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Frati L, Corsi Romanelli MM. ST₂/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019;116:105619. DOI: 10.1016/j.bio-cel.2019.105619
29. Sharim J, Daniels LB. Soluble ST₂ and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(6):41. DOI: 10.1007/s11886-020-01288-z

Васильцева О. Я.¹, Витт К. Н.², Чернявский А. М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ЖЕНЩИН

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) обычно является диагнозом исключения. На верификацию более часто встречающейся патологии тратится время, дефицит которого может стать критическим с точки зрения возможностей лечения легочной эмболии и спасения жизни пациента. Поскольку ТЭЛА – острое заболевание, временное окно оказания медицинской помощи во многом определяет прогноз, поэтому дифференциально-диагностический ряд должен включать тромбоэмболию уже на первом этапе общения с пациентом. При этом важно выявлять факторы риска развития ТЭЛА с учетом личности пациента и гендерной принадлежности. Полученные данные могут помочь врачу быстрее сориентироваться в отношении целесообразности визуализирующих исследований – вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, ангиопульмонографии, компьютерной томографической ангиопульмонографии. У женщин важно проводить целенаправленный сбор такой специфической информации, как наличие миомы матки больших размеров, прием комбинированных пероральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии; выяснять, как давно были беременность и роды, страдает ли она тромбофилией, онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова Тромбоэмболия легочной артерии; женщины; факторы риска

Для цитирования Vasil'tseva O. Ya., Vitt K. N., Cherniavsky A. M. Features of pulmonary thromboembolism in women. *Kardiologiya*. 2021;61(11):89–97. [Russian: Васильцева О. Я., Витт К. Н., Чернявский А. М. Особенности легочной тромбоэмболии у женщин. *Кардиология*. 2021;61(11):89–97]

Автор для переписки Васильцева Оксана Ярославна. E-mail: vasil'tseva_o@meshalkin.ru

Путь к диагнозу тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) традиционно является непростым в клинической практике. В большинстве случаев первоначально врач старается исключить такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения), хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония и ряд других синдромосходных патологий. Тромбоэмболия чаще становится диагнозом исключения, а не полноправной диагностической версией предварительного клинического диагноза в ряду известных нозологических форм. Несмотря на активную разработку и широкое внедрение протоколов по первичной профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в хирургических и терапевтических стационарах, у пациентов с онкологическими заболеваниями, при беременности и во время родов, частота развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) за последние десятилетия не только не уменьшилась, но и сохранила тенденцию к росту [1].

Одышка – наиболее частый симптом ТЭЛА, однако не всегда она ассоциируется у врачей разных специальностей с необходимостью верификации легочной эмболии [2]. Соответственно не проводится целенаправленный поиск известных факторов риска (ФР) и источников первичного тромбообразования. Однако важность их учета при ведении пациента трудно переоценить.

Показано, что лица старше 40 лет имеют более высокий риск развития легочной эмболии, чем молодые, и на каждое десятилетие жизни этот риск удваивается [3]. По поводу возраста, который следует квалифи-

цировать как пороговый в отношении риска развития ТЭЛА, вопрос остается нерешенным. Наиболее корректно, по-видимому, рассматривать возраст как интегральный показатель, за которым стоит накопленный «багаж» тех или иных заболеваний, а также изменений системы гемостаза, определяющих большую склонность к тромботическим осложнениям.

Y. Y. Feng и соавт. [4] выявили значительную разницу в сроке постановки диагноза легочной эмболии у лиц разного возраста: у пожилых пациентов он был больше. По данным Регистра ТЭЛА г. Томска, также выявлена связь между возрастом пациентов и диагностикой ТЭЛА [5]. Так, возраст моложе 60 лет повышал шансы врачей диагностировать ТЭЛА в 2,5 раза (отношение шансов – ОШ 2,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,64–4,08; $p < 0,001$), возраст 60 лет и старше, как и возраст 70 лет и старше, практически не влияли на качество диагностики. Анализ данных с десятилетним шагом выявил, что у пациентов возрастного диапазона 40–49 лет шансы диагностики ТЭЛА были в 5 раз выше, чем у лиц другого возраста (ОШ 5,3; 95% ДИ 12,38–20,37; $p = 0,001$). Возраст 50–59 лет также повышал шансы диагностики ТЭЛА, но уже в 1,9 раза (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,1; $p = 0,016$). В возрастных группах 30–39 лет, 60–69 лет и 70–79 лет не выявлено влияния возраста на шансы диагностировать легочную эмболию. Таким образом, наиболее частое прижизненное распознавание ТЭЛА ассоциировалось с возрастом 40–49 лет, что является в некотором смысле парадоксом, поскольку возраст старше 60 лет,

согласно российским и европейским рекомендациям, позиционируется как самостоятельный ФР развития тромбоза и должен настраивать врачей на дифференциальный диагноз в отношении возможной ТЭЛА у пациента. Необходимо подчеркнуть, что в молодом возрасте тромбоз встречается редко, однако молодой возраст не гарантирует безопасности в отношении ее развития. Независимыми ФР развития легочной эмболии у молодых пациентов чаще выступают иммобилизация, ТЭЛА или тромбоз глубоких вен (ТГВ) в анамнезе, сердечная недостаточность [6].

Данные о гендерном влиянии в отношении развития ТЭО противоречивы, что, по нашим представлениям, связано с его значительной вариабельностью как у мужчин, так и у женщин в различные периоды жизни. Так, в регистре RIETE доля лиц в возрасте 18–24 лет из числа всех пациентов с ВТЭ составила 2%. При этом 97% молодых пациентов с ТЭЛА имели низкий прогностический риск 30-дневной смерти по шкале PESI, а 90% – очень низкий риск. Женщины среди них составили 63%, а число лиц женского пола с ТЭЛА – 43%. При этом 69% женщин с ВТЭ принимали комбинированные пероральные контрацептивы или были беременны (10%) [7].

Возможно, сами ФР развития ВТЭ могут влиять на текущее местоположение ТГВ у мужчин и женщин. Так, в исследовании Y. Benjamini [8] недавняя операция была связана с дистальным ТГВ у мужчин и женщин, тогда как рак – с проксимальным ТГВ у мужчин и женщин. Беременность была связана с проксимальным ТГВ (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,20–0,60), тогда как гормональная терапия (75% пероральная контрацепция) была связана с дистальным ТГВ (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,16–1,96). Эти данные дают возможность предположить, что ФР развития ВТЭ могут влиять на текущее местоположение ТГВ у мужчин и женщин. Тем не менее точные выводы затруднены из-за ограничений в организации исследования, включая множественное тестирование [8].

Считается, что женщины подвергаются более высокому риску развития ВТЭ в течение репродуктивного периода [9, 10]. У мужчин риск увеличивается в более старшем возрасте. Несколькими научными группами выявлена большая доля изолированных дистальных ТГВ у женщин по сравнению с мужчинами [11–13]. При этом показано, что женщины подвергаются более частым ультразвуковым исследованиям вен нижних конечностей по сравнению с мужчинами по поводу состояний без ВТЭ, таких как варикозное расширение вен (которое чаще встречается у женщин) [14]. В то же время считается, что эмболический потенциал дистального ТГВ намного ниже, чем проксимального ТГВ [15]. Видимо, поэтому в ряде исследований оказалось, что мужчины имеют в 3,6 раза более высокий риск рецидива ВТЭ по сравнению с жен-

щинами [16]. Действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов для оценки 30-дневного прогноза предлагается использовать шкалу PESI, в которой мужской пол учитывается как один из неблагоприятных факторов [3, 17]. По данным 10-летнего городского госпитального регистра ТЭЛА г. Томска (2003–2012 гг.), наиболее «типичными» (т.е. часто встречающимися) случаями ТЭЛА были случаи у женщин в возрасте 45 лет и старше, госпитализированных в терапевтические стационары бригадами скорой медицинской помощи [18]. При этом в группе лиц с ТЭЛА и летальным исходом женщины преобладали (60,5%) и были существенно старше мужчин. У мужчин ТЭЛА развивалась в более молодом возрасте, чаще захватывая трудоспособный период. Вероятно, это объясняется современными особенностями структуры населения как в России в целом, так и в Томске, в частности [19]. Подобные гендерно-возрастные соотношения выявлены и другими исследователями [20, 21].

Известно, что заболеваемость ВТЭ в репродуктивном возрасте у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Принято считать, что это объясняется использованием гормональных контрацептивов и беременностью в этот период жизни [9, 10, 22, 23]. Поскольку беременность создает условия для реализации триады Вирхова, она предрасполагает к ТЭО и без иных ФР [24–26]. У беременных женщин происходит прогрессивное увеличение содержания прокоагуляционных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровня протеина S на 40%. Торможение фибринолиза в это время связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (РАИ-2), а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии РАИ-1 на эндотелии [27–29]. Физиологическая беременность увеличивает риск развития ТЭО в 4–6 раз [30]. В то же время верификация тромбоза и эмболии при беременности обычно задерживается вследствие неспецифической симптоматики, которая часто неверно интерпретируется. В таких ситуациях ввиду физиологических и анатомических изменений широко используемые у небеременных женщин диагностические тесты несостоятельны, их результаты нельзя адекватно перенести на беременных. Ряд исследователей отмечают двукратное увеличение концентрации фибриногена в плазме и угнетение фибринолитической и антитромбиновой активности плазмы, значительное повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера в дородовом периоде [29, 31]. ТЭЛА остается одной из основных непосредственных причин материнской смертности и составляет 3,5–6,3% случаев [32, 33]. Частота развития ТЭО во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов [24]. К ФР, непосредственно связанным с беременностью, относят возраст старше 35 лет, количество ро-

дов в анамнезе, применение вспомогательных репродуктивных технологий, синдром гиперстимуляции яичников, множественные беременности, преэклампсию, послеродовое угнетение лактации, тромбоцитоз после кесарева сечения, анемию, кровотечение, трансфузии, 3 родов и более в анамнезе [34–36]. Риск развития ВТЭ, ассоциированный с одним из перечисленных выше факторов, достаточно низок, но сочетание указанных факторов его значительно увеличивает. У 80% беременных женщин эмболия возникает в течение 1-й недели послеродового периода, причем после планового кесарева сечения в 2–3 раза чаще, чем после естественного родоразрешения. Следует также подчеркнуть, что экстренное кесарево сечение дополнительно повышает риск развития ВТЭ в 2 раза. Таким образом, риск развития ВТЭ у женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения в экстренном порядке, как минимум в 4 раза превышает риск развития ВТЭ у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути [34–36]. Частота развития ТЭО также значительно увеличивается при операции наложения акушерских щипцов, ручном отделении плаценты, при разрывах мягкого родового канала. Смертельные исходы в случае развития ТЭЛА после нормальных родов составляют 0,03%, при проведении влагалищных операций – 0,18%, после кесарева сечения – 1,3–1,7% [37]. Риск первичного или повторного венозного тромбоза более высок после рождения ребенка и быстро снижается к 6-й неделе после родоразрешения [36, 38]. Послеродовые тромбофлебиты выявляются в 0,12–5,0% случаев. ТЭЛА в послеродовом периоде встречается в 10% случаев [33]. Летальность при ВТЭ в целом колеблется от 8 до 30% и зависит от уровня диагностики, тактики лечения, ведения беременности и родов, а также сопутствующей патологии [39]. Однако даже при ранней диагностике ТЭЛА смертность у беременных с легочной эмболией остается высокой и составляет 2–7% [40]. В условиях нестабильной гемодинамики уровень смертности повышается до 50%, при этом проведение эмболектонии этим пациентам еще больше увеличивает летальность [41]. При оценке риска тромбозов в процессе вынашивания беременности и при определении показаний к назначению антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде в настоящее время огромное значение уделяют анализу семейного анамнеза ВТЭ. По данным ряда авторов, вне зависимости от наличия тромбофилии у пациенток, близкие родственники которых перенесли ВТЭ, риск тромбоза повышается в 2–4 раза [42]. По ретроспективным данным, частота рецидивов ВТЭ в последующую беременность достигает 15% [43]. По нашему мнению, это свидетельствует прежде всего о том, что индукторы части протромботических процессов пока неизвестны, и представления о маркерах тромбофилии требуют дальнейшего совершенствования. Ряд исследователей показали, что ТГВ развивается в 6–7 раз чаще (до 90%) в левой нижней ко-

нечности, чем в правой. Это связывают со сдавлением левой подвздошной вены пересекающей ее возле правой подвздошной артерии аортой [34, 38]. Тромбоз яичниковых вен является редкой патологией и встречается практически исключительно в послеродовом периоде при родоразрешении через естественные родовые пути, в большинстве случаев на 7–13-й день после родов и в 90% случаев с правой стороны. В отсутствие лечения летальность в подобных ситуациях может достигать 50% [44].

В течение последних десятилетий наблюдается значительный рост числа случаев использования искусственных репродуктивных технологий, что позволяет отслеживать и изучать влияние экстракорпорального оплодотворения на организм женщины [45, 46]. Стимуляция овуляции сопровождается склонностью системы гемостаза к гиперкоагуляции в связи с повышением уровня таких коагуляционных факторов, как фактор V, фибриноген, фактор Виллебранда, фрагменты протромбина 1+2 и D-димер, а также ряда маркеров тромбофилии, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов, снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. Частота развития ВТЭ у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения, согласно мировым данным, невысока (0,1–0,3%), и развиваются они в среднем через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [47]. При этом, по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, в целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения, в 10 раз выше, а при наличии синдрома гиперстимуляции яичников ТЭО развиваются примерно у 4% женщин, т.е. риск развития ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз [48]. Чаще у них развиваются ВТЭ, однако у 25% пациенток диагностируются артериальные тромбозы, причем в 65% случаев они представлены инсультами. В 85% случаев при ВТЭ и в 35% случаев с артериальными тромбозами эти осложнения возникают уже после наступившей беременности, и более чем в 75% случаев у этих пациенток выявляется синдром гиперстимуляции яичников [49]. Представляет интерес, что, в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илеофemorальных тромбозов (70%), у пациенток, подвергшихся процедуре экстракорпорального оплодотворения, преобладали ТГВ верхних конечностей (60%), включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены, а также вен головного мозга [50]. Считается, что риск тромбозов в программах экстракорпорального оплодотворения превышает риск развития геморрагических осложнений, поэтому в подобных ситуациях назначение профилактической патогенетически обоснованной комплексной антитромботической терапии является серьезной задачей, обеспечивающей и успех беременности,

и сохранность здоровья женщины. Обследование в целях выявления генетической и приобретенной тромбофилии показано всем пациенткам с акушерскими осложнениями (синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, тяжелая преэклампсия и т. д.), а также с бесплодием, отягощенным личным и семейным тромбофизическим анамнезом.

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей малого таза у женщин. Она выявляется у 20–40% пациенток репродуктивного возраста [51]. Миома матки больших размеров, которая сдавливает окружающие ткани, нарушая циркуляцию крови в венах малого таза, также может стать причиной ТЭЛА [52, 53].

Риск развития тромбофизических и тромбоэмбофизических осложнений может значительно увеличиваться при наличии у пациентов врожденных или приобретенных тромбофизических состояний [54, 55]. Распространенность их достаточно высока и составляет среди европейских женщин около 5% [56]. Выявлено уже несколько десятков генетических полиморфизмов, наличие которых ассоциировано с развитием протромбофизических сдвигов в системе гемостаза. Наиболее известны из них мутации генов фактора V (лейденская мутация, G1691A), протромбина (G20210A) и гомозиготное носительство термоллабильного варианта гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), а также дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, резистентность к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, наличие антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII, увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [57–60]. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden лейденская мутация, протромбина, дефицит протеинов C и S, антитромбина III) и антифосфолипидный синдром в среднем встречаются у 15–20% населения, а при венозных тромбозах, по данным литературы, частота тромбофилий достигает 50% [61]. При этом в настоящее время наличие генетических полиморфизмов не ассоциируется с состоянием базальной гиперкоагуляции. Считается, что генетические полиморфизмы способствуют более интенсивному ответу системы гемостаза, который может произойти даже на небольшую провокацию. Таким образом, при неблагоприятном стечении обстоятельств генетические полиморфизмы могут играть роль триггера и привести к развитию клинически значимого тромбоза [62]. К наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭ относят гомозиготную мутацию V фактора; гомозиготную мутацию протромбина G20210A; сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина; дефицит антитромбина III; дефицит протеина C; дефицит протеина S [36]. Пенетрантность фенотипов тромбо-

за значительно повышается при гомозиготном носительстве, сочетании нескольких нарушений гемостаза, в присутствии факторов высокого, умеренного и низкого риска развития ВТЭ [17, 57]. Кроме того, показано, что риск развития тромбоэмболии у носителей V фактора увеличивается с возрастом [63].

Воздействие комбинированных пероральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии эстрогенами у лиц с тромбофилиями многократно увеличивает риск развития ВТЭ [57, 64]. Оптимальной тактикой ведения женщин является обследование в целях выявления генетических полиморфизмов системы гемостаза, ФР развития ТЭЛА и, на основании полученной информации, выбор адекватных методов контрацепции [65]. Согласно отчетам Европейского агентства лекарственных средств в 2014 г., частота новых случаев артериальных и венозных тромбозов оценивается как 6–9,9 случая на 10 тыс. женщин в год [65]. При этом современные низкодозовые комбинированные пероральные контрацептивы считаются достаточно благополучными с точки зрения развития тромбофизических осложнений и вызывают незначительное (на 10–20%) увеличение концентрации фибриногена, факторов VII, VIII и X, а также снижение на 10–20% содержания активного протеина S [66, 67]. Однако для ряда пациенток в условиях имеющейся патологии этого влияния достаточно для развития массивной ТЭЛА. Известными ФР развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов являются также артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, возраст старше 35 лет у женщин и высокие дозы эстрогена в комбинированных пероральных контрацептивах [65, 66, 68, 69]. Несмотря на наличие у пациентки тех или иных ФР развития легочной эмболии, до настоящего времени в каждом конкретном случае остается неясным, реализуется ли ТЭЛА при их наличии. В то же время в ряде работ показано, что для ее реализации большое значение имеет комбинация ФР, оказывающих потенцирующее воздействие [70, 71]. Так, сочетание нескольких ФР с приемом комбинированных пероральных контрацептивов может увеличить вероятность развития тромбоэмболии в 5–10 раз и более [72–74]. Пероральная гормональная заместительная терапия повышает риск развития ВТЭ у женщин в 3,5 раза [69]. Поэтому она всегда должна назначаться обоснованно и с учетом имеющихся у пациентки ФР развития ТЭО, сопровождаться индивидуальными профилактическими мероприятиями [65, 75]. В каждом случае важно проинформировать женщину о возрастающем риске развития ВТЭ, который несет с собой гормональная заместительная терапия, и о необходимости динамического наблюдения врача. Ряд исследований продемонстрировали также прокоагулянтное влияние менопаузы на систему гемоста-

за, которое объясняется развитием резистентности к активированному протеину С, не связанной с мутацией фактора V [76].

Генетические формы тромбофилии очень распространены и весьма характерны для метаболического синдрома [77]. В течение последних десятилетий жировая ткань рассматривается не только как энергетическое депо, но как эндо- и паракринный орган, способный влиять на другие органы и системы [78–80]. В связи с этим ее роль в регуляции тромбообразования значительно упрочена. Выявлена связь патологической прибавки массы тела за период гестации с высоким риском развития гестационной АГ и преэклампсии [81]. Показано, что у женщин с избыточной массой тела при использовании комбинированных пероральных контрацептивов риск развития ВТЭ увеличивался многократно (ОШ 23,78; 95% ДИ 13,35–42,34). Сочетание ожирения с мутацией фактора V повышало риск в 7–9 раз (ОШ 7,86; 95% ДИ 4,70–13,15), а наличие полиморфизма по протромбину 20210А – в 6,6 раза [72].

АГ является универсальным ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний [82], в том числе она повышает риск развития легочной эмболии [3, 17]. Распространенность АГ у женщин значительно увеличивается при беременности, ожирении, после менопаузы.

Онкологические больные среди пациентов с тромбозом вен и ТЭЛА составляют, по разным данным, от 4 до 20%. Около 13% из них – больные, получающие химиотерапию. Среди причин смерти онкологических больных ВТЭ занимают одно из лидирующих мест [83]. Возможно, частота развития ТГВ и ТЭЛА у них занижена, так как, по данным аутопсии, ВТЭ у пациентов этого контингента выявляются значительно чаще (до 50%), чем по клиническим данным [84, 85]. Наличие онкопатологии сопровождается увеличением риска тромбоза вен в 4,1 раза, химиотерапия повышает этот риск в 6,5 раза. При этом первичное расположение злокачественных новообразований в желудочно-кишечном тракте, головном мозге, легких, почках, «гинекологические» (опухоли молочной железы, яичников, матки), а также онкогематологические локализации, традиционно считаются заболеваниями, наиболее подверженными ВТЭ [86].

Развитие наиболее тяжелого позднего осложнения ТЭЛА – хронической постэмболической легочной гипертензии, согласно данным ряда исследований, значительно варьирует (0,4–14,7%) среди выживших пациентов, причем у женщин и мужчин встречается одинаково часто [87–89].

Следует признать, что такие специфические гендерные факторы, как дородовой и послеродовой периоды, наличие миомы матки больших размеров, гормональная заместительная терапия, прием комбинированных перораль-

ных контрацептивов, онкопатология формируют риск развития ВТЭ у женщин различного возраста. Значение этих заболеваний нередко упускается при сборе анамнеза, оценке клинической ситуации и влияния на прогноз. Это создает дополнительные трудности при определении дифференциально-диагностического ряда, увеличивает время до назначения визуализирующих исследований легочной эмболии, таких как ангиопульмонография, вентилационно-перфузионное сканирование легких, компьютерная томографическая ангиопульмонография и время до назначения антитромботической терапии. Очевидно, что своевременная верификация ТЭЛА и назначение адекватного лечения позволят во многих случаях предотвратить летальный исход и формирование хронической легочной гипертензии.

При появлении у женщины одышки неясного генеза, ухудшения самочувствия без явной причины, кровохарканья, внезапной немотивированной потери сознания необходимо помнить о возможности развития ТЭЛА и проводить целенаправленный сбор такой специфической для нее информации, как прием комбинированных пероральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, наличие миомы матки больших размеров, выяснять, как давно были беременность и роды, страдает ли она тромбофилией, онкологическими заболеваниями, поскольку эта информация значительно облегчит поиск причин нарушения самочувствия, позволит сократить время до установления правильного диагноза и начала лечения. Как и при других острых состояниях, например, при инфаркте миокарда, у лиц с ТЭЛА время определяет прогноз, поэтому организация медицинской помощи должна быть предельно конкретной и рациональной. Важнейшим аспектом ее оказания является построение оптимальной маршрутизации, этапность которой адаптирована к реальным возможностям применения рекомендаций [3, 17].

Заключение

В связи с этим основным вкладом руководящих органов здравоохранения административных территорий являются определение и четкое нормативное закрепление пути следования пациента с предполагаемой ТЭЛА, конкретных учреждений, задействованных в лечебно-диагностическом процессе, и объема оказания медицинской помощи на каждом этапе [90]. Это серьезный резерв, имеющий первостепенное значение в ведении пациентов с ТЭЛА. До настоящего времени он не используется, однако способен значительно улучшить течение заболевания и прогноз.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.04.2020

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(8):464–74. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83
2. Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):103–8. [Russian: Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозов легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):103–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283
4. Feng Y-Y, Chang W-H, Huang S-T, Huang M-Y. Comparison of Pulmonary Embolism and Subsequent Cardiovascular Events Between Elderly and Young Patients in the Emergency Department. *International Journal of Gerontology*. 2012;6(2):90–2. DOI: 10.1016/j.ijge.2012.01.010
5. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhova I.N., Krestinin A.V., Stefanova E.V., Karpov R.S. The influence of the main nosological pathology and the chosen medical strategy on the outcome of pulmonary embolism. *Kardiologiya*. 2017;57(1):37–41. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбозов легочной артерии. *Кардиология*. 2017;57(1):37–41]
6. Lee EY, Neuman MI, Lee NJ, Johnson VM, Zurakowski D, Tracy DA et al. Pulmonary Embolism Detected by Pulmonary MDCT Angiography in Older Children and Young Adults: Risk Factor Assessment. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(6):1431–7. DOI: 10.2214/AJR.11.8005
7. Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, Villalba JC, Bickdeli B, Hirmerova J et al. Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;63:27–33. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.02.007
8. Benjamini Y. Simultaneous and selective inference: Current successes and future challenges. *Biometrical Journal*. 2010;52(6):708–21. DOI: 10.1002/bimj.200900299
9. Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamulyák EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice SP's when treating young women with venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(9):1417–29. DOI: 10.1111/jth.14549
10. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex Difference in Risk of Second but Not of First Venous Thrombosis: Paradox Explained. *Circulation*. 2014;129(1):51–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004768
11. Trincherio A, Scheres LJJ, Prochaska JH, Ambaglio C, Wild PS, Middeldorp S et al. Sex-specific differences in the distal versus proximal presenting location of acute deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018;172:74–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.025
12. Barco S, Klok FA, Mahé I, Marchena PJ, Ballaz A, Rubio CM et al. Impact of sex, age, and risk factors for venous thromboembolism on the initial presentation of first isolated symptomatic acute deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. 2019;173:166–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.056
13. Bauersachs R, Riess H, Hach-Wunderle V, Gerlach H, Carnarius H, Eberle S et al. Impact of gender on the clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(04):710–7. DOI: 10.1160/TH09-10-0705
14. Campbell B. Varicose veins and their management. *BMJ*. 2006;333(7562):287–92. DOI: 10.1136/bmj.333.7562.287
15. Kirienko A.I., Chernyavskiy A.M., Andriyashkin V.V. Pulmonary embolism. How to treat and prevent. -M.: Medical Information Agency;2015. - 280 p. [Russian: Кириенко А.И., Чернявский А.М., Андрияшкин В.В. Тромбоз легочных артерий. Как лечить и предотвращать. - М.: Медицинское информационное агентство, 2015. - 280с]. ISBN 978-5-9986-0224-5
16. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d813. DOI: 10.1136/bmj.d813
17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
18. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Krestinin A.V., Karpov R.S. Thromboembolism of pulmonary artery branches based on the registry data of Tomsk hospitals. *Clinical Medicine*. 2013;91(3):28–30. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Тромбоз ветвей легочной артерии по данным Регистра стационаров Томска. *Клиническая медицина*. 2013;91(3):28–30]
19. Kladov S.Yu., Konobievskaya I.N., Karpov R.S. Factors of demographic instability of the population of the Tomsk region. -Tomsk: Printing Manufactory;2009. - 215 p. [Russian: Кладов С.Ю., Конобьевская И.Н., Карпов Р.С. Факторы демографической нестабильности населения Томской области. - Томск: Печатная мануфактура, 2009. - 215с]. ISBN 978-5-94476-166-8
20. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):700–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.071
21. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagirniyak O.A. Management of patients with pulmonary embolism in the cardiac hospital from positions of modern European society of cardiology guidelines. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:90–6. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. Ведение пациентов с тромбозом легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных Рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:90–6]
22. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Reviews*. 2014;28(3):123–33. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.005
23. Tagalakakis V. Sex may matter when it comes to the presenting location of deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. 2019;173:164–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.12.001
24. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(4):27–36. [Russian: Акиншина С.В., Макацария А.Д., Битсадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозов во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(4):27–36]
25. Miyoshi T, Kawakami H, Hori R, Nakanishi K, Kusumoto T, Kono Y et al. Massive pulmonary embolism with cardiac arrest in pregnancy: A case report. *Journal of Cardiology Cases*. 2019;19(6):186–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2019.01.004
26. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Advances*. 2018;2(22):3226–56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024828
27. Stryuk R.I., Bunin Yu.A., Guryeva V.M., Irtyuga O.B., Kokov L.S., Kolomatskaya O.E. et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(3):91–134. [Russian: Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртюга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):91–134]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134

28. Shakurova E.Yu., Yastrebov M.A. A case of successful thrombolysis in massive pulmonary embolism in pregnancy. *Gynecology*. 2016;18(6):61–2. [Russian: Шакурова Е.Ю., Ястребов Е.Ю. Случай успешного тромболитического лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии у беременной. *Гинекология*. 2016;18(6):61–2]
29. Akinshina S.V., Bitsadze V.O. Pulmonary artery embolism in obstetric practices. *Medical Council*. 2017;13:94–108. [Russian: Акиншина С.В., Бицадзе В.О. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. *Медицинский совет*. 2017;13:94–108]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-94-108
30. James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2015;105(3):159–66. DOI: 10.1002/bdrc.21106
31. Kligunenko E.N. Current recommendations for prevention and treatment of thromboembolic complications in obstetrics. *Emergency medicine*. 2010;3:20–5. [Russian: Клигуненко Е.Н. Современные рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений в акушерстве. *Медицина неотложных состояний*. 2010;3:20–5]
32. Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. -New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division;2001. - 622 p. ISBN 978-0-07-134834-8
33. Egorova A.T., Karpenko L.V. Maternal deaths from pulmonary embolism in Krasnoyarsk Krai for 13 years (1989–2001). *Siberian Medical Review*. 2002;4(24):19–20. [Russian: Егорова А.Т., Карпенко Л.В. Материнская смертность при тромбоэмболии легочной артерии по Красноярскому краю за 13 лет (1989–2001 гг.). *Сибирское медицинское обозрение*. 2002;4(24):19–20]
34. Grishchenko O.V., Korovay S.V. Pulmonary thromboembolism in obstetric practice. *News of medicine and pharmacy*. 2011;2(381):5–13. [Russian: Грищенко О.В., Коровой С.В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. *Новости медицины и фармации*. 2011;2(381):5–13]
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline №37b. -London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;2015. - 32 p. [Av. at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>]
36. Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations (treatment protocol). Letter N 15-4/10/2-3792 from 27 may 2014. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо №15-4/10/2-3792 от 27 мая 2014 г. Доступно на: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/429/5_profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-v-akusherstve-i-ginekologii.pdf]
37. Serov V.N., Makatsaria A.D. Thrombotic and hemorrhagic complications in obstetrics. -M.: Medicine;1987. - 289 p. [Russian: Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. - М.: Медицина, 1987. - 289с. Доступно на: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/04/Tromboticheskie-i-gemorragicheskie-oslozhneniya-v-akusherstve.pdf>]
38. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006;23(2):95–116. DOI: 10.1017/S0265021505002164
39. Kharkevich O.N., Kurlovich I.V., Korshikova R.L. Management of pregnancy and childbirth in women with pulmonary embolism. *Medical news*. 2007;2(1):19–28. [Russian: Харкевич О.Н., Курлович И.В., Коршикова Р.Л. Ведение беременности и родов у женщин с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинские новости*. 2007;2(1):19–28]
40. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: Case report and review of literature. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;49(3):331–3. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2009.01004.x
41. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5
42. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Keaton C et al. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(20):1439–44. DOI: 10.1056/NEJM200011163432002
43. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87(10):1095–108. PMID: 12368166
44. Salomon O, Apter S, Shaham D, Hiller N, Bar-Ziv J, Itzhak Y et al. Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999;82(3):1015–9. PMID: 10494756
45. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.Y. Thrombophilia and thromboembolic complications associated with use of assistive reproductive technologies. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):89–96. [Russian: Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Стулева Н.С., Машкова Т.Я. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):89–96]
46. Stuleva N.S., Khizroeva D.K., Mashkova T.Y., Abramyan G.R. Circulation of antiphospholipid antibodies and IVF failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(3):6–10. [Russian: Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.М., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(3):6–10]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.006-010
47. Chan W-S, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ‘ART’ behind the clot. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(8):1673–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02026.x
48. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Human Reproduction*. 2005;20(12):3307–12. DOI: 10.1093/humrep/dei235
49. Ou Y-C, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY et al. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: Case report. *Human Reproduction*. 2003;18(11):2375–81. DOI: 10.1093/humrep/deg470
50. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Human Reproduction Update*. 2008;14(6):623–45. DOI: 10.1093/humupd/dmn031
51. da Silva APF, Mello L de A, Santos ERR dos, Paz ST, Cavalcanti CLB, Melo-Junior MR de. Histopathological and Digital Morphometrical Evaluation of Uterine Leiomyoma in Brazilian Women. *Obstetrics and Gynecology International*. 2016;2016:2968410. DOI: 10.1155/2016/2968410
52. Fernandes FLA, Dinardo CL, Terra-Filho M. Uterine myoma as a cause of iliac vein thrombosis and pulmonary embolism: common disease, rare complication. *Respirology Case Reports*. 2014;2(4):132–4. DOI: 10.1002/rcr2.79
53. Khademvatani K, Rezaei Y, Kerachian A, Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rostamzadeh A. Acute pulmonary embolism caused by enlarged uterine leiomyoma: A rare presentation. *American Journal of Case Reports*. 2014;15:300–3. DOI: 10.12659/AJCR.890607
54. Ovchinnikov Yu.V., Panfilov D.N., Zelenov M.V., Suvorov V.V., Popov A.V. Pulmonary thromboembolism in women using oral hormonal contraceptives. *Clinical Medicine*. 2015;93(10):58–66. [Russian: Овчинников Ю.В., Панфилов Д.Н., Зеленев М.В., Суворов В.В., Попов А.В. Тромбоэмболия легочной артерии у женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы. *Клиническая медицина*. 2015;93(10):58–66]
55. Shilova A.N., Karpenko A.A., Karmadonova N.A., Starosotskaya M.V., Klevanets Yu.E. Features of the treatment of pulmonary embolism with hematogenous thrombophilia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(3):71–4. [Russian: Шилова А.Н., Карпенко А.А., Карма-

- донова Н. А., Старосоская М. В., Клеванец Ю. Е. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(3):71-4]
56. Dulíček P, Malý J, Pecka M, Beránek M, Čermáková E, Malý R. Venous Thromboembolism in Young Female While on Oral Contraceptives: High Frequency of Inherited Thrombophilia and Analysis of Thrombotic Events in 400 Czech Women. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009;15(5):567-73. DOI: 10.1177/1076029608325544
57. Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkin L.P. Evolution of ideas about thrombophilia and its role in human reproduction problems. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;2:4-9. [Russian: Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роль в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*. 2013;2:4-9]
58. Makatsaria A.D., Akinshina S.V. Thrombosis of unusual sites and thrombophilia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):97-111. [Russian: Макацария А.Д., Акиншина С.В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):97-111]
59. Maylyan E.A., Maylyan D.E. Molecular genetics fundamentals and women diseases genetic risk factors. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;1:33-40. [Russian: Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний у женщин. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;1:33-40]
60. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E., Abramyan R.R., Andreva M.D., Makatsariya A.D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Pathogenesis issues. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(2):32-53. [Russian: Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(2):32-53]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053
61. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *International Angiology*. 2013;32(2):111-260. PMID: 24402349
62. Lobastov K.V., Dementieva G.I., Laberko L.A. Current Insights on the Etiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis: Virchow's Triad Revision. *Flebologia*. 2019;13(3):227-35. [Russian: Лобастов К.В., Деметиева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова. *Флебология*. 2019;13(3):227-35]. DOI: 10.17116/flebo201913031227
63. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(2):305-11. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x
64. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O. Prevention of repeated pregnancy complications in conditions of thrombophilia. *Manual for Doctors*. -M.: Triada-X;2008. - 152 p. [Russian: Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. - М.: Триада-X, 2008. -152с]. ISBN 5-824-0142-2
65. Veropotvelyan P.N., Tsehmistrenko I.S., Narytnik T.T., Goruk P.S., Shutenko T.V. The use of hormonal contraception and the risk of thrombotic events. *Medical aspects of women's health*. 2016;8(105):12-21. [Russian: Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Нарытник Т.Т., Горук П.С., Шутенко Т.В. Применение гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Медицинские аспекты здоровья женщин*. 2016;8(105):12-21]
66. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest*. 2008;133(6):844S-886S. DOI: 10.1378/chest.08-0761
67. Birs M.H. Manual of Medicine. Diagnosis and treatment. Trans. from english ed. Chuchalin A.G. 2nd ed. -M.: Litterra;2011. - 3744 p. [Russian: Бирс М.Х. Руководство по медицине. Диагностика и лечение. Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд. - М.: Литтерра, 2011. - 3744с]. ISBN 978-5-904090-37-1
68. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. -Geneva: WHO;2015. - 276 p. ISBN 978-92-4-154915-8
69. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;99:272-85. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.007
70. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Karpov R.S. Venous thromboembolism: versatility of risk factors. *The Doctor*. 2014;8:5-9. [Russian: Васьильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Венозная тромбоэмболия. Многогранность факторов риска. *Врач*. 2014;8:5-9]
71. Prilepskaya V.N., Serov V.N., Nazarova N.M. Guide to contraception. 4th edition. -M.: MEDpress-inform;2017. - 463 p. [Russian: Прилепская В.Н., Серов В.Н., Назарова Н.М. Руководство по контрацепции. 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2017. - 463с]. ISBN 978-5-00030-504-1
72. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(6):R221-30. DOI: 10.1530/EJE-14-0527
73. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010;95(1):119-25. DOI: 10.3324/haematol.2009.011866
74. Shishkova V.N. H. Шишкова. Pitfalls of modern contraception: focus on the risk of thrombosis and metabolic disorders. *Zemsky doctor*. 2012;3(14):5-11. [Russian: Шишкова В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения. *Земский врач*. 2012;3(14):5-11]
75. Vorob'ev A.V., Zimovina U.V., Kvikviniya I.Z. Hormone replacement therapy and prevention of thrombotic complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):27-33. [Russian: Воробьев А.В., Зимовина У.В., Квиквиния И.З. Заместительная гормональная терапия и профилактика тромботических осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):27-33]
76. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, Stefanick ML, Cochrane B, Scarabin P-Y et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative hormone therapy clinical trials. *Menopause*. 2014;21(3):214-20. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829752e0
77. Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Zotova L.I. Development of main disturbances of hemostasis in patients with obesity. *Kardiologiya*. 2012;52(2):59-64. [Russian: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Зотова Л.И. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением. *Кардиология*. 2012;52(2):59-64]
78. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(1):6-13. [Russian: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(1):6-13]
79. Fadeenko G.D., Maslyayeva L.V. Obesity as a problem of clinical medicine. *Medicines of Ukraine*. 2009;6(132):31-7. [Russian: Фадеев Г.Д., Масляева Л.В. Ожирение как проблема клинической медицины. *Ліки України*. 2009;132(6):31-7. Доступно на: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2009-08-23/Fadeenko.pdf]
80. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epicardial fat: a striker or a spare? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(3):287-91. [Russian: Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):287-91]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291
81. Brytkova Ya.V., Stryuk R.I. The course of pregnancy in women with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(1):65-70. [Russian: Брыткова Я.В., Стрюк Р.И. Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(1):65-70]
82. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Semke G.V., Ripp T.M. et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial Hypertension*.

- 2014;20(2):107–12. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):107–12]
83. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
84. Gomes MPV, Deitcher SR. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2003;17(1):126–44. PMID: 12599936
85. Parker A, Peterson E, Lee AYY, de Wit C, Carrier M, Polley G et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(7):1321–6. DOI: 10.1111/jth.14139
86. Karnabeda O.A. Venous thromboembolism in patients with cancer. *Clinical oncology*. 2012;5(1):109–14. [Russian: Карнабеда О.А. Венозная тромбоэмболия у пациентов с онкопатологией. Клиническая онкология. 2012;5(1):109–14. Доступно на: <https://www.clinaloncolgy.com.ua/wp/wp-content/uploads/2012/03/99.pdf>]
87. Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Orlov B.B., Khotinsky A.A., Atayan A.A., Shchedrina M.A. Predictors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(12):60–5. [Russian: Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Орлов Б.Б., Хотинский А.А., Атаян А.А., Щедрина М.А. Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Кардиология. 2018;58(12):60–5]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10206
88. Edemskiy A.G., Ivanov S.N., Kliver E.N., Novikova N.V., Galstyan M.G., Sevastyanov A.V. et al. Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic and treatment options. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):108–14. [Russian: Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н., Новикова Н.В., Галстян М.Г., Севастьянов А.В. и др. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2019;91(8):108–14]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000316
89. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):25–31. [Russian: Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):25–31]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
90. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Selivanova I.Kh., Gorlova A.A., Karpov R.S. Pulmonary embolism: does routing determine prognosis? *Cardiology. News. Opinions. Training*. 2017;4(15):61–5. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Селиванова И.Х., Горлова А.А., Карпов Р.С. Тромбоэмболия легочной артерии: маршрутизация определяет прогноз? Кардиология. Новости. Мнения. Обучение. 2017;4(15):61–5]

Драпкина О.М.¹, Иванова А.А.²

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

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

Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы

С тех пор как более 15 лет назад был расшифрован геном человека, произошел огромный скачок в развитии геномных и постгеномных технологий. Внедрением этих технологий в клиническую практику занимается персонализированная медицина: разрабатываются новые методы оценки риска, диагностики и терапии заболеваний с учетом индивидуальных особенностей пациента. Значительные успехи достигнуты в расшифровке генетических основ хронических неинфекционных заболеваний, ведется поиск новых маркеров риска развития осложнений и мишеней для действия препаратов. В данном обзоре освещаются перспективные направления развития персонализированной медицины, задачи, стоящие перед современными учеными, и возможные пути их решения.

Ключевые слова	Хронические неинфекционные заболевания; персонализированная медицина; эпигенетика; микробиом; оценка риска
Для цитирования	Drapkina O.M., Ivanova A.A. Personalized medicine in non-communicable diseases: latest advances and future prospects. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(11):98–103. [Russian: Драпкина О.М., Иванова А.А. Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):98–103]
Автор для переписки	Иванова Анна Александровна. E-mail: annaivanova12121@yandex.ru

Введение

Роль генетики в медицинской науке в корне изменилась за последние несколько десятков лет. До конца XX века основными задачами медицинской генетики были консультирование семейных пар, работа с детьми с наследственными заболеваниями и диагностика редких генетических патологий. Переломным моментом стало завершение проекта «Геном человека», о первых результатах которого было объявлено в июне 2000 г. В свободный доступ были выложены уникальные данные о полной последовательности генома человека [1]. Руководитель знаменитого проекта Фрэнсис Коллинз тогда сказал: «Человечество ждет революция в диагностике, профилактике и лечении большей части человеческих заболеваний». Действительно, «Геном человека» стал настоящим катализатором развития медицинской генетики. Мы наблюдаем начало эры масштабных геномных и постгеномных исследований с анализом огромных объемов данных. С каждым годом генетические технологии становятся все совершеннее, а их стоимость постоянно снижается. В проект «Геном человека» было вложено более 3 млрд долларов США, тогда как в 2020 г. стоимость полногеномного секвенирования не превышает 1000 долларов США [2]. Учет данных геномного и постгеномного анализа при выборе тактики ведения пациента лежит в основе концепции персонализированной медицины. Главная ее идея – разработка индивидуального подхода к каждому

пациенту при помощи адаптации генетических технологий для клинической практики, что делает персонализированную медицину наиболее перспективной стратегией в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ).

Генетические основы ХНИЗ

Распространенность ХНИЗ во всем мире давно достигла масштабов эпидемии: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 71% всех смертей обусловлены ХНИЗ. Наибольший вклад в смертность и заболеваемость вносят следующие группы заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования (ЗНО), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа [3]. Хорошо известно, что развитие ХНИЗ во многом обусловлено действием модифицируемых факторов риска (ФР). В число наиболее значимых входят артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, низкая физическая активность и высокий уровень глюкозы в крови [4]. Однако развитие ХНИЗ происходит лишь при определенном сочетании поведенческих ФР с генетическими, что делает особо важным анализ информации, скрытой в нашем геноме. Еще на одну ступень выше стоят эпигенетические взаимодействия. Они представляют собой совокупность всех изменений, произошедших с ДНК на протяжении жизни организ-

ма, и отражают непосредственное влияние образа жизни на наш геном. Более того, каждый человек обладает уникальной совокупностью молекул иРНК (транскриптом), белков (протеом), биохимических процессов (метаболом) [5]. Взаимодействие миллиардов биологических молекул и влияние на них факторов окружающей среды складываются в единый континуум, сложность которого поражает воображение. Будущее персонализированной медицины за развитием технологий, которые позволяют проводить анализ описанных взаимодействий. На основе этих данных возможна разработка эффективных стратегий индивидуальной профилактики и кардинально новых подходов к терапии ХНИЗ.

Стратификация риска развития ССЗ

На протяжении десятилетий ССЗ остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. По данным за 2018 г., 46,8% всех смертей (856 127) произошло по причине ССЗ, при этом более 80% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и cerebrovasкулярных заболеваний [6]. Для того чтобы оценить суммарный риск развития ССЗ и их осложнений (так называемый сердечно-сосудистый риск – ССР) и отнести пациента к определенной группе риска развития ССЗ, требуется выявление имеющихся поведенческих ФР, а также определение различных маркеров риска, в том числе генетических. В настоящее время обнаружена связь множества генетических полиморфизмов с развитием ССЗ. Например, по данным исследований с применением полногеномного анализа ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies), наследуемость ИБС составляет 40–50% [7]. В 2018 г. завершилось крупное исследование по идентификации локусов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития ИБС. Проводился полногеномный анализ ассоциаций с использованием данных о геноме 122 733 человек с диагнозом ИБС и 424 528 человек, вошедших в контрольную группу. В результате было обнаружено около 160 участков генома, достоверно ассоциированных с развитием ИБС, 64 из которых были выявлены впервые ($p < 0,00000005$). Авторы исследования установили, что анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с ИБС, также дает возможность прогнозировать риск развития фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности (СН) [8].

Примечательно, что данные генетического анализа в сочетании с традиционной оценкой риска развития ССЗ способны дать информации об уровне риска больше, чем анализ только традиционных ФР. Это подтверждают результаты исследования, целью которого была разработка метагенетической шкалы (metaGRS) для оценки риска развития ИБС, основанной на анализе более

1,7 млн генетических вариантов. Авторы использовали данные 480 тыс. человек, состоящих в британском био-банке (UK Biobank). Было установлено, что использование metaGRS в сочетании с анализом 6 основных ФР было на 2,6% эффективнее, чем отдельная оценка ФР [9]. В другой работе с применением полигенной шкалы также демонстрировались преимущества использования генетических методов оценки риска в сочетании с традиционными: с поправкой на возраст, пол, образ жизни и некоторые другие параметры у лиц с высоким генетическим риском частота развития ИБС (отношение рисков – ОР 1,86 при 95% доверительном интервале: ДИ 1,74 – 1,98; $p < 0,001$), ФП (ОР 2,33 при 95% ДИ 2,16 – 2,52; $p < 0,001$), инсульта (ОР 1,24 при 95% ДИ 1,12 – 1,38; $p < 0,000069$), АГ (ОР 1,44 при 95% ДИ 1,36 – 1,53; $p < 0,001$) и СД (ОР 1,91 при 95% ДИ 1,74 – 2,10; $p < 0,001$) была достоверно выше, чем у лиц в группе низкого генетического риска [10].

Для косвенной оценки риска развития ССЗ интерес представляет анализ ОНП, которые делают человека более подверженным воздействию тех или иных факторов окружающей среды. В исследовании М. Liu и соавт. установлено, что существует 406 локусов, в разной степени ассоциированных со склонностью к курению, а также 150 локусов, которые обуславливают склонность как к курению, так и к употреблению алкоголя [11]. Имеются данные о 97 ОНП, в разной степени влияющих на предрасположенность к ожирению. Из них 56 были впервые выявлены при помощи GWAS, в который вошли 339 224 человека [12]. В 2019 г. был опубликован GWAS, целью которого стал поиск ОНП, ассоциированных со склонностью к рискованным поступкам. В частности, анализировалась склонность к курению, употреблению алкоголя, быстрому вождению, неосторожному сексуальному поведению. Оказалось, что существует 124 ОНП, определяющих тягу человека к совершению опасных для здоровья действий. Экспрессия соответствующих генов была наиболее сильно выражена в префронтальной коре, базальных ганглиях и среднем мозге [13]. Анализ подверженности индивида действию определенных ФР может быть очень полезен: обнаружение значимых ОНП послужит для специалиста сигналом к принятию более интенсивных мер для коррекции ФР.

Возраст – важнейший немодифицируемый ФР развития ССЗ, учитывающийся во всех современных шкалах риска. Неоспоримо, что с возрастом значительно повышаются показатели заболеваемости и смертности во всех основных группах больных ХНИЗ. Хронологический возраст не всегда совпадает с биологическим, так как второй может изменяться в зависимости от тяжести воздействия на человека различных ФР. Основным механизмом клеточного старения принято считать окислительный

стресс, который приводит к преждевременному укорочению теломер – концевых участков ДНК [13]. Теломеры можно назвать «песочными часами» нашего организма, так как даже в норме они укорачиваются с каждым делением клетки, приближая ее к гибели. Биологическое старение ассоциировано с прогрессированием атеросклероза, лежащего в основе большинства ССЗ. Так, в работе А. Varagetti и соавт. была показана связь между укорочением теломер и прогрессированием атеросклероза сонных артерий (ОР 5,19 при 95% ДИ 1,20–22,4; $p=0,028$) [14]. Укорочение теломер также увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и СД 2-го типа [15]. Таким образом, длина теломер является сурrogатным маркером, отражающим суммарное повреждение ДНК под действием окислительного стресса. Измерение длины теломер до развития у пациента ХНИЗ имеет прогностическое значение и может способствовать выявлению лиц, нуждающихся в интенсивных профилактических мероприятиях.

Эпигенетика и ХНИЗ

Роль генетических факторов в развитии ХНИЗ крайне сложна. Последовательность человеческого генома на протяжении всей жизни остается неизменной, но экспрессия одних и тех же генов в разных клетках одного организма может значительно различаться. Эпигенетика изучает совокупность химических изменений ДНК, которые влияют на регуляцию экспрессии генов, но не затрагивают нуклеотидную последовательность. Анализ эпигенетических изменений позволяет проследить, как происходит взаимодействие генома и факторов образа жизни на молекулярном уровне [16]. Метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и РНК-зависимые механизмы – три основные группы эпигенетических воздействий на геном.

Эпигенетические исследования еще на один шаг приближают нас к созданию персонализированной медицины и открывают возможности для создания новых препаратов, мишенью которых будут служить различные эпигенетические маркеры. Особые успехи в разработке персонализированной терапии достигнуты в области онкологии. Препараты, созданные благодаря развитию генетики и эпигенетики, позволяют достичь стойкой ремиссии или даже полного излечения при различных видах ЗНО [17]. Использовать аналогичные подходы в терапии ССЗ несколько сложнее, так как ССЗ в большинстве своем являются мультифакториальными заболеваниями, и найти столь однозначные эпигенетические мишени для воздействия затруднительно. Однако в эпигенетике наблюдается настоящий прорыв в контексте стратификации ССР: установлены связи между различными механизмами изменения ДНК и вероятностью развития многих ССЗ.

Один из хорошо изученных эпигенетических процессов – метилирование ДНК. Суть процесса заключается в присоединении метильной группы к атому С5 цитозина, входящего в состав динуклеотида цитозин-гуанин. Доказана связь процессов метилирования с увеличением ССР. В систематическом обзоре Т. Мука и соавт. было установлено, что у пациентов сердечно-сосудистого профиля 34 гена отличаются по степени метилирования от генов здоровых людей [18]. В другой работе исследовалась зависимость между степенью метилирования гена F2RL3 и смертностью среди больных со стабильной ИБС. Смертность от всех причин в квинтиле с наименьшей степенью метилирования была значительно выше, чем в квинтиле с наибольшей (ОР 3,9 при 95% ДИ 1,64–6,21) [19]. Процессы метилирования ДНК также играют роль в развитии ИМ. По данным полногеномного исследования М. Nakatochi и соавт., нарушение процессов метилирования ОНП cg07786668 в гене ZFNH3 и cg17218495 в гене SMARCA4 было независимо ассоциировано с развитием ИМ [20].

Значительным потенциалом в стратификации риска и диагностике ССЗ обладает анализ некодирующих РНК. Большую часть некодирующих РНК составляют микроРНК, основная функция которых – регуляция экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях через механизмы РНК-интерференции [21]. Множество эпигенетических исследований доказывают большое значение микроРНК в патогенезе ИМ, хронической СН, инсульта, многих ЗНО и других ХНИЗ, что делает эти молекулы потенциальным биомаркером. По данным Y. Devaux и соавт., уровень циркулирующих микроРНК-208b и микроРНК-499 у пациентов с ИМ был в 105 раз выше, чем у здоровых людей, уже через час после развития симптомов ($p<0,001$). При этом микроРНК определялись в 93% случаев ИМ, в то время как тропонин – лишь в 88% [22]. Определение уровня микроРНК-423-5p может служить прогностическим маркером у пациентов с острой СН. Повышенное содержание в крови микроРНК данного типа ассоциировано с ухудшением долгосрочного прогноза [23]. В качестве еще одного примера можно привести микроРНК-29a, которая является маркером прогрессирования гипертрофической кардиомиопатии [24]. Некодирующие РНК имеют все шансы стать новыми диагностическими и прогностическими маркерами множества ССЗ, так как не только обладают достоверной прогностической силой, но и отвечают требованиям, которые предъявляются к биомаркерам. МикроРНК сохраняют свою структуру на достаточном протяжении времени после взятия анализа, а затраты на проведение данной процедуры минимальны [25].

Эпигенетические эффекты хорошо заметны при изучении взаимного влияния генетических факторов и фак-

торов окружающей среды. С этой точки зрения сами поведенческие факторы выступают регуляторами экспрессии и взаимодействия генов, ответственных за развитие патологии. В работе А. I. Young и соавт. исследовалось влияние на индекс массы тела гена FTO, ассоциированного с развитием ожирения. Оказалось, что генетический вклад FTO в развитие ожирения был слабее у лиц с высоким уровнем физической активности и тех, кто чаще употреблял алкоголь. Действие FTO усиливалось при избыточном употреблении поваренной соли, недостатке сна и избыточном питании [26]. В полногеномном исследовании (n=387272) по выявлению генов, детерминирующих уровни липопротеинов в крови, анализировалось действие курения на экспрессию этих генов. Авторы обнаружили, что курение изменяет влияние участка гена CNTNAP2 на уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Удивительно, что у курильщиков исследуемый ОНП ассоциировался с более низким уровнем ЛНП, чем у некурящих. Экспрессия другого ОНП, ассоциированного с пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности, происходила также только у курящих людей [27].

Роль микробиома

Помимо собственного генетического материала, в организме каждого человека есть и метагеном – генетический материал триллионов микроорганизмов, оказывающих значительное влияние на целый спектр метаболических процессов. Метагеном человека был расшифрован в 2010 г. в рамках проекта «Микробиом человека», который стартовал в 2007 г. [28]. Микробиота кишечника представлена преимущественно бактериями. Они активно участвуют в синтезе витамина К, переваривании некоторых компонентов пищи и контроле энергетического гомеостаза в целом. Доказано, что продукты метаболизма этих бактерий способны оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на организм хозяина [29]. Особое значение в контексте профилактики и терапии ХНИЗ имеет триметиламин-N-оксид (ТМАО), проатерогенный маркер, образующийся в процессе переваривания продуктов, богатых насыщенными жирами. По данным W. H. Tang и соавт., повышение уровня ТМАО в крови коррелирует с повышением риска развития ИМ и инсульта, при том прогностическая ценность ТМАО сохраняется даже после учета влияния традиционных ФР [30]. В перспективе ТМАО может стать как новым маркером ССР, так и мишенью воздействия гиполипидемических препаратов новых классов.

Огромный интерес представляют исследования, в которых описываются изменения метагенома, характерные для определенных ХНИЗ. Специфические изменения состава кишечной микрофлоры ассоциированы с АГ

[31], гиперлипидемией [32], ожирением [33] и многими другими заболеваниями. Механизмы взаимодействия бактерий с организмом человека до конца не раскрыты, но имеющиеся данные позволяют утверждать, что микробиота является еще одной полноценной деталью континуума биохимических взаимодействий.

Генетические подходы к терапии ХНИЗ

Существующие генетические технологии активно применяются для поиска новых терапевтических мишеней и разработки инновационных препаратов. В этой области наука уже достигла значительных успехов. Примером могут послужить лекарственные средства, являющиеся молекулами РНК, олигонуклеотидами, и многие другие препараты, действующие на процессы транскрипции и трансляции. Недавно Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен гиполипидемический препарат инклизиран. Он представляет собой модифицированную молекулу малой интерферирующей РНК, которая подавляет трансляцию фермента PCSK9, тем самым повышая количество рецепторов ЛНП и снижая их содержание в крови [34]. В научной литературе также описывается атеропротективная роль некоторых типов микроРНК, что свидетельствует о возможности разработки антиатеросклеротических средств на их основе [35].

Еще один мощный научный инструмент – генетические исследования с применением менделевской рандомизации. Дизайн исследований данного типа основан на рандомизации пациентов, отличающихся по заранее известному генотипу для выявления истинных причинно-следственных связей между заболеванием и ФР. При помощи менделевской рандомизации можно предположить, какими будут результаты клинических испытаний новых лекарственных средств. Например, так был прогнозирован провал гиполипидемического препарата дарапладиба [36].

Фармакогенетический подход к подбору препаратов для лечения больных с ССЗ занимает все более устойчивые позиции в клинической практике. Ведется разработка генетических панелей для выявления индивидуальных нарушений метаболизма множества лекарственных средств. Наиболее хорошо изучены ОНП различных генов системы цитохрома P450. Например, наличие мутантных аллелей в гене CYP2C19 приводит к резкому нарушению метаболизма клопидогрела, в результате чего снижается его клиническая эффективность. По данным исследования Y. Q. Wei и соавт., обнаружение аллеля CYP2C19*2 со сниженной функциональностью ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития угрожающих жизни осложнений у пациентов, принимающих клопидогрел [37].

Разработка новых индивидуальных терапевтических подходов, построенных на данных о генетической составляющей ХНИЗ, имеет большие перспективы и в будущем может решить вопросы терапии ранее неизлечимых заболеваний. Сотни препаратов находятся на различных стадиях клинических испытаний и вскоре могут занять свое место в арсенале специалистов.

Геномные технологии в клинической практике

В настоящее время не рекомендовано проведение рутинных генетических анализов для диагностики и оценки риска большинства распространенных ХНИЗ, так как до сих пор не проводились популяционные исследования, которые бы демонстрировали улучшение прогноза пациентов при применении генетических методов в ежедневной практике [38]. Генетические исследования используются в основном при подозрении на относительно редкие наследственные патологии, ассоциированные с высоким риском развития ХНИЗ. Примером служит семейная гиперхолестеринемия – моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах рецепторов ЛНП, ApoB или PCSK9. Генетическое исследование в данном случае рекомендовано для подтверждения диагноза [39]. Перед современной персонализированной медициной стоит задача по внедрению полногеномного анализа и постгеномных технологий в повседневную клиническую практику. Для этого требуется формирование убедительной доказательной базы. Главное препятствие в запуске крупных исследований – необходимость учитывать миллионы переменных, влияющих как на вероятность развития заболевания, так и друг на друга.

Заключение

В Российской Федерации уже сделаны первые шаги на пути к реализации идей персонализированной медицины. Ведется активная разработка тест-систем для оценки риска внезапной сердечной смерти, диагностики кардиомиопатий и многих других хронических неинфекционных заболеваний. Предпринимаются действия по внедрению в клиническую практику генетических панелей для оценки эффективности лекарственных средств. Выдвинута инициатива по созданию так называемого генетического паспорта, на основе которого будут разрабатываться персонализированные программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний с учетом генетических, эпигенетических и традиционных факторов риска. Для реализации подобных программ требуются соразмерное развитие биоинформатики, подготовка специалистов, способных оперировать большими объемами данных и разрабатывать эффективные эпидемиологические модели. Не менее важна подготовка врачей-клиницистов, обладающих необходимыми знаниями для грамотного применения персонализированных подходов.

Благодаря стремительному развитию всех отраслей генетики перед нами открываются совершенно новые научные горизонты. В наших силах приблизить наступление эры персонализированной медицины путем активной исследовательской, врачебной и образовательной деятельности.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collins F. Has the revolution arrived? Nature. 2010;464(7289):674–5. DOI: 10.1038/464674a
- Hood L, Rowen L. The human genome project: big science transforms biology and medicine. Genome Medicine. 2013;5(9):79. DOI: 10.1186/gm483
- Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):48–55. [Russian: Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):48–55]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396
- 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
- Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2019;6:91. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00091
- Federal State Statistics Service. The Demographic Yearbook of Russia 2019. Statistical handbook. -M.: Rosstat;2019. - 252 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2019. - 252с]. ISBN 978-5-89476-479-5
- Won H-H, Natarajan P, Dobbyn A, Jordan DM, Roussos P, Lage K et al. Disproportionate Contributions of Select Genomic Compartments and Cell Types to Genetic Risk for Coronary Artery Disease. PLOS Genetics. 2015;11(10):e1005622. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005622
- van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. Circulation Research. 2018;122(3):433–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086
- Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Durbidge F et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(16):1883–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.079
- Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. JAMA Cardiology. 2018;3(8):693–702. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1717
- Liu M, Jiang Y, Wedow R, Li Y, Brazel DM, Chen F et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights in-

- to the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*. 2019;51(2):237–44. DOI: 10.1038/s41588-018-0307-5
12. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206. DOI: 10.1038/nature14177
13. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E, Meddens SFW, Wedow R, Fontana MA et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nature Genetics*. 2019;51(2):245–57. DOI: 10.1038/s41588-018-0309-3
14. Baragetti A, Palmen J, Garlaschelli K, Grigore L, Pellegatta F, Tragni E et al. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277(4):478–87. DOI: 10.1111/joim.12282
15. D'Mello MJJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G. Association Between Shortened Leukocyte Telomere Length and Cardio-metabolic Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2015;8(1):82–90. DOI: 10.1161/CIR-CGENETICS.113.000485
16. van der Harst P, de Windt LJ, Chambers JC. Translational Perspective on Epigenetics in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(5):590–606. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.067
17. Costantino S, Libby P, Kishore R, Tardif J-C, El-Osta A, Paneni F. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *European Heart Journal*. 2018;39(47):4150–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx568
18. Muka T, Koromani F, Portilla E, O'Connor A, Bramer WM, Troup J et al. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2016;212:174–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.062
19. Breitling LP, Salzmann K, Rothenbacher D, Burwinkel B, Brenner H. Smoking, F2RL3 methylation, and prognosis in stable coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2841–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs091
20. Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, Naruse K, Yokota S, Asano H et al. Epigenome-wide association of myocardial infarction with DNA methylation sites at loci related to cardiovascular disease. *Clinical Epigenetics*. 2017;9(1):54. DOI: 10.1186/s13148-017-0353-3
21. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
22. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, Nazarov PV, Azuaje F, Gilson G et al. Use of Circulating MicroRNAs to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2012;58(3):559–67. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173823
23. Seronde M-F, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB et al. Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142237. DOI: 10.1371/journal.pone.0142237
24. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, Papa L, Cavarretta E, Da Costa Martins P et al. Circulating miR-29a, Among Other Up-Regulated MicroRNAs, Is the Only Biomarker for Both Hypertrophy and Fibrosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(9):920–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.041
25. Costantino S, Libby P, Kishore R, Tardif J-C, El-Osta A, Paneni F. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *European Heart Journal*. 2018;39(47):4150–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx568
26. Young AI, Wauthier F, Donnelly P. Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nature Communications*. 2016;7(1):12724. DOI: 10.1038/ncomms12724
27. Bentley AR, Sung YJ, Brown MR, Winkler TW, Kraja AT, Ntalla I et al. Multi-ancestry genome-wide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. *Nature Genetics*. 2019;51(4):636–48. DOI: 10.1038/s41588-019-0378-y
28. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804–10. DOI: 10.1038/nature06244
29. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):66–71. [Russian: Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):66-71]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71
30. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1575–84. DOI: 10.1056/NEJMoA1109400
31. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:381. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00381
32. Li H, Liu B, Song J, An Z, Zeng X, Li J et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients with Hypertension and/or Hyperlipidemia: A Cross-Sectional Study on Rural Residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms*. 2019;7(10):399. DOI: 10.3390/microorganisms7100399
33. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*. 2016;2016:7353642. DOI: 10.1155/2016/7353642
34. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–30. DOI: 10.1056/NEJMoA1913805
35. Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, Boettger T, Horrevorts AJG, Zeiher AM et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nature Cell Biology*. 2012;14(3):249–56. DOI: 10.1038/ncb2441
36. Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *The Lancet Neurology*. 2019;18(6):587–99. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30043-2
37. Wei Y, Wang D, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132561. DOI: 10.1371/journal.pone.0132561
38. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
39. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V.V., Kononov G.A., Meshkov A.N. et al. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):72–9. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2017;10(2):72-9]. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79

Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Фоменко М.С., Шиленко П.А.,
Димитрова И.И., Павлов А.А., Макаров А.А., Калашникова Ю.С., Богук Р.Н.
ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава РФ, п. Родники, Калининград, Россия

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА И КАРДИОГЕННЫЙ ШОК У ПАЦИЕНТА С COVID-19

Условия пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), приводят к перегрузкам реанимационных отделений, перепрофилированию больниц и изменениям маршрутизации пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией. В то же время в медицинской практике сохраняется высокая необходимость оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС). Пациенты с COVID-19 и острым инфарктом миокарда (ОИМ) имеют более высокий риск смертности, а частота выявления сочетания данных заболеваний будет расти. В статье приводится описание случая диагностики и лечения COVID-19 у пациента 69 лет, экстренно госпитализированного с кардиогенным шоком на фоне ОКС, признаками полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме, фракцией выброса левого желудочка 19%. Пациенту успешно выполнена коронароангиография со стентированием коронарных артерий на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации. В течение продолжительного времени пациент получал интенсивную терапию в условиях отделения реанимации и далее симптоматическое лечение в кардиохирургическом отделении. Постепенно состояние пациента улучшилось и на 56-е сутки пациент был выписан. Стратегия интенсивного лечения и активное наблюдение помогли спасти жизнь пациенту с COVID-19 и острым ОИМ.

Ключевые слова COVID-19; острый инфаркт миокарда; кардиогенный шок; экстракорпоральная мембранная оксигенация

Для цитирования Schneider Yu.A., Tsoi V.G., Fomenko M.S., Shilenko P.A., Dimitrova I.I., Pavlov A.A. et al. Acute myocardial infarction and cardiogenic shock in patient with COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(11):104–107. [Russian: Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Фоменко М.С., Шиленко П.А., Димитрова И.И., Павлов А.А. и др. Острый инфаркт миокарда и кардиогенный шок у пациента с COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(11):104–107]

Автор для переписки Фоменко Михаил Сергеевич. E-mail: fomenko.ms@kldcardio.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1] стала серьезным испытанием для системы здравоохранения и обычных граждан. По сей день продолжается экспоненциальный рост заболеваемости.

Пациенты с COVID-19 заполняют профильные отделения, отделения реанимации, требуют повышенного расхода средств индивидуальной защиты и расходных материалов, перегружая медицинский персонал [2].

COVID-19, став серьезным бременем для медицинских учреждений, привел к сокращению выполнения профильных госпитализаций, плановых операций и к трудностям оказания медицинской помощи пациентам с urgentными состояниями, в том числе и острым коронарным синдромом (ОКС) [2].

Частота выявления сочетания COVID-19 с острой сердечно-сосудистой патологией будет расти. Сочетание острого инфаркта миокарда (ОИМ) с COVID-19 усложняет лечение пациентов и ассоциируется с более высоким риском летальности [2–5].

Приводим описание успешного лечения и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациента с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, пневмонией, ОИМ и кардиогенным шоком.

Клиническое наблюдение

Пациент Х., 69 лет, поступил в ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России (г. Калининград) 14 июля 2020 г. с клиникой ОИМ по экстренным показаниям. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса. Длительно страдал гипертонической болезнью (ГБ), не лечился. Последнее время стал отмечать одышку при бытовых нагрузках, появились отеки на ногах. Днем 14.07.2020 появились интенсивные давящие боли в области сердца, удушье, сопровождавшиеся потливостью, слабостью. Бригадой СМП доставлен в ФЦВМТ в связи с ОКС с подъемом сегмента ST. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): гипокинез верхушки и перегородки. Левый желудочек: конечно-диастолический размер (КДР) 58 мм, конечно-диастолический объем (КДО) 173 мл, фракция выброса (ФВ) 19%. Регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах 1-й степени. Регургитация на аортальном клапане отсутствует. Тропонин I высокочувствительный 69,630 нг/мл, максимально повышался до 705 нг/мл. На рентгенограмме органов грудной клетки картина интерстициальной пневмонии (рис. 1). Учитывая эпидемиологическую нагрузку (пациент – охранник в больнице, перепрофилированной для лечения пациентов с COVID-19), 14.07.2020 г. взят

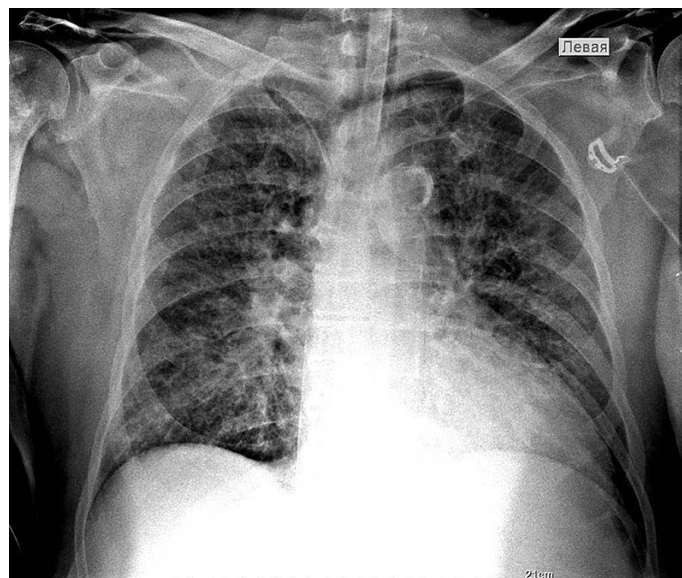
мазок из носа и ротоглотки на РНК коронавируса SARS-CoV-2, который оказался положительным.

Учитывая нестабильность гемодинамики, сердечно-сосудистую недостаточность, начинающийся отек легких, пациент экстренно транспортирован в рентгеноперационную. По принятому протоколу в ФГБУ ФЦВМТ г. Калининграда ввиду прогрессивного повышения уровня катехоламинов (адреналин до 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин до 0,4 мкг/кг/мин) первым этапом для стабилизации гемодинамики выполнена пункционная установка аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) по вено-артериальному контуру (артериальная канюля 21 F, Medtronic, США; венозная канюля 27 F, Medtronic, США). Для профилактики ишемии конечности в правую бедренную артерию установлен интрадьюсер 8 F. Объемная скорость перфузии 4,8 л/мин (2,5 л/мин/м²). Далее, после относительной стабилизации состояния, выполнена коронароангиография (КАГ).

В целях профилактики распространения COVID-19 к лечению было допущено минимальное количество персонала, пациент помещен в изолированный бокс. Весь медперсонал использовал специализированные средства индивидуальной защиты. По данным КАГ при правом типе кровообращения выявлены хроническая окклюзия огибающей (ОА) и правой коронарной артерий (ПКА), 95% стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) (рис. 2).

По данным ЭКГ и ЭхоКГ инфаркт-зависимая зона определялась, как область кровоснабжения ПНА, поэтому было принято решение выполнить ангиопластику данной артерии. Первым этапом выполнена предилатация с использованием баллона 2,5×30 мм, далее установлен голометаллический стент 5×28 мм синус и голометаллический стент 5×18 мм синус (рис. 3). На контрольной КАГ аппозиция стентов полная, кровоток по передней межжелудочковой артерии и диагональным артериям 1 и 2 удовлетворительный. Учитывая тяжелое и множе-

Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки на момент госпитализации



ственное поражение коронарного русла, принято решение реканализовать хроническую окклюзию ОА. Ввиду длительности процедуры (70 мин), наличия удовлетворительного ретроградного кровотока по сформированным перитокам и возможности перфорации коронарной артерии, попытка реканализации прекращена. Последним этапом выполнено позиционирование канюль ЭКМО и подключен эндоваскулярно электрокардиостимулятор.

В течение 17 дней пациент получал интенсивную терапию в условиях отделения реанимации. Во время нахождения на ЭКМО и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ежедневно оценивались насосная функция сердца, рентгенограмма органов грудной клетки, ферменты повреждения миокарда, клинические анализы и газовый состав крови. С момента поступления в реанимацию проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (эртапенем + ванкомицин), терапия коронавирусной инфекции (гидроксихлорохин+азитромицин

Рисунок 2. Результаты КАГ: а – хроническая окклюзия ПКА; б – хроническая окклюзия ОА; в – стеноз ПНА 95%

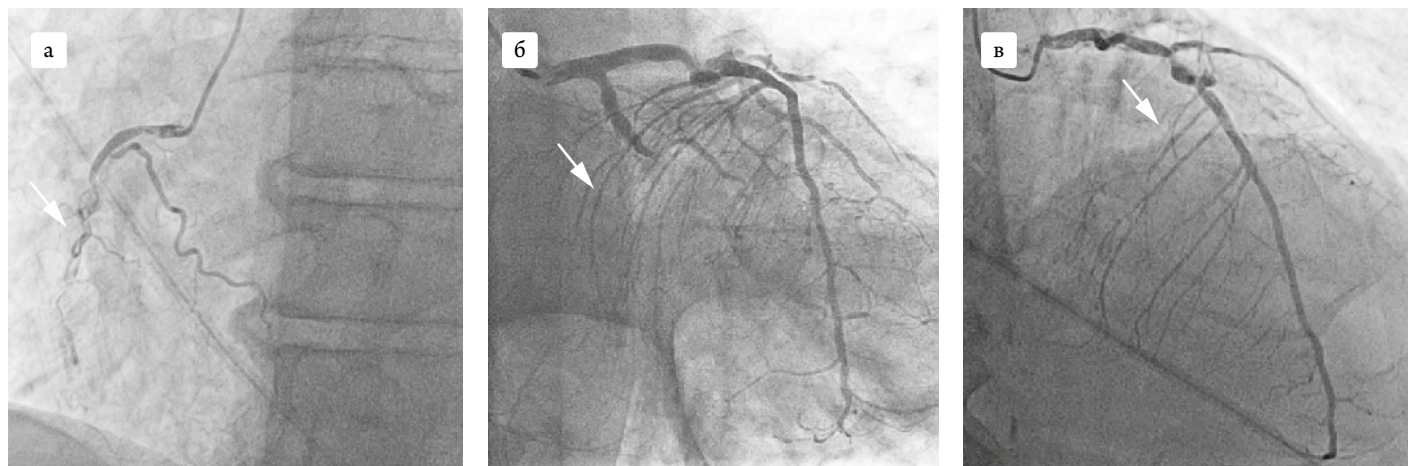
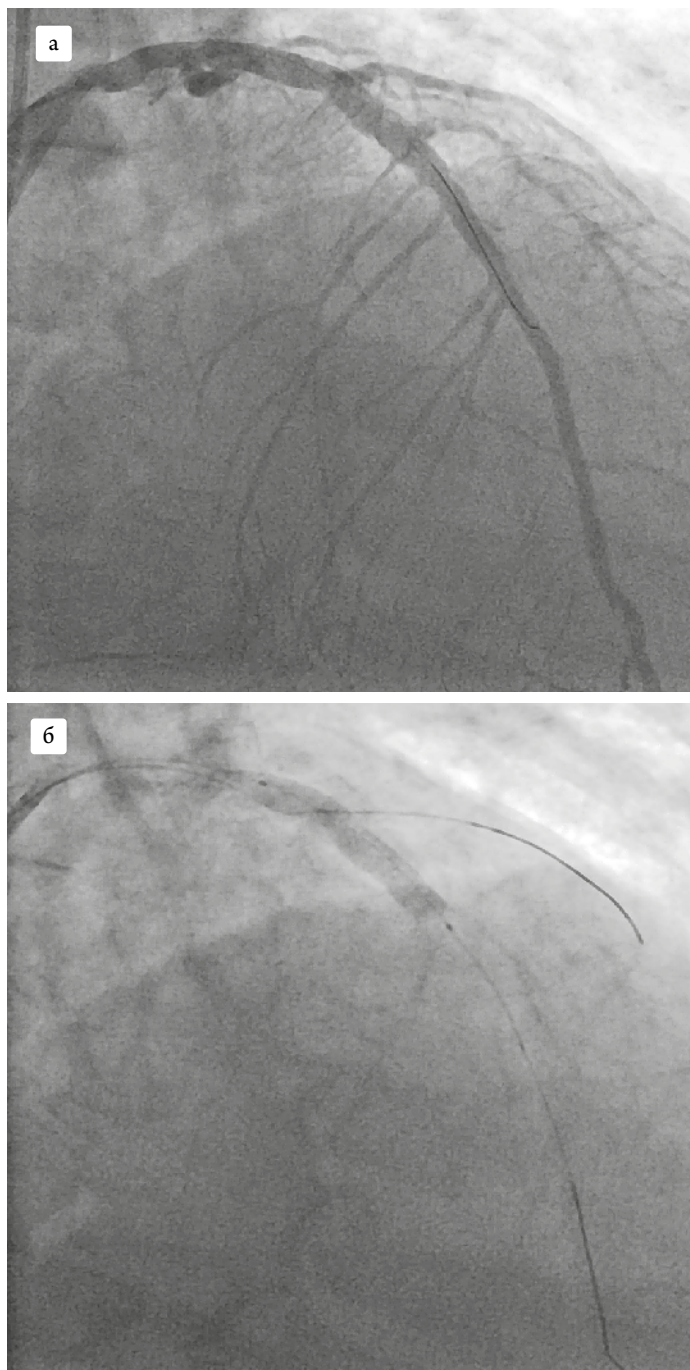


Рисунок 3. Результат стентирования ПНА:
а – предилатация; б – стент в ПНА



по схеме, гормональная терапия дексаметазоном), ИВЛ с протективными параметрами. Антикоагуляция осуществлялась на ЭКМО применением постоянной инфузии гепарина для поддержания времени активированного свертывания (АСТ) в пределах 180 секунд, после ЭКМО применялись низкомолекулярные гепарины в лечебных дозировках. На 5-е сутки выполнено снижение производительности ЭКМО до 50%, на 6-е сутки – отключение ЭКМО. Продолжительность ЭКМО составила 141 час. Гемодинамика поддерживалась адреналином с постепенным снижением дозировок до отмены. При контрольной ЭхоКГ: левый желудочек – КДО 200 мл, КСО 157 мл,

ударный объем: 43 мл, ФВ (Simpson) 22%. На следующие сутки, после отключения ЭКМО, пациент был экстубирован и переведен на неинвазивную масочную вентиляцию с дотацией кислорода. Суммарное время на ИВЛ составило 191 час. Проводилась терапия левосименданом. На 14-е сутки удалена система временного ЭКС с эндокардиальным электродом. При контрольной мультиспиральной компьютерной томографии от 14.08.2020 г. легочные поля без патологических теней. После получения отрицательных контрольных тестов на РНК SARS-CoV-2 режим изоляции был снят, суммарное время нахождения пациента в реанимации составило 618 часов.

В кардиохирургическом отделении, на долечивании, в дополнение к медикаментозной терапии назначены занятия лечебной физкультурой, сеансы массажей и дыхательная гимнастика. По данным ЭхоКГ, регистрировались признаки внутрижелудочковой диссинхронии, а также отмечалась слабость синусового узла по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ. 28.08.2020 г. имплантирован трехкамерный электрокардиостимулятор с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). После программирования устройства пациент был выписан. На момент выписки сохранялись явления сердечной недостаточности, по данным ЭхоКГ: левый желудочек – КДО 240 мл; ФВ (Simpson) 26%. Госпитальный период составил 56 суток. В конце декабря 2020 г. пациент пришел на консультацию. Чувствует себя удовлетворительно, делает рутинную работу по дому и выполняет рекомендации.

Обсуждение

Выше представлен опыт успешной установки системы ЭКМО и ЧКВ у пациента с ОКС, кардиогенным шоком и COVID-19 пневмонией.

По данным различных исследований, частота ГБ, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии при COVID-19 варьирует: от 6,5 до 38,6%; от 7,3 до 19,5% и от 4,0 до 14,6% соответственно [1]. При такой вариабельности остается неясным, связана ли частота заболеваний COVID-19 с распространением хронической патологии. Однако с большой вероятностью можно сказать, что пациенты с тяжелым течением хронических заболеваний будут более уязвимы к инфекции COVID-19, которая может протекать не только в форме тяжелого респираторного синдрома, но и в сочетании с обострением сопутствующей патологии.

В опубликованных ранее исследованиях отмечены следующие нетипичные проявления COVID-19, такие как перикардит, миокардит, аритмии, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозы коронарных артерий и ОИМ [3, 6–13]. Известно, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые заразились COVID-19, имеют более высокий риск летальности [2–5]. Это связано с извращенным ответом иммунной системы, приводящей

к активации системы гемостаза с диффузным тромбообразованием, что повышает риск развития ОИМ.

В нашем случае пациент длительное время болел ГБ без должного лечения и относился к старшей возрастной группе. Поэтому в современных условиях, особенно при пандемии, остаются важными диспансеризация, лечение и профилактика хронических заболеваний. Это позволит предупреждать обострение заболеваний и развитие urgentных состояний.

При ОИМ сокращение времени до реперфузии имеет решающее значение для сохранения наибольшей жизнеспособной зоны ишемизированного миокарда. Этот принцип не должен не учитываться даже у пациентов с COVID-19 [2]. Однако в реальной практике возможна значительная временная задержка между диагностикой ОИМ и ЧКВ, поскольку у пациентов с COVID-19 возможна передача инфекции медицинскому персоналу и другим пациентам, что требует изначального продумывания маршрутизации подобных пациентов и обеспечения медперсонала необходимыми средствами индивидуальной защиты [14, 15].

В данном случае пациент изначально поступил с ОКС, и мы, зная его эпиданамнез, соблюдали меры по профилактике распространения COVID-19 инфекции, при

этом проводились все мероприятия по оказанию помощи по поводу ОКС. Следуя протоколу ФГБУ ФЦВМТ г. Калининграда для стабилизации гемодинамики у пациентов с ОКС с кардиогенным шоком, первым этапом был установлен аппарат ЭКМО. Это позволило нам достаточно быстро и успешно выполнить КАГ и первичное ЧКВ, что, безусловно, спасло жизнь пациенту. Благодаря профилактике в течение всей госпитализации среди медперсонала и пациентов не было зарегистрировано случаев заражения COVID-19. Немалую роль в выздоровлении пациента сыграла стратегия интенсивного наблюдения и лечения в условиях реанимации.

Таким образом, мы должны помнить, что активная стратегия без временной задержки интервенционного лечения при ОИМ с кардиогенным шоком и COVID-19 позволяет спасти жизнь пациента. Также следует заранее разработать правила транспортировки и изоляции таких пациентов в медицинском учреждении, соблюдая все меры профилактики распространения инфекций.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kim HN, Lee JH, Park HS, Yang DH, Jang SY, Bae MH et al. A Case of COVID-19 with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(27):e258. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e258
- Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(11):1375–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.039
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666–87. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
- Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19. *JACC: Case Reports*. 2020;2(9):1326–30. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.009
- Monmeneu JV, Dominguez Mafe E, Andres Soler J, Ventura Perez B, Solsona Caravaca J, Broseta Torres R et al. Subacute perimyocarditis in a young patient with COVID-19 infection. *European Heart Journal - Case Reports*. 2020;4(F11):1–3. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa157
- Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri J-R, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1860. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa306
- Solano-López J, Sánchez-Recalde A, Zamorano JL. SARS-CoV-2, a novel virus with an unusual cardiac feature: inverted takotsubo syndrome. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa390
- Peigh G, Leya MV, Baman JR, Cantey EP, Knight BP, Flaherty JD. Novel coronavirus 19 (COVID-19) associated sinus node dysfunction: a case series. *European Heart Journal - Case Reports*. 2020;4(F11):1–6. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa132
- Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC: Case Reports*. 2020;2(9):1379–82. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.008
- Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubin S, Bastos-Fernandez G, Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa393
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 12 (21.09.2021). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. 2021. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021). 2021. Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf]
- Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(3):754–71. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608

Памяти Академика Евгения Ивановича Чазова (1929–2021)

Когда этот свет покидает выдающийся человек, говорят – уходит эпоха. В полной мере это относится к Академику Евгению Ивановичу Чазову. В 1953 году после окончания Киевского медицинского института он был принят в ординатуру кафедры госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова, которую возглавлял великий врач-терапевт А. Л. Мясников. Под его руководством Евгений Иванович защитил кандидатскую и докторскую диссертации. В 1959 году Е. И. Чазов перешел работать в Институт терапии, возглавляемый академиком А. Л. Мясниковым. С этим учреждением будет связана вся его жизнь.

В эти годы кардиология в нашей стране как отдельная дисциплина только начинала формироваться, поэтому навсегда ее появление и развитие будет связано с именем Е. И. Чазова. Вклад Евгения Ивановича в кардиологию настолько огромен, что трудно выделить наиболее важное: его фундаментальные исследования по тромбообразованию, тромболизису, патогенезу атеросклероза и реабилитации больных с инфарктом миокарда (они признаны эталонными во всем мире), или разработанная и внедренная им система диспансеризации и профилактики в «кремлевской медицине», которая была скопирована тоже во всем мире. Его политическая деятельность по созданию вместе с профессором Бернгардом Лауном движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» удостоилась присуждения Нобелевской премии мира.

Но все-таки хотелось бы выделить два направления деятельности Евгения Ивановича. Первое – это создание кардиологической службы во главе с Кардиологическим центром, где впервые в нашей стране, а скорее всего впервые и в мире, было создано научное и лечебное учреждение, соединившее в себе врачей, ученых с университетским образованием и производителей фармакологов. Созданные тогда институты кардиологии в союзных республиках существуют и поныне как ведущие учреждения независимых государств, а возглавляют их сейчас ученики учеников Евгения Ивановича. Вершиной его деятельности как организатора здравоохранения стала работа в должности министра здравоохранения СССР. Соз-



данные в то время по всей стране диагностические центры позволили сделать высокотехнологическую помощь доступной в любой точке СССР. Существуют они и сегодня, конечно, преобразовавшись в крупные лечебные, диагностические и научные учреждения. В них работают единомышленники и последователи врачей, пришедших по призыву Е. И. Чазова для того, чтобы освоить и внедрить новейшие высокотехнологические методики в практическое здравоохранение.

Евгений Иванович прожил долгую и, я думаю, счастливую жизнь. Он, как немногие, смог увидеть реализацию и плоды своих трудов.

Светлая ему память.

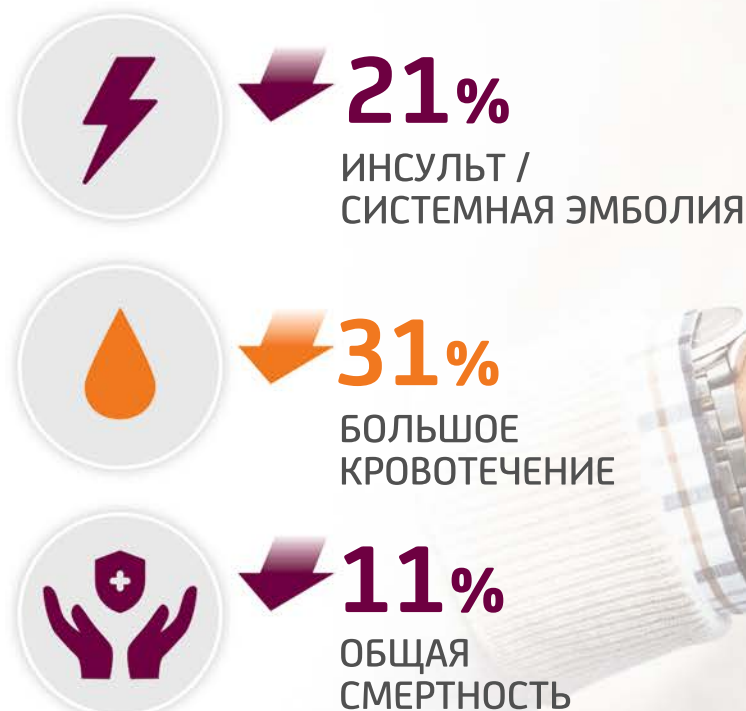
Академик Ю. Н. Беленков

Члены редколлегии журнала Кардиологии, членом редакционного совета которого Академик Е. И. Чазов являлся долгие годы, выражают соболезнование его родным и близким.

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводит 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), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или 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

