

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

1'2022

Том 62

ТЕХНОЛОГИИ МОБИЛЬНОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ
И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПНЕВМОНИЮ COVID-19, ЧЕРЕЗ
ТРИ МЕСЯЦА И ЧЕРЕЗ ГОД
ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФП
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ
ИНСУЛЬТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ
ЭТИОЛОГИИ

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПРАВОГО И ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКОВ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
МЕЖДУ НИМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС,
ОСЛОЖНЕННОЙ МИТРАЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

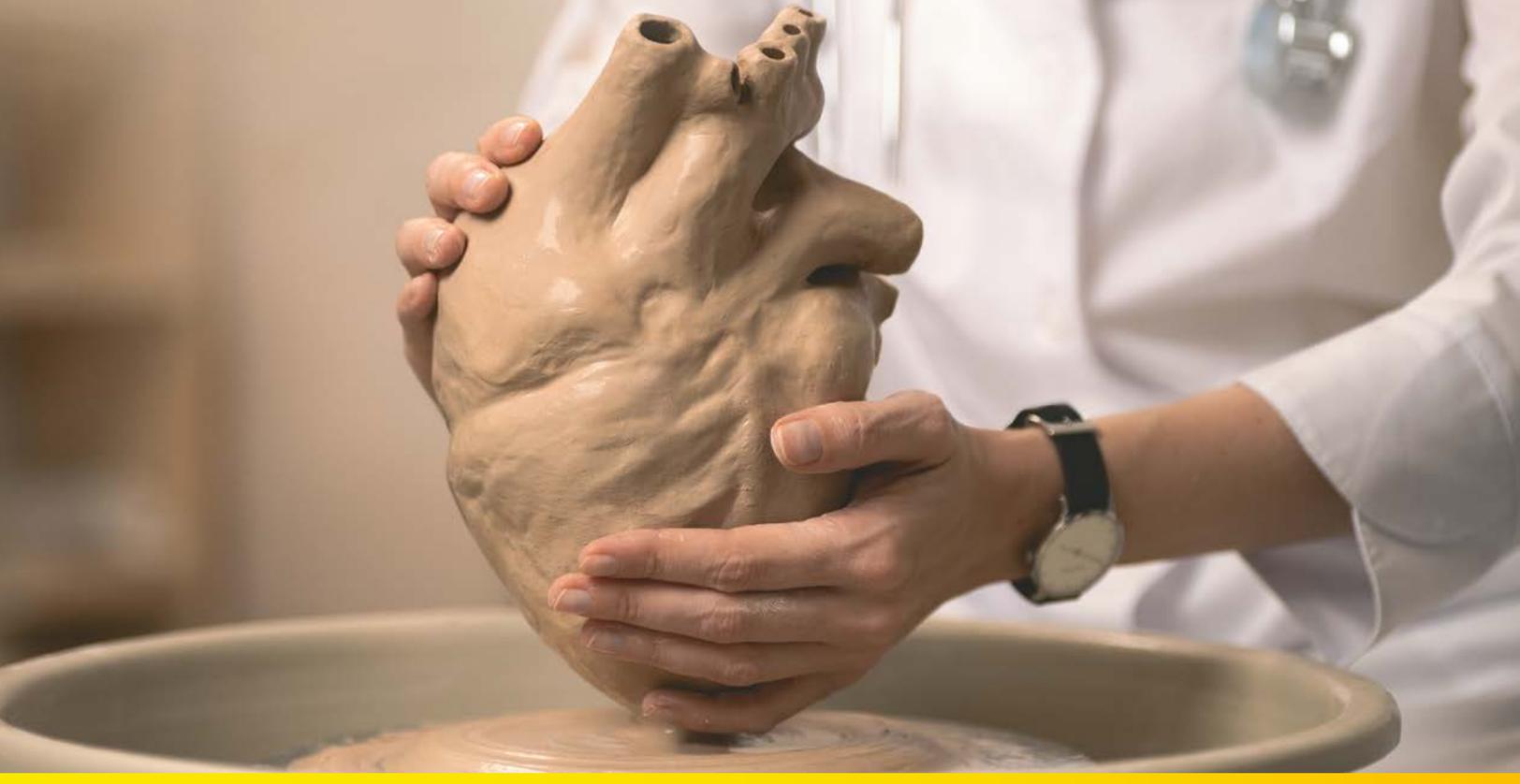
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПОСТСИСТОЛИЧЕСКОГО УКОРОЧЕНИЯ
МИОКАРДА ЛЖ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС
ПРИ SPECTRACKING СТРЕСС-ЭХОКГ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА

FRAGMENTED QRS PREDICTED MAJOR
ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS
IN PATIENTS WITH CAD AND PERCUTANEOUS
CORONARY INTERVENTION,
10-YEARS OF FOLLOW-UP

ФП И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ:
ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ,
МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ

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. РУ № 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 применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** **Сердечная недостаточность.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперо составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперо 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 Юперо следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удвоение суточной дозы) 1 раз в 3-4 недели. Применение препарата Юперо 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 Юперо входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперо (клинически выраженное снижение АД, гиперкалемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо 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 гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперо можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. **Пациенты особых категорий.** **Пациенты с нарушением 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 степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Юперо 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) коррекция дозы препарата Юперо 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. Применение Юперо не рекомендовано к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данные по безопасности и эффективности применения препарата Юперо 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 аликаторен, 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 >3 раз в норме. Препарат Юперо 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 Юперо не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперо. 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 Юперо следует уменьшить или препарат следует отменить. Ожидательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперо 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 Юперо. При применении препарата Юперо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность – гиперкалиемию; препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперо следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей и/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 Юперо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперо не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком анамнезом 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 негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со stenosis почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентов о сохранном репродуктивном потенциале 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. **Сторонние действия.** **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 – гипонатриемия; часто – гипокалиемия; часто – гипонатриемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головкружение, 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 – головкружение. **Взаимодействие.** Одновременное применение с препаратами, содержащими аликаторен, у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) не рекомендовано. Одновременное применение с другими препаратами. Препарат Юперо 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 Юперо. Одновременное применение не рекомендовано: АРА – следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперо со статинами, сildenнафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, диуретиками, противогрибковыми 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 Юперо, 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 одоруплоное открытое исследование у пациентов с СНФВ, 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. Dzaug V, Brundwald E. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63. 5. Ambrosy AP 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 СНФВ, госпитализированных по причине ОДЖИ, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. *Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/УРЕ/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 «Новаartis 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

MONTHLY JOURNAL

1'2022

Том 62

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.oss.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@oss.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПНО46

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задонченко 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)
Галявич 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 18.01.2022. Тираж 17 500 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Технологии мобильного здравоохранения в кардиологии
Беленков Ю. Н., Кожевникова М. В. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки
Ярославская Е.И., Кривочкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Кривочкина И.Р., Гульятеева Е.П., Коровина И.О., Осокина Н.А., Гаранина В.Д., Мельников Н.Н., Помогайбо Ю.И., Петелина Т.И. 13

- Оценка динамики уровня сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне 12-месячного лечения периндоприлом А
Привалова Е. А., Беленков Ю. Н., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Кожевникова М. В., Зекцер В. Ю., Лишута А. С., Ильгисонис И. С. 24

- Возможности применения бета-адреноблокатора бисопролола у больных стабильной стенокардией с сопутствующей бронхиальной астмой
Григорьева Н. Ю., Илюшина Т. П., Колосова К. С. 32

- Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии
Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Ковальчук В.В., Семенова Ю.М., Абдрахманов А.С. 40

- Оценка функции правого и левого желудочков и взаимодействия между ними у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной митральной недостаточностью
Кулагина Т. Ю., Сандриков В. А., Ван Е. Ю., Зябирова Р. З., Петрова Ю. Н. 46

- Диагностическое значение постсистолического укорочения миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца при speckle-tracking стресс-эхокардиографии с использованием тредмил-теста
Степанова А.И., Радова Н. Ф., Алехин М. Н. 57

Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями <i>Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.</i>	65
---	----

Fragmented QRS predicted major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and percutaneous coronary intervention, 10-years of follow-up <i>Ahmet Seyda Yilmaz, Ömer Şatıroğlu, Mustafa Çetin.</i>	72
--	----

ОБЗОРЫ

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: особенности взаимосвязи, механизмов развития и профилактики <i>Ковалева А. Я., Лукинов В. Л., Лифшиц Г. И.</i>	80
---	----

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: как правильно сделать выбор? <i>Остроумова О. Д., Полякова О. А., Листратов А. И., Логунова Н. А., Горохова Т. В.</i>	89
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Опыт комплексного применения модуляции сердечной сократимости устройством Optimizer Smart и эндоваскулярной реконструкции митрального клапана системой MitraClip в лечении сердечной недостаточности <i>Шарапова Ю. Ш., Ускач Т. М., Нарусов О. Ю., Сафиуллина А. А., Сапельников О. В., Макеев М. И., Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Терещенко С. Н.</i>	98
--	----

Случай прижизненной диагностики изолированного первичного амилоидоза сердца <i>Демко И. В., Пелиновская Л. И., Крапошина А. Ю., Селин В. Е., Рязанов А. Е., Вериго Я. И., Мосина В. А.</i>	106
---	-----

Беленков Ю. Н., Кожевникова М. В.

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

ТЕХНОЛОГИИ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Цифровая медицина становится неотъемлемой частью системы здравоохранения. Стремительное развитие мобильных технологий, глобальное покрытие сетей мобильной связи и формирующаяся в обществе привязанность к мобильным устройствам послужили толчком к созданию мобильного здравоохранения (mHealth). В настоящее время технологии мобильного здравоохранения апробируются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Среди основных задач, поставленных перед телемедициной, необходимо отметить усовершенствование общей медицинской помощи, контроль за состоянием пациентов, повышение точности клинической диагностики, своевременную коррекцию терапии и улучшение экстренной помощи. Одновременно с клиническими исследованиями ведется активная работа в сфере информационных технологий для обеспечения безопасности хранения данных и их интеллектуальной обработки. И наконец, несмотря на широкую общественную поддержку развития этой области медицины, продолжаются поиски способов, повышающих приверженность пациентов к назначаемой им терапии. В данной работе представлены актуальная информация в отношении применения mHealth в кардиологии, данные, полученные в ходе исследований, перспективы мобильного здравоохранения и основные сложности реализации проектов в этой сфере.

Ключевые слова Мобильное здравоохранение; mHealth; телемедицина; цифровая медицина; телездравоохранение; удаленное наблюдение

Для цитирования Belenkov Yu.N., Kozhevnikova M.V. Mobile health technologies in cardiology. *Kardiologiia*. 2022;62(1):4–12. [Russian: Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В. Технологии мобильного здравоохранения в кардиологии. *Кардиология*. 2022;62(1):4–12]

Автор для переписки Кожевникова Мария Владимировна. Email: kozhevnikova-m@inbox.ru

Введение

Здравоохранение является составной частью социально-экономического статуса страны. Поэтому его структура и функционирование во многом зависят от общих тенденций развития экономики и потребностей общества. Цифровизация различных областей нашей жизни коснулась и медицины. Цифровая медицина призвана выполнять многочисленные задачи, включая обучение, диагностику, контроль за состоянием пациентов и поддержку принятия клинических решений, сбор и обработку данных, изменение образа жизни и многое другое.

Важным разделом цифрового развития медицины является мобильное здравоохранение (mHealth). Всемирная организация здравоохранения определяет его как «медицинскую клиническую практику и практику общественного здравоохранения, основанные на данных мобильных устройств, включая мобильные телефоны, мониторы, персональные цифровые помощники и другие беспроводные устройства» [1]. Особенным стимулом его развития стала пандемия COVID-19, во время которой удаленное наблюдение за пациентом стало особенным, жизненно важным. В данной статье мы рассмотрим основные аспекты применения mHealth (рис. 1).

Нарушения ритма сердца

Диагностика нарушений ритма сердца с помощью мобильных устройств имеет наибольшую историю. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ)

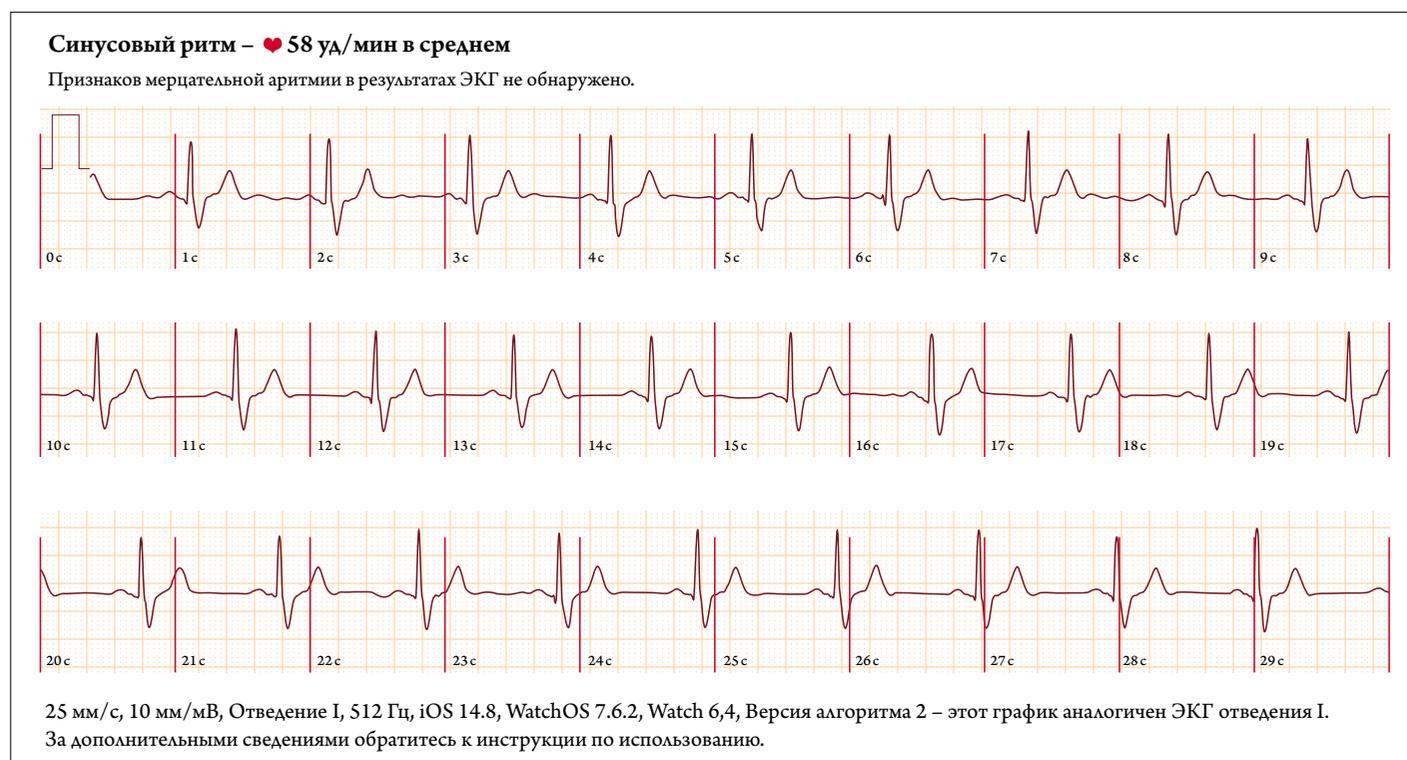
уже давно вошло в нашу клиническую практику, однако при всех его преимуществах метод имеет и ряд ограничений: малая длительность регистрации, достаточно высокая стоимость экспертного оборудования и, самое главное, дискомфорт для пациента. Имплантируемые петлевые регистраторы (ILR), длительность действия которых определяется емкостью батареи, обуславливают необходимость хирургического вмешательства. Поэтому в настоящее время интенсивно разрабатываются более простые и дешевые методы. Начало было положено использованием «сенсорных патчей», т. е. пластырей с электродами, носить которые можно было до 2 нед, а их чувствительность и специфичность по выявлению фибрилляции предсердий (ФП) были сопоставимы с таковыми холтеровского мониторирования ЭКГ [2]. Сходным с этим является использование элементов одежды: жилетов, ремней или поясов, в которые интегрируются электроды. Наиболее часто эти устройства используются в спортивной и космической медицине [3, 4]. Но наибольшее распространение в настоящее время получило использование смартфонов и устройств на базе «умных часов». Устройства позволяют записывать одно отведение ЭКГ путем помещения двух (смартфон) или одного («умные часы») пальцев на сенсорные электроды с визуализацией ЭКГ и передачей ее в режиме pdf на компьютер (рис. 2).

В основном эти устройства используются в настоящее время для вероятностного выявления ФП по отсутствию зубцов P и неравномерности интервалов R–R [5, 6] (рис. 3).

Рисунок 1. Компоненты мобильного здравоохранения в кардиологии

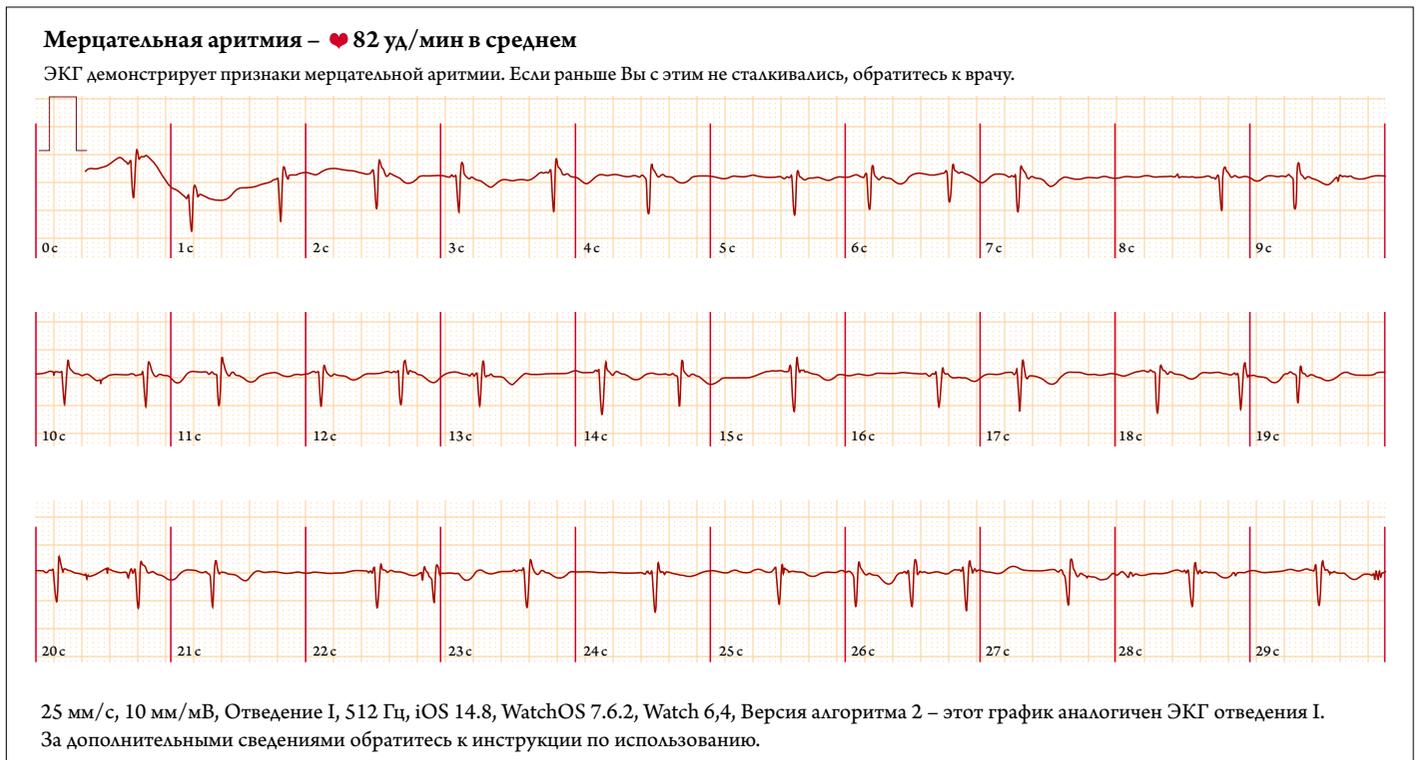


Рисунок 2. ЭКГ здорового человека, зарегистрированная с помощью Apple Watch Series 6



Заключение алгоритма: синусовый ритм.

Рисунок 3. ЭКГ пациента с фибрилляцией предсердий, зарегистрированная с помощью Apple Watch Series 6



Заключение алгоритма: мерцательная аритмия.

Совершенствование устройств, их программного обеспечения и диагностических алгоритмов позволило увеличить число каналов ЭКГ до 6, а также проводить измерение длительности интервала Q–T [7]. Среди возможных ограничений метода можно отметить наличие артефактов при записи во время движения и возможность ложноположительных заключений.

Применение устройств mHealth для первичного выявления ФП интенсивно изучается в настоящее время. Так, по данным N. Lowers и соавт. [8] и J.W. O’Sullivan и соавт. [9], за последнее время проведено более 500 исследований по оценке точности этих технологий. Было показано, что частота выявления ФП определялась как уровнем программного обеспечения, так и составом исследуемых групп. В основном же первичное выявление ФП у пациентов в отсутствие симптомов носит случайный характер, а использование мобильных устройств является решением самого пациента. Для подтверждения диагноза необходимо использовать стандартные методы обследования.

Совершенно другая ситуация складывается при обследовании больных старшего возраста, из группы высокого риска с подозрением на ФП. Так, по данным E. Svennberg и соавт. [10] и K. Gudmundsdottir и соавт. [11], при целевом поиске аритмий у лиц пожилого возраста (75–76 лет), имеющих факторы риска, частота выявления ФП в этой популяции составила 7,4%, что существенно повлияло на решение вопроса о начале антикоагулянтной терапии. В настоящее время проводится несколько исследова-

ний у пациентов с ФП с целью оценки параметров ритма для принятия решений о тактике ведения пациентов.

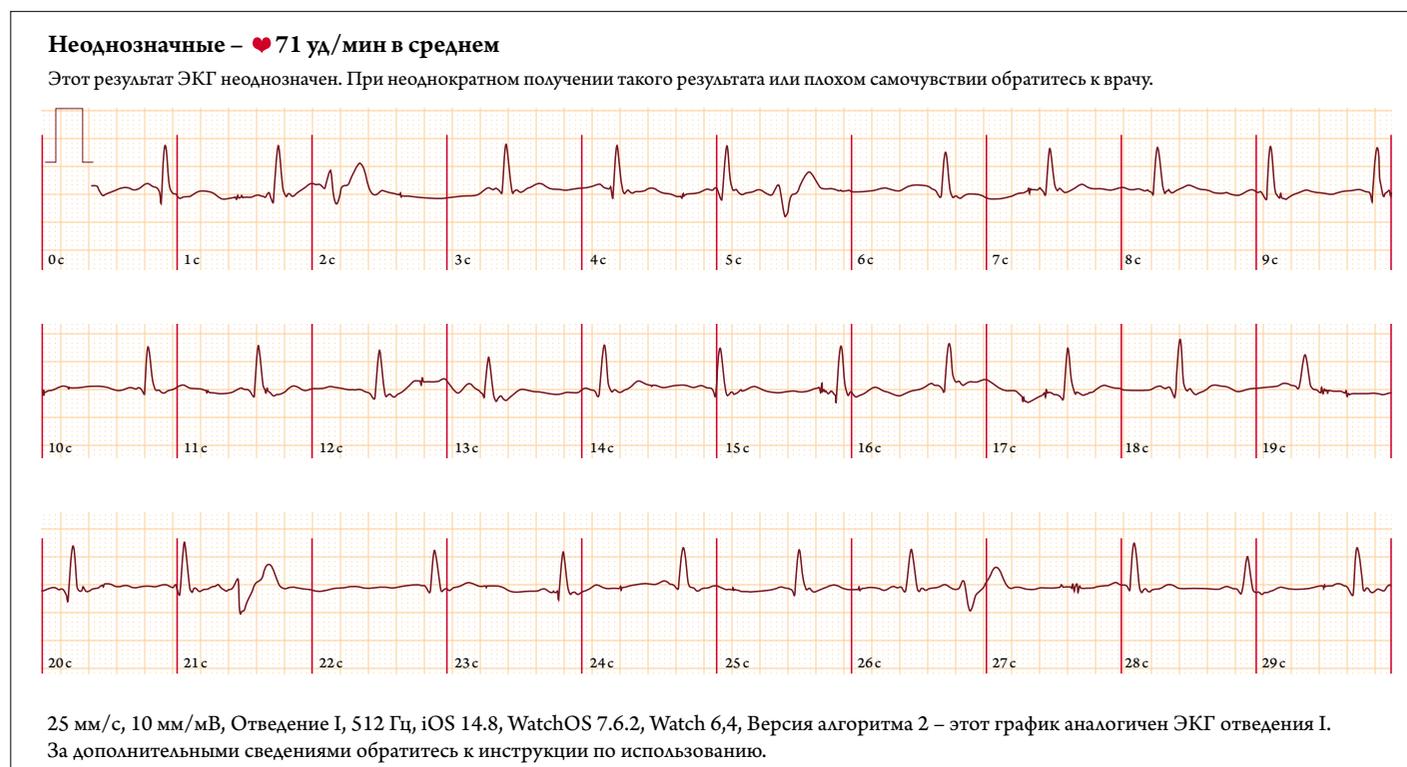
Среди перспективных направлений использования мобильных устройств следует отметить первые работы по выявлению желудочковых аритмий [12], а также обследование пациентов с частыми синкопальными состояниями, что может помочь в определении риска внезапной сердечной смерти.

Артериальная гипертония

Следующей наиболее часто используемой областью применения mHealth является измерение артериального давления (АД). Доступно большое количество устройств как с классической манжеткой, так и с браслетом на нижнюю треть предплечья, которые с использованием системы Bluetooth через смартфон или компьютер передают накопленные за определенный период данные измерений онлайн врачу [13]. Целый ряд исследований выявил достаточную эффективность этих методик [14]. Так, в метаанализе Y. Duane и соавт. [15] показано, что пациенты, использовавшие удаленное мониторирование, быстрее, чем пациенты группы контроля, достигали целевого уровня АД, особенно когда это сочеталось с телеконсультациями, а также обучением пациентов [15].

Удаленное мониторирование АД позволяет существенно повысить роль самого пациента в процессе лечения. Так, в исследовании TASMING4 показано, что паци-

Рисунок 4. ЭКГ пациента с ишемической болезнью сердца с постэкстрасистолической депрессией сегмента ST, зарегистрированная с помощью Apple Watch Series 6



Заключение алгоритма: результат ЭКГ неоднозначен, обратитесь к врачу.

енты, использовавшие самоконтроль АД для титрования дозы антигипертензивных препаратов, достигали лучшего контроля АД, чем пациенты со стандартным подходом к лечению [16].

Тем не менее именно разнообразие устройств для телемониторирования АД ограничивает их использование в повседневной клинической практике. Именно поэтому современные Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии [17], рекомендуя самоконтроль АД с помощью мобильных устройств, указывают, что их использование как независимого средства измерения АД может быть реализовано только после дополнительной валидации прибора.

Ишемическая болезнь сердца

Использование мобильных устройств в наблюдении за больными ишемической болезнью сердца имеет бесспорную перспективу (рис. 4).

Как показали исследования Gibsonetal и Holmesetal (2019), контроль за состоянием сегмента ST с помощью программы, заложенной в имплантируемый кардиовертер–дефибриллятор, позволил существенно сократить время от появления приступа ишемии до обращения в клинику. К сожалению, качество записи ЭКГ в обычных смартфонах и смарт-часах не позволяет получить надежные данные о смещении сегментов ЭКГ, хотя в последнее время появились сообщения о разработке часов для ре-

гистрации 3 отведений ЭКГ, а также производных от них усиленных отведений [18].

Существенную пользу уже сейчас мобильные устройства могут принести при наблюдении за пациентами после выписки из стационара, а также в реабилитационном периоде [19]. Удаленный контроль за частотой сердечных сокращений (ЧСС), показателями дыхания и другими параметрами пациента может существенно помочь врачу в проведении лечения и коррекции тактики ведения [20].

Это повышает приверженность больного к лечению и реабилитационным мероприятиям [21, 22], особенно когда сочетается с текстовой перепиской со специалистом и использованием других интернет-ресурсов [23], на чем мы остановимся более подробно в следующих разделах.

Сердечная недостаточность

Применение систем и методик удаленного наблюдения mHealth в оказании медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью (СН) имеет особое значение, так как эта группа пациентов является наиболее уязвимой ввиду длительного течения с периодами ремиссии и прогрессирования заболевания. Причем успех лечения зависит во многом от постепенного длительного титрования медикаментозной терапии под контролем симптомов, ЧСС, АД и данных лабораторного обследования. В связи с изложенным технологии мобильного здравоо-

ранения могут помочь своевременно выявить признаки декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), предотвратить повторные госпитализации, в значительной степени повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с СН, а также снизить стоимость лечения.

Для наблюдения за пациентами, страдающими СН, разработан целый спектр различных носимых устройств с использованием методик определения импеданса, датчиков давления, проводимости тканей и акселерометрии с целью оценки степени застойных явлений. Отдельную группу представляют имплантируемые устройства для наблюдения за параметрами гемодинамики. Таким образом, широкий выбор электронных устройств позволяет контролировать симптомы ХСН на разных стадиях заболевания.

Безусловно, разработка практических рекомендаций диктует необходимость проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) в сфере mHealth. За последнее десятилетие был проведен ряд РКИ по оценке эффективности использования технологий удаленного наблюдения у пациентов с СН. Однако, ввиду наличия большой разнородности методов телемедицинского наблюдения, использования различных критериев включения и исключения, а также отсутствия стандартизации оценки использованных алгоритмов, интерпретация результатов РКИ затруднена, а сопоставление в некоторых случаях невозможно [24]. Необходимо отметить, что в публикациях не всегда можно встретить описание алгоритма анализа данных. Так, при метаанализе 161 исследования СН с использованием телемедицинских технологий лишь в 1 из 5 исследований описывается алгоритм, использованный для наблюдения за пациентами [25]. Исследование TIM-HF показало, что наибольшую пользу от удаленного мониторинга получают пациенты с ХСН, недавно выписанные из стационара с низким уровнем депрессии [26]. Поэтому для дальнейшей оценки эффективности удаленного мониторинга у пациентов с ХСН (TIM-HF2) была выбрана когорта пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка <45%, нуждающихся в диуретической терапии, без признаков выраженной депрессии (PHQ-9 score <9). В ходе клинического испытания были получены обнадеживающие результаты, показавшие 30% снижение риска смерти в группе пациентов, находящихся под удаленным наблюдением, по сравнению с группой стандартной терапии [27]. Один из последних систематических обзоров, сравнивший данные 16 РКИ, изучавших неинвазивные методы mHealth (общее число пациентов 4389), показал их эффективность в отношении снижения риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН [28].

Перспективным представляется направление комплексной реабилитации пациентов с ХСН в домашних условиях с применением технологий mHealth. Подобная программа при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) уже введена в системы здравоохранения нескольких стран (Австралия, Соединенное Королевство и Канада) и активно поддерживается Американской ассоциацией сердечно-сосудистой и легочной реабилитации, Американской кардиологической ассоциацией и Американским колледжем кардиологов [29]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению сердечной недостаточности, физические тренировки показаны всем пациентам с ХСН [30]. Дистанционные тренировки могут включать телеконсультации и физические упражнения под видеонаблюдением реабилитолога, ходьбу под контролем носимых устройств регистрации ЧСС и ЭКГ в режиме реального времени, использование сенсорных датчиков и передачу данных о самочувствии.

Следующим шагом развития направления mHealth, вероятно, будет интеграция различных способов наблюдения и лечения пациентов с сочетанными заболеваниями.

Формирование «цифрового двойника» пациента

«Цифровой двойник» представляет собой цифровой аналог биологического процесса или физического объекта (клетки, органа, человека) [31]. Совокупность всех клинических данных, получаемых в течение времени, последовательно обрабатывается и анализируется при помощи механистических и статистических моделей [32]. Эти модели могут помочь избежать рисков, связанных с клиническими испытаниями, и значительно сократить финансовые затраты на разработку оптимальных методов профилактики и лечения различных заболеваний. Для дальнейшего развития этой отрасли требуется накопление большого количества клинических данных и измерений, которые могут быть получены при помощи мобильных устройств для мониторинга за состоянием здоровья пациентов с различными ССЗ.

Так, на базе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета мы разработали программный комплекс для мобильных устройств, позволяющий проводить продолжительное удаленное наблюдение за пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, на основе создания «цифрового двойника» пациента. В основе обработки данных «цифровых двойников» лежат уникальные алгоритмы определения подпороговых и пороговых значений показателей здоровья, рассчитанные на основе факторов риска развития хронических заболеваний, в частности, их осложнений, требующих неотложной госпитализации и медицинского вмешательства.

ATTR**ЗАПОДОЗРИТЬ И ВЫЯВИТЬ**

НАЙТИ КЛЮЧ К ВЕРНОМУ ДИАГНОЗУ

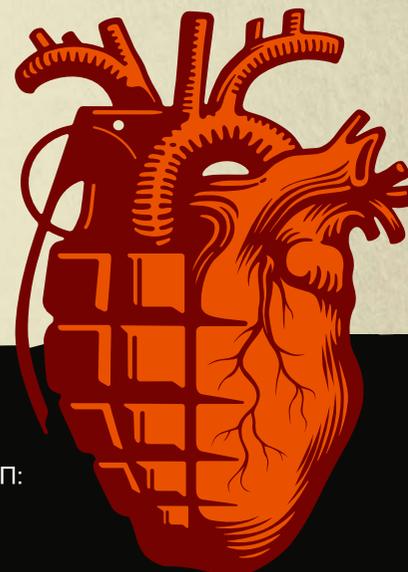
ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕЗАМЕЧЕННЫМ:

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-РҮР) (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, Pozniakoff 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



Изменение образа жизни пациента

Цифровое здравоохранение может служить надежным инструментом для изменения образа жизни и коррекции таких факторов риска, как повышенное АД, ожирение, курение, дислипидемия и малоподвижный образ жизни. Успех изменения образа жизни во многом определяется мотивированностью и приверженностью пациента к лечению. Новые технологии предлагают оригинальные решения для повышения заинтересованности участников программ. Наряду со ставшими уже привычными мобильными приложениями, основанными на повышении приверженности при помощи системы вознаграждений и обратной связи, появляются новые многообещающие методы с применением геймификации и контентно-зависимых вмешательств [33]. С помощью игровых инструментов и платформ поддержание режима физических упражнений, соблюдение диеты и соблюдение предписаний врача становятся более увлекательными, и их легче соблюдать в течение длительного времени [34, 35]. Игровые приложения также служат средством для оказания помощи пациентам с признаками тревоги и депрессии [36].

Формирование самоконтроля и активной роли пациента

По статистике, из 8 760 ч в год пациенты тратят только около 10 ч, или 0,001%, своего времени на посещение медицинских учреждений. Это означает, что основное лечение и наблюдение за состоянием своего здоровья пациенты и их семьи осуществляют самостоятельно в домашних условиях [37]. По этой причине стратегия самоконтроля заложена во все современные клинические рекомендации. Очевидно, что само по себе удаленное наблюдение не может повлиять на клинические исходы. Успех возможен только при наличии активного участия пациента в наблюдении за симптомами, изменении образа жизни и соблюдении рекомендаций врача. Использование приложений мобильного здравоохранения имеет огромный потенциал для улучшения качества жизни, психосоциального благополучия и повышения приверженности к лечению у пациентов с различными ССЗ. Мотивация и вовлеченность пациента возрастают, если программа самонаблюдения адаптирована к его индивидуальным целям, и при условии, что пациент получает регулярную обратную связь с врачом. Технологии mHealth могут позволить пациенту принимать активное участие в лечении посредством самостоятельного контроля симптомов и показателей жизнедеятельности и передачи данных лечащему врачу. Системы уведомлений помогают контролировать регулярность приема лекарственных средств, отслеживать план обследования и регулярность обращения к врачу.

В будущем нас ожидает усовершенствование используемых сегодня моделей при помощи машинного обуче-

ния. Недавно был анонсирован один из таких проектов PASSION-HF. Проект направлен на разработку интерактивной системы принятия решений – виртуального врача – которая предоставляет решения, основанные на текущих рекомендациях и искусственном интеллекте. Кроме того, приложение определяет точки принятия решений, в которые должны быть включены медицинские специалисты [38].

Роль удаленного мониторинга в системе здравоохранения

Удаленный мониторинг открывает широкие возможности для укрепления системы здравоохранения. В первую очередь дистанционное наблюдение совершенствует сектор первичной медицинской помощи, предлагая доступ получения медицинских услуг лицам с ограниченными возможностями, людям, проживающим в сельской местности, и другим категориям граждан, для которых посещение медицинских учреждений может быть затруднительно. Во-вторых, технологии mHealth позволяют в кратчайшие сроки зарегистрировать угрожающие жизни состояния, такие, как инфаркт миокарда, и незамедлительно принять меры по оказанию неотложной помощи. И наконец, своевременная диагностика, выявление признаков прогрессирования заболеваний на ранних этапах и оптимизация терапии приводят к экономической выгоде и снижению нагрузки на систему здравоохранения.

Есть и трудности, которые предстоит преодолеть. Отсутствие доказательной базы, основанной на РКИ не только в отношении использования различных устройств мобильного здравоохранения, но и оценки эффективности образовательных программ и стратегий самоконтроля является одним из самых серьезных препятствий на пути внедрения приложений mHealth в клиническую практику. Сложность состоит еще в том, что темпы разработки новых устройств и приложений настолько велики, что значительно превосходят скорость планирования, утверждения и разработки РКИ. Необходимо подготовить систему стандартизации показателей и параметров удаленного наблюдения для проведения РКИ. При этом активная роль отводится научным профессиональным сообществам. Структурированный и систематический подход способствует внедрению технологий mHealth в здравоохранение, обеспечив доступ к медицинской помощи и информации всем пользователям мобильной связи.

Кибербезопасность систем мобильного здравоохранения

Использование любых сетевых систем для передачи и обмена информацией представляет определенную опасность по утере и похищению как системных, так и персональных данных [39]. Это могут быть атаки

на базы данных путем внедрения вирусных программ в базы данных лечебных учреждений с целью их блокирования, похищение персональных данных с целью их продажи, а также заблаговременное внедрение вирусных программ в поставляемое в клинику медицинское и электронное оборудование.

Поэтому в работе лечебного учреждения должна быть предусмотрена многоуровневая защита, при которой выход из строя одного блока не приводит к обрушению системы в целом. Это может достигаться системой паролей, ограничивающих доступ к информации в целом. Системой иерархии доступа, когда специалисты различных уровней могут получать информацию из смежных блоков только по системе специальных разрешений, хранением персональных данных в закодированной форме, когда ключ к фамилиям пациентов находится в отдельном доступе. Целесообразно также использовать для связи преимущественно локальные соединения.

Пациент, включенный в программу, должен дать информированное согласие на обработку и хранение персональных данных, а также получить исчерпывающую информацию по вопросам кибербезопасности. Следует отметить, что существует определенная нормативная база (Приказ Минздрава России от 20.11.2020 № 236н и При-

каз Минтруда России от 30.06.2021 № 588н, Приказ Минздрава России от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»), в рамках которой и необходимо организовывать удаленное наблюдение за пациентами.

Перспективы развития

Внедрение цифровых технологий в медицину – свершившийся факт. Среди ближайших задач развития систем удаленного наблюдения за пациентами можно выделить валидацию данных, получаемых от различных носимых устройств, определение наиболее информативных параметров контроля и стандартизацию подходов к организации элементов mHealth в деятельности лечебных учреждений различного уровня.

Широкое использование мобильного здравоохранения позволит не только улучшить вопросы ранней диагностики и лечения ССЗ, но приведет к кардинальным изменениям взаимоотношения врача и пациента и системы здравоохранения в целом.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. mHealth New horizons for health through mobile technologies. Based on the findings of the second global survey on eHealth. -Switzerland: WHO;2011. - 112 p. ISBN 978-92-4-156425-0
- Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J et al. Comparison of 24-hour Holter Monitoring with 14-day Novel Adhesive Patch Electrocardiographic Monitoring. The American Journal of Medicine. 2014;127(1):95.e11-95.e17. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.10.003
- Elliot CA, Hamlin MJ, Lizamore CA. Validity and Reliability of the Hexoskin Wearable Biometric Vest During Maximal Aerobic Power Testing in Elite Cyclists. Journal of Strength and Conditioning Research. 2019;33(5):1437-44. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002005
- Eysenck W, Freemantle N, Sulke N. A randomized trial evaluating the accuracy of AF detection by four external ambulatory ECG monitors compared to permanent pacemaker AF detection. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2020;57(3):361-9. DOI: 10.1007/s10840-019-00515-0
- Chan P, Wong C, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong Y et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. Journal of the American Heart Association. 2016;5(7):e003428. DOI: 10.1161/JAHA.116.003428
- Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. Circulation. 2017;136(19):1784-94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583
- Koltowski L, Balsam P, Glowczynska R, Rokicki JK, Peller M, Maksym J et al. Kardia Mobile applicability in clinical practice: A comparison of Kardia Mobile and standard 12-lead electrocardiogram records in 100 consecutive patients of a tertiary cardiovascular care center. Cardiology Journal. 2021;28(4):543-8. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0001
- Lowres N, Olivier J, Chao T-F, Chen S-A, Chen Y, Diederichsen A et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: a multi-country patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. PLOS Medicine. 2019;16(9):e1002903. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002903
- O'Sullivan JW, Grigg S, Crawford W, Turakhia MP, Perez M, Ingelsson E et al. Accuracy of Smartphone Camera Applications for Detecting Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2020;3(4):e202064. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2064
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation. 2015;131(25):2176-84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343
- Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. EP Europace. 2020;22(1):24-32. DOI: 10.1093/europace/euz255
- McManus DD, Chong JW, Soni A, Saczynski JS, Esa N, Napolitano C et al. PULSE-SMART: Pulse-Based Arrhythmia Discrimination Using a Novel Smartphone Application: Automated Arrhythmia Discrimination Using a Smartphone. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2016;27(1):51-7. DOI: 10.1111/jce.12842
- Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Porubaeva E.E., Shaderkina A.I. Technologies for Continuous Blood Pressure Monitoring: Prospects for Practical Application. Russian Journal of Telemedicine and E-Health. 2020;6(1):3-20. [Russian: Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Порубаева Э.Э., Шадеркина А.И. Технологии продолжительного монито-

- ринга артериального давления: перспективы практического применения. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020;6(1):3-20]. DOI: 10.29188/2542-2413-2020-6-1-3-20
14. Khasbiev S.A., Allayarova R.M., Zagidullin N.Sh., Petrova E.A., Volkova R.V., Mudarisov D.F. Experience of participation in the blood pressure telemonitoring pilot project of the ministry of healthcare. Russian Journal of Telemedicine and E-Health. 2021;7(1):7-13. [Russian: Хасбиев С.А., Аллаярова Р.М., Загидуллин Н.Ш., Петрова Е.А., Волкова Р.В., Мударисов Д.Ф. Первые результаты участия в пилотном проекте Минздрава России по дистанционно-мониторированию артериального давления. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2021;7(1):7-13]. DOI: 10.29188/2542-2413-2021-7-1-7-13
 15. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. Journal of Human Hypertension. 2017;31(7):427-37. DOI: 10.1038/jhh.2016.99
 16. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TAS-MIN4): an unmasked randomised controlled trial. The Lancet. 2018;391(10124):949-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30309-X
 17. 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
 18. Avila C. Novel Use of Apple Watch 4 to Obtain 3-Lead Electrocardiogram and Detect Cardiac Ischemia. The Permanente Journal. 2019;23(3):19-25. DOI: 10.7812/TPP/19-025
 19. Pereverzeva K.G., Yakushin S.S. Evaluation of the effectiveness and safety of using a remote monitoring system for patients after myocardial infarction. Therapy. 2021;7(7(49)):95-102. [Russian: Переверзева К.Г., Якушин С.С. Оценка эффективности и безопасности использования системы удаленного наблюдения пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Терапия. 2021;7(7(49)):95-102]. DOI: 10.18565/therapy.2021.7.95-103
 20. Zwisler A-D, Norton RJ, Dean SG, Dalal H, Tang LH, Wingham J et al. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2016;221:963-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.207
 21. Ritchey MD, Maresh S, McNeely J, Shaffer T, Jackson SL, Keteyian SJ et al. Tracking Cardiac Rehabilitation Participation and Completion Among Medicare Beneficiaries to Inform the Efforts of a National Initiative. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2020;13(1):e005902. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005902
 22. Grebennikova A.A., Stoliarov A.Yu., Lopatin Yu.M. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2017;57(S4):11-8. [Russian: Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(S4):11-8]. DOI: 10.18087/cardio.2413
 23. Park LG, Beatty A, Stafford Z, Whooley MA. Mobile Phone Interventions for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Progress in Cardiovascular Diseases. 2016;58(6):639-50. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.03.002
 24. Cajita MI, Gleason KT, Han H-R. A Systematic Review of mHealth-Based Heart Failure Interventions. Journal of Cardiovascular Nursing. 2016;31(3):E10-22. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000305
 25. Brons M, Koudstaal S, Asselbergs FW. Algorithms used in telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure: A systematic review. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2018;17(7):580-8. DOI: 10.1177/1474515118786838
 26. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Telemedicine in heart failure: Pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. International Journal of Cardiology. 2012;161(3):143-50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.007
 27. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan B-A et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. The Lancet. 2018;392(10152):1047-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31880-4
 28. Kitsiou S, Vatani H, Paré G, Gerber BS, Buchholz SW, Kansal MM et al. Effectiveness of Mobile Health Technology Interventions for Patients With Heart Failure: Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology. 2021;37(8):1248-59. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.015
 29. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(1):133-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.008
 30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
 31. Negri E, Fumagalli L, Macchi M. A Review of the Roles of Digital Twin in CPS-based Production Systems. Procedia Manufacturing. 2017;11:939-48. DOI: 10.1016/j.promfg.2017.07.198
 32. Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, Rodero C, Loncaric F, Feng Y et al. The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology. European Heart Journal. 2020;41(48):4556-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa159
 33. Dugas M, Gao G (Gordon), Agarwal R. Unpacking mHealth interventions: A systematic review of behavior change techniques used in randomized controlled trials assessing mHealth effectiveness. Digital Health. 2020;6:205520762090541. DOI: 10.1177/2055207620905411
 34. Sardi L, Idri A, Fernández-Alemán JL. A systematic review of gamification in e-Health. Journal of Biomedical Informatics. 2017;71:31-48. DOI: 10.1016/j.jbi.2017.05.011
 35. Miller AS, Cafazzo JA, Seto E. A game plan: Gamification design principles in mHealth applications for chronic disease management. Health Informatics Journal. 2016;22(2):184-93. DOI: 10.1177/1460458214537511
 36. Dennis TA, O'Toole LJ. Mental Health on the Go: Effects of a Gamified Attention-Bias Modification Mobile Application in Trait-Anxious Adults. Clinical Psychological Science. 2014;2(5):576-90. DOI: 10.1177/2167702614522228
 37. Riegel B, Moser DK, Buck HG, Dickson VV, Dunbar SB, Lee CS et al. Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Journal of the American Heart Association. 2017;6(9):e006997. DOI: 10.1161/JAHA.117.006997
 38. Palant A, Zippel-Schultz B, Ski C, Brandts J, Eurlings C, Furtao Da Luz Brzychcyk E et al. Understanding needs and expectations of heart failure patients and their caregivers regarding digital health - the PASSION-HF project. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2021;20(Suppl 1):zvab060.036. DOI: 10.1093/eurjcn/zvab060.036
 39. Jalali MS, Russell B, Razak S, Gordon WJ. EARS to cyber incidents in health care. Journal of the American Medical Informatics Association. 2019;26(1):81-90. DOI: 10.1093/jamia/ocy148

Ярославская Е.И.¹, Кривоночкин Д.В.¹, Широков Н.Е.¹,
Горбатенко Е.А.¹, Кривоночкина И.Р.^{2,3}, Гулятьева Е.П.¹, Коровина И.О.³,
Осокина Н.А.¹, Гаранина В.Д.¹, Мельников Н.Н.⁴, Помогайбо Ю.И.¹, Петелина Т.И.¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ, Тюмень, Россия

³ ГБУЗ ТО ОКБ №1, Тюмень, Россия

⁴ ГБУЗ ТО ОКБ №2, Тюмень, Россия

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНИЮ COVID-19, ЧЕРЕЗ ТРИ МЕСЯЦА И ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

<i>Цель</i>	Изучение динамики клинических и эхокардиографических показателей у лиц, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через 3 месяца и через год после выписки из стационара.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 116 пациентов, перенесших доказанную пневмонию COVID-19. Пациенты прошли комплексное клиническое обследование через 3 месяца ± 2 недели (1-й визит) и через год ± 3 недели после выписки из стационара (2-й визит). Средний возраст обследованных составил 49,0±14,4 лет (от 19 до 84 лет), 49,6% женщин. Параметры глобальной и сегментарной продольной миокардиальной деформации левого желудочка (ЛЖ) изучены на 1-м визите у 99, на 2-м – у 80 обследованных с оптимальным качеством визуализации.
<i>Результаты</i>	За период наблюдения у обследуемых увеличилась частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основном за счет развития артериальной гипертонии (АГ) (58,6 против 64,7%, p=0,039) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (35,3% против 40,5%, p=0,031). При эхокардиографии (ЭхоКГ) уменьшились индексы конечно-диастолического размера и объема, конечно-систолического и ударного объемов ЛЖ (25,1±2,6 против 24,5±2,2 мм/м ² , p<0,001; 49,3±11,3 против 46,9±9,9 мл/м ² , p=0,008; 16,0±5,6 против 14,4±4,1 мл/м ² , p=0,001; 36,7±12,8 против 30,8±8,1 мл/м ² , p<0,001, соответственно). Увеличились внешняя площадь ЛЖ по короткой оси (37,1 [36,6–42,0] против 38,7 [35,2–43,1] см ² , p=0,001) и индекс массы миокарда ЛЖ по формуле «площадь–длина» (70,0 [60,8–84,0] против 75,4 [68,2–84,9] г/м ² , p=0,024). Снизилась скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (76,7±17,9 против 72,3±16,0 см/с, p=0,001), ранние диастолические скорости латеральной и септальной частей фиброзного кольца митрального клапана (12,103,9 против 11,5±4,1 см/с, p=0,004 и 9,9±3,3 против 8,6±3,0 см/с, p<0,001, соответственно). Ухудшились показатели глобального продольного (–20,3±2,2 против –19,4±2,7%, p=0,001) и сегментарного стрейна ЛЖ: апикальных сегментов (переднего с –22,3±5,0 до –20,8±5,2%, p=0,006; нижнего с –24,6±4,9 до –22,7±4,6, p=0,003; бокового с –22,7±4,5 до –20,4±4,8%, p<0,001; перегородочного с –25,3±4,2 до –23,1±4,4%, p<0,001; верхушечного с –23,7±4,1 до –21,8±4,1%, p<0,001), средних (передне-перегородочного с –21,1±3,3 до –20,4±4,1%, p=0,039; нижнего с –21,0±2,7 до –20,0±2,9%, p=0,039; бокового с –18,4±3,7 до –17,6±4,4%, p=0,021). Увеличились базальный и средний индексы сферичности ПЖ (0,44±0,07 против 0,49±0,07 и 0,37±0,07 против 0,41±0,07 соответственно, в обоих случаях p<0,001). Выявлена тенденция к повышению расчетного систолического давления в легочной артерии (22,5±7,1 и 23,3±6,3 мм рт. ст., p=0,076). Уменьшился интеграл кровотока в выводном тракте правого желудочка (18,1±4,0 против 16,4±3,7 см, p<0,001).
<i>Заключение</i>	У перенесших пневмонию COVID-19 через год после выписки из стационара в сравнении с результатами обследования через 3 месяца после выписки отмечается увеличение частоты ССЗ в основном за счет развития АГ и ХСН, при ЭхоКГ – изменение геометрии желудочков, сопровождающееся ухудшением диастолической и систолической функции ЛЖ – снижением глобальной продольной деформации ЛЖ, деформации апикальных и частично средних сегментов миокарда ЛЖ.
<i>Ключевые слова</i>	COVID-19; пневмония; сердечно-сосудистые заболевания; эхокардиография; деформация миокарда; стрейн
<i>Для цитирования</i>	Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P. et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):13–23. [Russian: Ярославская Е.И., Кривоночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Кривоночкина И.Р., Гулятьева Е.П. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):13–23]
<i>Автор для переписки</i>	Ярославская Елена Ильинична. E-mail: yaroslavskaya@gmail.com

В кратком руководстве по COVID-19 Национальный институт здравоохранения (NICE) с Шотландской межвузовской сетью и Королевским колледжем врачей общей практики выделяют следующие формы новой коронавирусной инфекции: острый COVID-19 (жалобы и симптомы продолжаются до 4-х недель); продолжающийся симптоматический COVID-19 (жалобы и симптомы продолжаются 4–12 недель; постковидный синдром (жалобы и симптомы развиваются во время или после COVID-19, длятся более 12 недель и не являются результатом другого заболевания) [1].

Полный спектр долгосрочных последствий действия COVID-19 еще в значительной степени не определен. И если поражение миокарда в остром периоде заболевания достаточно хорошо описано, то частота и выраженность миокардиальных нарушений в отдаленном периоде пока неизвестны. Опубликованные данные свидетельствуют о продолжающемся у значительного количества выписанных воспалительном процессе. Мы предположили, что пневмония COVID-19 инициирует или усугубляет процессы структурно-функционального ремоделирования миокарда в отдаленные сроки после выписки из стационара. Динамическое изучение сердечно-сосудистого статуса перенесших COVID-19 необходимо не только для понимания патогенеза COVID-19 и прогнозирования последствий пандемии, но и для разработки оптимальной тактики лечения и методов реабилитации для групп риска по постковидному синдрому.

Цель

Изучение динамики клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у лиц, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через 3 месяца и через год после выписки из стационара.

Материал и методы

Исследование представляет собой промежуточный результат «Проспективного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию», соответствует стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации (протокол одобрен локальным этическим комитетом – № 159 от 23.07.2020), зарегистрирован в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Пациенты идентифицировались по данным медицинской информационной системы IC моноинфекционного госпиталя в период с апреля 2020 г. по июль 2021 г. Критериями включения были: лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии и желание пациента участвовать в наблюдении. Критерии не включения: хрони-

ческие заболевания в стадии обострения, в анамнезе онкологические заболевания длительностью менее 5 лет, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, ВИЧ, пороки сердца, хронические гепатиты. Критерии исключения: неудовлетворительная визуализация при ЭхоКГ исследовании, беременность, онкологические заболевания, отказ от участия. Исключены 13 пациентов: три из-за беременности, двое – в связи с отъездом на вахту в другой регион, двое – в связи с выявленными после 1-го визита онкологическими заболеваниями, шестеро отказались от участия в связи с нежеланием проходить компьютерную томографию (КТ) легких в динамике. В исследование вошло 116 пациентов, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через 3 месяца \pm 2 недели и через 12 месяцев \pm 3 недели после выписки из стационара, в возрасте от 19 до 84 лет (средний возраст $49 \pm 14,4$ лет), из которых 49,6% женщины.

Данные о диагнозах и результатах обследования при госпитализации получены из выписок из историй заболевания. В период госпитализации тяжесть поражения легких оценивали в соответствии с действующими рекомендациями [2]. В период госпитализации по данным рентгенологического обследования легких у 31,3% пациентов отмечались поражения легкой степени, среднетяжелые – у 33,3%, тяжелые – у 29,3%, критические – у 6,1%. Лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии проводилось у 14,2% пациентов. На визитах всем обследуемым проводились КТ легких, ЭхоКГ с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Vivid S70, матричного датчика M5Sc-D (1,5–4,6 МГц) с сохранением и обработкой данных в формате DICOM. Данные ЭхоКГ проанализированы на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular с программой TomTec (Philips, США), для хранения и постпроцессинговой обработки данных был создан видеоархив изображений. Линейные размеры полостей и толщины стенок сердца, наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), объемы камер, систолическую функцию желудочков оценивали в соответствии с рекомендациями с учетом гендерных различий. Систолическую экскурсию латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) оценивали в М-режиме из апикальной 4-камерной позиции; скорость движения трикуспидального кольца S' – в режиме тканевой доплерографии; фракцию изменения площади правого желудочка (ПЖ) рассчитывали, как разность конечно-диастолической и конечно-систолической площади ПЖ, отнесенную к конечно-диастолической площади ПЖ, в процентах [3]. Пиковое систолическое давление в легочной артерии (рСДАА) рассчитывали, как сумму пикового градиента давления трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии. Для оценки последнего использо-

Таблица 1. Динамика клинических характеристик лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 месяца и через год после выписки из стационара

Показатель	Общая группа (n=116)		P	
	через 3 мес.	через год		
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±5,8	29,4±6,1	<0,001	
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,2	2,0±0,2	<0,001	
Избыточная масса тела, n (%)	39 (33,6)	46 (39,7)	0,189	
Ожирение, n (%)	42 (36,2)	44 (37,9)	0,754	
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	68 (58,6)	75 (64,7)	0,039	
Нарушения сердечного ритма, n (%)	38 (32,8)	46 (40,0)	0,215	
ХСН, n (%)	41 (35,3)	47 (40,5)	0,031	
ХСН по NYHA, n (%)	I ФК	27 (57,4)	29 (61,7)	0,754
	II ФК	10 (21,3)	14 (29,8)	0,219
	III ФК	4 (8,5)	4 (8,5)	1,000
АГ, n (%)	65 (56,0)	72 (62,1)	0,016	
Степень артериальной гипертензии, n (%)	1	10 (15,4)	10 (13,9)	0,625
	2	26 (40,0)	32 (44,4)	0,109
	3	29 (44,6)	30 (41,7)	1,000
ИБС, n (%)	18 (15,5)	20 (17,2)	0,261	
ИБС в сочетании с АГ, n (%)	17 (14,7)	19 (16,4)	0,688	
Нарушения гликемического профиля, n (%)	11 (9,5)	12 (10,3)	1,000	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (7,8)	10 (8,6)	0,250	
Нарушение теста толерантности к глюкозе, n (%)	2 (1,7)	2 (1,7)	1,000	
Нормализация данных КТ легких, n (%)	55 (49,1)	57 (55,9)	0,112	

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – M±SD, либо числа пациентов – n (%); ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; КТ – компьютерная томография.

вали метод Otto C. и соавт. [4, 5]. Ударный объем сердца рассчитывали как произведение площади поперечного сечения выносящего тракта ЛЖ (диаметр ВТАЖ2/4) на интеграл линейной скорости кровотока в ВТАЖ. Параметры глобальной и сегментарной продольной миокардиальной деформации ЛЖ изучены на 1-м визите у 99, на 2-м – у 80 обследованных с оптимальным качеством визуализации. Показатели продольной деформации желудочков оценивали в записи в режиме AFI (Automatic Functional Imaging) на базе функции 2D strain из апикального доступа с частотой кадров более 60 в секунду [3, 6]. Диагностику хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [7].

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и Statistica 12.0. Распределение переменных опре-

деляли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных данных показатели представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD), в случае распределения, отличного от нормального – в виде медианного значения (Me) и интерквартильного размаха [Q1–Q3]. Значимость различий непрерывных переменных оценивали в зависимости от распределения критерием Стьюдента для зависимых выборок или критерием Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей использовали критерий Мак Немара. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне p<0,05.

Результаты

Через 3 месяца после выписки разрешение симптомов пневмонии по данным КТ наблюдалось почти у половины обследуемых (n=55, 49%), и эти данные за время наблюдения значимо не изменились. У остальных наблюдались различной степени выраженности остаточные фиброзные и интерстициальные изменения в виде плевропульмональных спаек, уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», участков утолщения междолькового интерстиция, консолидации, единичные умеренно увеличенные лимфоузлы средостения.

Основные клинические характеристики обследованных представлены в таблице 1. В течение наблюдения увеличился средний индекс массы тела обследуемых, частота выявления ожирения и избыточного веса осталась на прежнем уровне. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были диагностированы на 1-м визите более чем у половины пациентов, их частота ко 2-му визиту выросла на 6,1%. Более всего была распространена артериальная гипертензия (АГ), уже на 1-м визите она была диагностирована у большей части пациентов, на 2-м визите частота ее увеличилась также на 6,1%. Частота выявления нарушений гликемического профиля и ишемической болезни сердца (ИБС) значимо не изменилась, в большинстве случаев ИБС сопровождалась АГ. Частота выявления нарушений сердечного ритма и проводимости также значимо не увеличилась, к ним относили синусовые аритмии, экстрасистолию, фибрилляцию и трепетание предсердий, внутрисердечные блокады. Тяжелый III функциональный класс (ФК) ХСН по классификации NYHA демонстрировали 4 пациента на 1-м и 2-м визитах. Частота выявления ХСН I и II ФК по NYHA суммарно увеличилась на 5,2%.

Среди включенных в исследование на этом этапе лиц не было пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. За период наблюдения отмечена следующая динамика со стороны средних ЭхоКГ параметров левых отделов сердца (табл. 2). Индекс максимального объема левого предсердия (ЛП) уменьшился, тогда как индекс минимального объема ЛП увеличился, индекс общего объема

Таблица 2. Динамика эхокардиографических параметров левых отделов сердца лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 месяца и через год после выписки из стационара

Показатель		Общая группа (n=116)		p
		через 3 мес.	через год	
Частота сердечных сокращений, уд/мин.		67,3±11,9	66,3±12,0	0,311
Выносящий тракт ЛЖ	мм	32 [30–34]	32 [29–34]	0,033
	мм/м ²	16,8±2,1	16,4±1,9	<0,001
Межжелудочковая перегородка	мм	10 [9–11]	10 [9–11]	0,389
	мм/м ²	5,2 [4,8–5,8]	5,2 [4,8–5,8]	0,199
Задняя стенка ЛЖ	мм	9 [9–10]	9 [9–10]	1,000
	мм/м ²	4,9±0,6	4,9±0,6	0,106
Конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ	мм	48,1±3,7	47,3±3,1	0,010
	мм/м ²	25,1±2,6	24,5±2,2	<0,001
Конечно-диастолическая длина ЛЖ	мм	81,5±7,6	82,3±7,1	0,228
	мм/м ²	42,6±4,5	42,5±4,2	0,811
Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ	мл	96,0±28,1	92,1±24,9	0,035
	мл/м ²	49,3±11,3	46,9±9,9	0,008
Увеличение КДО ЛЖ, n (%)		11 (9,5)	8 (6,9)	0,508
Конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ	мл	31,2±12,4	28,3±10,0	0,003
	мл/м ²	16,0±5,6	14,4±4,1	0,001
Увеличение КСО ЛЖ, n (%)		5 (4,3)	2 (1,7)	0,375
УО ЛЖ	мл	70,6±24,1	59,8±15,1	<0,001
УИ ЛЖ	мл/м ²	36,7±12,8	30,8±8,1	<0,001
Минутный объем сердца	л/мин	4,2 [3,7–5,3]	3,8 [3,2–4,6]	<0,001
Сердечный индекс	л/мин/м ²	2,2 [1,9–2,7]	1,9 [1,6–2,3]	<0,001
Внешняя площадь миокарда ЛЖ	см ²	37,1 [36,6–42,0]	38,7 [35,2–43,1]	0,001
Внутренняя площадь миокарда ЛЖ	см ²	21,4 [17,5–23,7]	22,2 [20,0–24,5]	0,003
Масса миокарда ЛЖ по формуле «площадь-длина»	г	141,4±38,7	152,7±41,1	0,004
	г/м ²	70,0 [60,8–84,0]	75,4 [68,2–84,9]	0,024
Частота выявления гипертрофии ЛЖ, n (%)		18 (18,8)	27 (23,5)	0,607
Тип геометрии ЛЖ, n (%)	Норма	89 (77,4)	99 (85,3)	0,035
	Концентрическое ремоделирование	8 (7,0)	7 (6,0)	1,000
	Концентрическая ГЛЖ	2 (1,7)	3 (2,6)	1,000
	Эксцентрическая ГЛЖ	16 (13,9)	7 (6,0)	0,022
Фракция выброса ЛЖ (2D Simpson), %		68,1±5,3	69,7±4,6	0,013
Снижение фракции выброса ЛЖ, n (%)		0 (0)	0 (0)	–
Митральная регургитация ≥2 ст., n (%)		2 (1,7)	0 (0)	–
Время кровотока в ВТАЖ, мс		305,1±30,5	290,0±30,7	<0,001
Время ускорения кровотока в ВТАЖ, мс		90±22	82±12	0,004
Время замедления кровотока в ВТАЖ, мс		214±31	208±30	0,039
Интеграл линейной скорости кровотока в ВТАЖ, мс		20,0 [18,0–23,6]	19,3 [17,1–21,7]	0,002
IVRT, мс		98,1±24,9	102,4±25,7	0,167
IVCT, мс		70,8±22,6	67,9±18,3	0,312
DT, мс		197,0 [165,0–241,0]	191,0 [170,0–220,0]	0,404
E, см/с		76,7±17,9	72,3±16,0	0,001
A, см/с		68,5±20,1	68,0±18,6	0,889
e' later, см/с		12,103,9	11,5±4,1	0,004
e' sept, см/с		9,9±3,3	8,6±3,0	<0,001
Переднезадний размер левого предсердия	мм	36,0 [32,0–38,0]	35,0 [33,0–39,0]	0,719
	мм/м ²	18,8±2,2	18,6±2,1	0,086
Максимальный объем левого предсердия	мл	46,0 [38,5–59,0]	46,0 [39,5–56,0]	0,106
	мл/м ²	26,0±7,2	25,3±7,4	0,015
Минимальный объем левого предсердия	мл	16,5 [12,0–23,0]	18,0 [14,0–24,0]	0,004
	мл/м ²	9,9±5,4	10,8±5,6	0,011
Общий объем опорожнения левого предсердия	мл	31,1±8,9	28,4±8,5	<0,001
	мл/м ²	16,1±4,3	14,5±3,8	<0,001

Таблица 2 (продолжение). Динамика эхокардиографических параметров левых отделов сердца у лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 месяца и через год после выписки из стационара

Показатель	Общая группа (n=116)		P
	через 3 мес.	через год	
Фракция опорожнения левого предсердия, n (%)	62,9±9,8	58,4±9,6	<0,001
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм	7,0 [6,0–8,0]	7,0 [6,0–8,0]	0,918

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1–Q3], среднего ± стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%); ЛЖ – левый желудочек; ППТ – площадь поверхности тела; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ВТАЖ – выводной тракт левого желудочка; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; IVCT – время изоволюмического сокращения ЛЖ; DT – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ; E – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; e' later – пиковая скорость латеральной части митрального кольца; e' sept – пиковая скорость септальной части митрального кольца.

Таблица 3. Динамика эхокардиографических параметров правых отделов сердца у лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 месяца и через год после выписки из стационара

Показатель		Общая группа (n=116)		P
		через 3 мес.	через год	
Максимальный объем правого предсердия	мл	33,0 [25,0–40,0]	33,0 [26,0–39,0]	0,761
	мл/м ²	16,4 [13,6–20,3]	16,6 [14,3–19,5]	0,833
Максимальная длина правого предсердия	мм	48,7±6,5	49,5±6,3	0,074
	мм/м ²	25,4±3,2	25,5±3,0	0,576
Максимальная ширина правого предсердия	мм	35,4±6,3	35,3±5,5	0,862
	мм/м ²	18,5±3,1	18,2±2,7	0,501
Переднезадний размер ПЖ	мм	26,0 [24,0–28,0]	26,0 [24,0–27,0]	0,007
	мм/м ²	13,5±1,9	13,0±1,5	<0,001
Увеличение переднезаднего размера ПЖ, n (%)		7 (6,0)	2 (1,7)	0,125
Диастолическая площадь ПЖ	см ²	15,4±4,1	14,5±3,2	0,001
	см ² /м ²	8,0±1,8	7,5±1,5	<0,001
Систолическая площадь ПЖ	см ²	7,3±2,5	6,5±1,8	<0,001
	см ² /м ²	3,8±1,1	3,3±0,8	<0,001
Фракция изменения площади ПЖ (FAC RV), %		52,55±8,17	55,0±8,9	0,019
TAPSE, мм		22,68±3,22	22,8±2,3	0,637
Снижение TAPSE, n (%)		8 (7,0)	2 (1,7)	0,070
Базальный поперечный размер ПЖ, мм		30,41±5,42	31,1±4,1	0,045
Увеличение базального поперечного размера ПЖ, n (%)		2 (1,7)	1 (0,9)	1,000
Средний поперечный размер ПЖ, мм		25,75±5,42	25,8±4,2	0,852
Увеличение среднего поперечного размера ПЖ, n (%)		2 (1,7)	3 (2,6)	1,000
Продольный размер ПЖ, мм		69,50±8,80	63,9±8,3	<0,001
Увеличение продольного размера ПЖ, n (%)		6 (5,2)	2 (1,7)	0,289
Индекс сферичности ПЖ, базальный		0,44±0,07	0,49±0,07	<0,001
Индекс сферичности ПЖ, средний		0,37±0,07	0,41±0,07	<0,001
Проксимальный размер ВТПЖ по короткой оси (RVOT Prox), мм		28,0 [26,0–30,0]	28,0 [26,0–20,0]	0,357
Увеличение RVOT Prox, n (%)		2 (1,7)	1 (0,9)	1,000
Дистальный размер выводного тракта ПЖ по короткой оси (RVOT Distal), мм		20,0 [19,0–22,0]	21,0 [20,0–23,0]	0,006
Увеличение RVOT Distal, n (%)		4 (3,5)	5 (4,3)	1,000
Толщина свободной стенки ПЖ, мм		4,1±0,9	4,4±0,6	<0,001
Гипертрофия ПЖ, n (%)		7 (6,0)	4 (3,4)	0,508
Диаметр ствола легочной артерии, мм		18,0 [17,0–20,0]	19,0 [17,0–20,0]	0,001
Трикуспидальная регургитация ≥2 ст., n (%)		2 (1,7)	3 (2,6)	0,723
pCДЛА по Otto C., мм рт. ст.		22,5±7,1	23,3±6,3	0,076
Скорость S' трикуспидального кольца, см/с		10,4±2,6	10,1±3,0	0,289
Время ускорения кровотока в легочной артерии, мс		116,2±26,6	112,2±20,0	0,190
Интеграл кровотока в выводном тракте ПЖ, см		18,1±4,0	16,4±3,7	<0,001

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1–Q3], среднего ± стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%); ПЖ – правый желудочек; FAC RV – фракция изменения площади ПЖ; TAPSE – амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; RVOT Prox – проксимальный отдел выводного тракта ПЖ по короткой оси; RVOT Distal – дистальный отдел выводного тракта ПЖ по короткой оси; pCДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии.

опорожнения ЛП и фракция опорожнения ЛП уменьшились. Отмечена тенденция к снижению индекса переднезаднего размера ЛП. Уменьшились индексы конечно-диастолического диаметра и объема ЛЖ, конечно-систолического и ударного объемов ЛЖ, а также минутный объем сердца и сердечный индекс. Увеличились внешняя и внутренняя площадь миокарда ЛЖ по короткой оси, а также индекс массы миокарда ЛЖ, определенной по формуле «площадь–длина». Тип геометрии ЛЖ нормализовался ко 2-му визиту у 10 пациентов, 9 из которых на 1-м визите демонстрировали эксцентрическую гипертрофию ЛЖ. Уменьшились время и интеграл кровотока в ВТАЖ, скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ. Скорость систолического кровотока в устье правой верхней легочной вены (волна S) увеличилась. При тканевом доплеровском исследовании отмечено значимое снижение ранних диастолических скоростей движения латеральной и септальной частей фиброзного кольца митрального клапана ($e > \text{later}$ и $e' \text{ sept}$, табл. 2).

Эхокардиографические характеристики правых отделов сердца приведены в таблице 3. Отмечена тенденция к увеличению максимальной длины правого предсердия. Средний индекс переднезаднего размера ПЖ и продольный размер ПЖ за период наблюдения уменьшились, средний поперечный размер ПЖ и проксимальный размер выводного тракта ПЖ (ВТПЖ) по короткой оси не изменились, базальный поперечный размер ПЖ и дистальный размер ВТПЖ по короткой оси увеличились. Увеличился диаметр ствола легочной артерии. Базальный и средний индексы сферичности ПЖ увеличились. Экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и скорость S $>$ смещения трикуспидального кольца значимо не изменились, однако наметилась тенденция к уменьшению частоты снижения TAPSE. Индексы конечно-диастолической и конечно-систолической площади ПЖ уменьшились, фракция изменения площади ПЖ увеличилась. Выявлена тенденция к повышению расчетного систолического давления в легочной артерии (pCДЛА), увеличение толщины свободной стенки ПЖ. Уменьшился интеграл кровотока в выводном такте ПЖ.

Показатели продольной деформации ЛЖ приведены в таблице 4. В течение наблюдения значимо ухудшились показатели глобального, а также сегментарного стрейна всех апикальных и частично средних сегментов ЛЖ (передне-перегородочного, нижнего и бокового).

Обсуждение

Основная проблема лечения заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 – непредсказуемость его течения в остром периоде, связанная со стремительным ухудшением состояния и смертельными исходами. Для более эффективного лечения необходимо выявля-

Таблица 4. Средние показатели продольной деформации левого желудочка у лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 месяца и через год после выписки из стационара, %

Показатели продольной деформации ЛЖ	Группа с удовлетворительной визуализацией через 3 мес. (n=99)	Группа с удовлетворительной визуализацией через 12 мес. (n=80)	P
Глобальная	-20,3±2,2	-19,4±2,7	0,001
Глобальная деформация ниже -19%, n (%)	28 (28,3)	34 (57,5)	0,011
Базальный передний сегмент ЛЖ	-17 [16–20]	-17 [14–19,5]	0,736
Базальный передне-перегородочный сегмент	-16,8±3,1	-16,7±3,6	0,888
Базальный нижне-перегородочный сегмент	-19,9±3,7	-19,5±4,0	0,701
Базальный нижний сегмент	-17,0±2,8	-16,7±3,1	0,491
Базальный боковой сегмент	-17,2±3,7	-17,4±4,1	0,575
Базальный задний сегмент	-17,9±4,7	-18,5±4,4	0,783
Средний передний сегмент	-18,1±4,0	-17,7±4,5	0,465
Средний передне-перегородочный сегмент	-21,1±3,3	-20,4±4,1	0,039
Средний нижне-перегородочный сегмент	-22 [20–24]	-22 [20–24]	0,928
Средний передний сегмент	-18,1±4,0	-17,7±4,5	0,465
Средний передне-перегородочный сегмент	-21,1±3,3	-20,4±4,1	0,039
Средний нижне-перегородочный сегмент	-22 [20–24]	-22 [20–24]	0,928
Апикальный передний сегмент ЛЖ	-22,3±5,0	-20,8±5,2	0,006
Апикальный перегородочный сегмент ЛЖ	-25,3±4,2	-23,1±4,4	<0,001
Апикальный нижний сегмент ЛЖ	-24,6±4,9	-22,7±4,6	0,003
Апикальный боковой сегмент ЛЖ	-22,7±4,5	-20,4±4,8	<0,001
Верхушка ЛЖ	-23,7±4,1	-21,8±4,1	<0,001

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1–Q3], среднего ± стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%); ЛЖ – левый желудочек.

ние предикторов неблагоприятного течения заболевания в отдаленном периоде, которые помогли бы классифицировать пациентов с целью выделения групп риска.

Средний индекс массы тела обследуемых и на 1-м, и на 2-м визите соответствовал избыточной массе тела. Несмотря на то, что за период наблюдения он увели-

чился, частота выявления избыточной массы тела и ожирения значимо не изменилась. Однако частота выявления ССЗ выросла значимо, и произошло это в основном за счет роста частоты АГ и ХСН. За период наблюдения АГ развилась *de novo* у 7 человек. Следует отметить, что данные изменения произошли несмотря на то, что все пациенты уже на 1-м визите получили рекомендации по здоровому образу жизни и питанию. Рост среднего индекса массы тела отразился и на качестве визуализации при ЭхоКГ: количество обследуемых с оптимальным для изучения деформации миокарда качеством изображений уменьшилось со 100 человек на 1-м визите до 80 на 2-м.

Заслуживает внимания значимое снижение частоты эксцентрического ремоделирования ЛЖ за счет нормализации типа его геометрии. Эта находка созвучна с уменьшением индекса конечно-диастолического диаметра и объемов ЛЖ (аналогичная динамика отмечена у наших пациентов и при сравнении с данными госпитализации [8]).

С другой стороны, увеличились внешняя и внутренняя площадь миокарда ЛЖ по короткой оси и, как следствие – масса миокарда ЛЖ (без увеличения распространенности гипертрофии ЛЖ на данном этапе наблюдения). В отсутствие значимой динамики по длине ЛЖ, толщине его стенок и межжелудочковой перегородки данные изменения могут быть только следствием увеличения поперечного (фронтального) размера ЛЖ. То есть можно говорить об изменении геометрии ЛЖ за счет уплощения его в переднезаднем направлении и вытягивания в поперечном (или фронтальном) направлении.

Наши результаты позволяют говорить о том, что данные изменения геометрии и увеличение массы миокарда ЛЖ сопровождалось ухудшением его функционального состояния.

Об ухудшении диастолической функции ЛЖ свидетельствует снижение скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ, ранних диастолических скоростей движения латеральной и септальной частей фиброзного кольца митрального клапана (e'_{later} и e'_{sept}) при значимо не различающейся на визитах частоте сердечных сокращений. Эти наши данные согласуются с результатами мета-анализа, показавшего наличие диастолической дисфункции ЛЖ в 40% случаев через 3–6 месяцев после выздоровления от COVID-19 [9].

В нашем исследовании за период наблюдения средняя величина показателя глобальной продольной деформации ЛЖ значимо снизилась, а количество наблюдаемых со значением показателя глобальной продольной деформации ЛЖ ниже –19% выросло с 28,3% до 42,5%. При этом такой общепринятый показатель рутинной ЭхоКГ как ФВ, на которую в основном ориентируются

клиницисты при оценке функции ЛЖ, увеличился. Полученный диссонанс результатов мы объясняем тем, что ФВ не отражает в полной мере функционального состояния ЛЖ. Информативной будет оценка этих показателей на большем количестве наблюдений.

Опубликованные данные о деформации миокарда у больных новой коронавирусной инфекцией касаются в основном периода госпитализации. В небольшом ретроспективном исследовании 12 больных COVID-19 было показано снижение глобальной ($-11,95 \pm 4,5\%$) и сегментарной продольной деформации ЛЖ независимо от исхода заболевания. Снижение это было объяснимо более выраженным, чем у наших обследованных, но значения ФВ ЛЖ так же, как и у наших пациентов, оставались в пределах нормы [10]. В ретроспективном анализе 40 госпитализированных с COVID-19 ухудшение глобальной продольной деформации ЛЖ ($> -15,9\%$) отмечалось у большинства – 80% пациентов [11], что также превышает наши данные и объясняется острой стадией заболевания. В одноцентровом исследовании 100 госпитализированных с COVID-19 величина глобальной продольной деформации у перенесших легкую форму заболевания составила $-16,7 \pm 1,3\%$, тяжелую форму – $-14,5 \pm 1,8\%$ при ее значении у не заболевших – $19,4 \pm 1,6\%$ [12]. Полученное нами через год после выписки среднее значение глобальной продольной деформации ближе к ее величине у не болевших, однако ниже полученного через 3 месяца после выписки.

Перспективные наблюдения в восстановительном периоде пока немногочисленны и созвучны с нашими данными. По результатам обследования лиц с сохраненной ФВ ЛЖ через 30–45 дней после заболевания, 50 из которых перенесли заболевание умеренной тяжести и 10 в тяжелой форме, снижение глобальной продольной деформации в сравнении с контрольной группой сопоставимых по полу и возрасту не болевших ($\geq 19,2 \pm 1,5\%$) наблюдалось у 44% и 90% соответственно [13]. Согласно результатам мета-анализа, в который вошли 15 исследований с использованием ЭхоКГ, через 3–6 месяцев после выписки нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ выявлены у 30% пациентов [9]. Полученное в нашем исследовании число лиц с глобальной продольной деформацией ЛЖ ниже –19% через 3 месяца (28,3%) сопоставимо с результатом мета-анализа. Однако через год после выписки число таких лиц выросло до 42,5%, что говорит о прогрессирующем у части переболевших ухудшении функции миокарда в отдаленные сроки после заболевания.

Наконец, есть данные о том, что даже у лиц исходно без ССЗ в отсутствие симптомов после пневмонии COVID-19 при магнитно-резонансной томографии выявляют нарушения деформационных свойств миокарда.

В сроке 124 ± 17 дней после выписки у перенесших средней тяжести и тяжелую пневмонию не было значимых различий с группой контроля по размерам и показателям функции желудочков сердца, однако глобальная продольная деформация ЛЖ была снижена. Это подтверждает, что через несколько месяцев после выписки у части лиц нарушения функции миокарда могут быть субклиническими [14].

Обращает на себя внимание и отрицательная динамика параметров сегментарной деформации ЛЖ у наших пациентов: ухудшились показатели всех апикальных и частично средних сегментов ЛЖ. Поскольку нормы сегментарной деформации ЛЖ все еще находятся в стадии разработки, мы не можем однозначно интерпретировать полученные абсолютные значения деформации миокарда, но ухудшение показателей функции ЛЖ в динамике настораживает.

Несмотря на отсутствие статистической значимости изменений в динамике, параметры деформации базальных сегментов ЛЖ выглядят также тревожащими: все они за исключением базального нижне-перегородочного сегмента показали деформацию менее $-18,5\%$. По результатам отечественного исследования практически здоровых до заболевания людей 23–48 лет, через 3 месяца после установления диагноза COVID-19 у перенесших тяжелую пневмонию (КТ 3–4) по сравнению с группой здоровых отмечено снижение показателей глобальной деформации ЛЖ до $-17,75$ [14,6;19,4] %. Значимое снижение сегментарной деформации в базальных (перегородочном, передне-перегородочном и заднем) сегментах ЛЖ по сравнению с группой контроля отмечалось у всех переболевших, включая легкие формы заболевания, но более выраженные нарушения отмечены у перенесших пневмонию. Учитывая, что эта работа была выполнена с использованием ультразвукового сканера того же производителя, что и наш, представляет интерес сходство значений деформации базального переднего ($-16,8$ [15,3;20] %), передне-перегородочного ($-16,3$ [15,1;21,7] %) и нижнего сегментов ЛЖ (-17 [14;19] %) перенесших тяжелую пневмонию с полученными нами данными [15].

Обнаружена динамика параметров ПЖ. С одной стороны, уменьшились планиметрические и отдельные линейные размеры ПЖ (переднезадний и продольный). С другой стороны, значимо увеличились другие размеры ПЖ, в частности, базальный поперечный. Эти изменения объясняют рост индексов сферичности ПЖ. То есть изменения геометрии ПЖ аналогичны изменениям со стороны ЛЖ: оба желудочка уменьшились в переднезаднем направлении и расширились во фронтальном. При этом увеличилась толщина свободной стенки ПЖ (но не до значений, соответствующих гипертрофии), дистальный размер ВТПЖ по короткой оси, диаметр ле-

гочной артерии, ухудшились гемодинамические характеристики: уменьшился интеграл кровотока в ВТПЖ, появилась тенденция к росту рСДАА.

Рассмотрим динамику параметров функции ПЖ. Такой наиболее распространенный и хорошо воспроизводимый параметр оценки систолической функции ПЖ, как TAPSE, и на 1-м, и на 2-м визитах был выше порога нормы (16 мм [16]) и значимо не изменился. Но частота выявления сниженной TAPSE за время наблюдения значимо уменьшилась, что может свидетельствовать о нормализации сниженной функции ПЖ. В предыдущей работе с меньшим количеством наблюдений мы не выявили связей TAPSE с показателями деформации ПЖ [17], что, вероятно, связано с потенциальными недостатками метода (в частности, зависимостью величины TAPSE от угла сканирования). Интересно, что зарубежное наблюдение 91 пациента через 77 дней после выписки в сравнении с данными госпитализации показало улучшение функции ПЖ в виде увеличения TAPSE и глобальной продольной деформации ПЖ. Однако улучшения сниженной глобальной продольной деформации ЛЖ за время этого наблюдения не произошло ($-17,4 \pm 2,9$ против $-17,6 \pm 3,3\%$, $p=0,6$) [18], как и в нашем исследовании.

Скорость S_v трикуспидального кольца в режиме тканевого доплеровского картирования, по нашим данным, также превышала порог нормы на обоих визитах (10 см/с [16]), но была ниже полученной отечественными коллегами в остром периоде заболевания – $13,5 \pm 3,0$ см/с [19]. Это может быть следствием завышения скорости движения S' трикуспидального кольца с появлением выраженной трикуспидальной регургитации, поскольку частота выявления гемодинамически значимой трикуспидальной регургитации в нашей работе была гораздо ниже.

Среднее значение фракции изменения площади (FAC RV) в течение нашего наблюдения находилось в пределах нормы и ко 2-му визиту увеличилось. Считается, что этот показатель не отражает в полной мере функциональное состояние ПЖ, поскольку является результатом только планиметрической оценки полости. В нашей предыдущей работе FAC RV коррелировал только с глобальной продольной деформацией эндокарда ПЖ, и связь эта была слабой [17]. В любом случае делать выводы о динамике функционального состояния ПЖ стоит только после анализа параметров его деформации.

Учитывая увеличение диаметра дистального ВТПЖ и легочной артерии, увеличение индексов сферичности ПЖ в сочетании со снижением интеграла кровотока в ВТПЖ и тенденцией к увеличению рСДАА, говорить о нормализации параметров правого сердца преждевременно. Поскольку частота выявления патологии по данным КТ легких значимо не изменилась, обнаруженные

изменения правых отделов сердца могут быть обусловлены перестройкой гемодинамики в отдаленном периоде после COVID-19.

Наши результаты не отражают состояния сердечно-сосудистого здоровья всех выживших после пневмонии COVID-19, поскольку выборку составили только согласившиеся на обследование – то есть люди, обеспокоенные своим здоровьем и зачастую уже имеющие ССЗ. Лица с удовлетворительным самочувствием были меньше заинтересованы в обследовании и реже на него соглашались, поэтому процент благоприятных исходов в нашей работе может быть ниже, чем в популяции. Так как пациенты поступали в стационар в различные сроки от начала заболевания, к ограничениям исследования можно отнести и разные сроки установления диагноза. Нельзя не учитывать, что изменения левых отделов сердца могут быть следствием не только прямого, но и опосредованного действия вируса через развитие *de novo* и утяжеление проявлений уже имеющейся на момент инфекционного заболевания АГ. Изучение взаимосвязей новой коронавирусной инфекции, АГ и изменений левых отделов сердца

планируется на следующих этапах исследования. Необходимо также проведение субгруппового анализа для выявления предикторов нарушения деформационных свойств миокарда с учетом тяжести поражения легких в остром периоде заболевания, результатов лечения, наличия ССЗ (в первую очередь АГ).

Заключение

У перенесших пневмонию COVID-19 через год после выписки из стационара в сравнении с результатами обследования через 3 месяца после выписки отмечается увеличение частоты ССЗ в основном за счет развития АГ и ХСН, при ЭхоКГ – изменение геометрии желудочков, сопровождающееся ухудшением диастолической и систолической функции ЛЖ, а именно снижением глобальной продольной деформации ЛЖ, деформации апикальных и частично средних сегментов миокарда ЛЖ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. [NG188]. Av. at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>. 2020. ISBN 978-1-4731-3943-5
2. Morozov S.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V., Andreychenko A.E., Ambrosi O.E., Balanyuk E.A. et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: Preprint No. CDT - 2020 - I. The series 'Best practices of radiation and instrumental diagnostics'. Issue 65 - M.: GBUZ 'NPCC DiT DZM'. - 60p. Av. at: <https://niiioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>. [Russian: Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е., Амброси О.Е., Баланык Э.А. и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65 - М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», - 60с. Доступно на: <https://niiioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>]
3. 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
4. Rybakova M.K., Mitkov V.V., Baldin D.G. Echocardiography from M.K. Rybakova: Manual with DVD-ROM "Echocardiography from MK Rybakova". Ed. 2nd. - M.: Publishing house Vidar-M; 2018. - 600 p. [Russian: Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой: Руководство с приложением DVD-ROM «Эхокардиография от М.К. Рыбаковой». Изд. 2-е. М.: Издательский дом Видар-М, 2018. - 600с]. ISBN 978-5-88429-242-0
5. Otto CM, Pearlman AS. Textbook of clinical echocardiography. - Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. - 404 p. ISBN 978-0-7216-6634-1
6. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/ Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1-11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184
7. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
8. Krinochkin D.V., Yaroslavskaya E.I., Shirokov N.E., Gulyaeva E.P., Krinochkina I.R., Korovina I.O. et al. Cardiovascular status and echocardiographic changes in survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):35-41. [Russian: Криночкин Д.В., Ярославская Е.И., Широков Н.Е., Гульяева Е.П., Криночкина И.Р., Коровина И.О. и др. Сердечно-сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):35-41]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4656
9. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Iossa D, Bertolino L et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(9):1250-61. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015
10. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, Anastasius M, Zhao W, Giustino G et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiology*. 2021;17(4):663-7. DOI: 10.2217/fca-2020-0100
11. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengelov M, Nielsen AB et al. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4189-97. DOI: 10.1002/ehf2.13044

12. Baycan OF, Barman HA, Atici A, Tatlisu A, Bolen F, Ergen P et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(1):135–44. DOI: 10.1007/s10554-020-01968-5
13. Mahajan S, Kunal S, Shah B, Garg S, Palleda GM, Bansal A et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography*. 2021;38(10):1722–30. DOI: 10.1111/echo.15199
14. Li X, Wang H, Zhao R, Wang T, Zhu Y, Qian Y et al. Elevated Extracellular Volume Fraction and Reduced Global Longitudinal Strains in Participants Recovered from COVID-19 without Clinical Cardiac Findings. *Radiology*. 2021;299(2): E230–40. DOI: 10.1148/radiol.2021203998
15. Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., Medvedeva N.A., Kurokhtina A.A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):32–9. [Russian: Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):32-9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
16. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginhina C, Voigt J-U. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(2):81–96. DOI: 10.1093/ejehocard/jep234
17. Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P., Garanina V.D. et al. Echocardiographic characteristics of COVID-19 pneumonia survivors three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):65–75. [Russian: Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Криночкина И.Р., Гульгяева Е.П., Гаранина В.Д. и др. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):65-75]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4620
18. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB et al. Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(11):1903–12. DOI: 10.1002/ejhf.2347
19. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Marapov D.I., Klyuchnikov I.V. et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologiia*. 2020;60(11):16–29. [Russian: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.Л., Марапов Д.И., Ключников И.В. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(11):16–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1303

Привалова Е. А., Беленков Ю. Н., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А.,
Кожевникова М. В., Зекцер В. Ю., Лишута А. С., Ильгисонис И. С.

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

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, НА ФОНЕ 12-МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ А

<i>Цель</i>	Изучить динамику сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией (АГ), в том числе в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, на фоне 12-месячной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом А.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены больные АГ 1–2-й степени с СД 2-го типа или без СД (30 и 32 соответственно), которым амбулаторно проведена коррекция исходно неэффективной антигипертензивной терапии с назначением периндоприла А в дозе 10 мг/сут. У всех пациентов исходно и через 12 мес оценивали уровни биомаркеров: матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), Е-селектина, эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β -1 (TGF- β 1), фактор Виллебранда (ФВ). Лабораторные исследования проводили с помощью иммуноферментного анализа.
<i>Результаты</i>	Через 12 мес терапии периндоприлом А (периндоприл аргинин) в дозе 10 мг/сут в обеих группах были достигнуты целевые цифры уровня артериального давления. При оценке динамики биомаркеров на фоне терапии периндоприлом А в группе АГ выявлено статистически значимое снижение ММП-9 и ТИМП-1, эндотелина-1, при этом уровень ТИМП-1 вернулся в пределы нормы ($p < 0,05$). При оценке этих показателей в группе АГ с СД 2-го типа выявлено статистически значимое снижение концентрации ММП-9 ($p < 0,05$), по остальным показателям в этой группе не было статистически значимых различий. Отмечено статистически значимое уменьшение уровня ММП-9 в обеих группах: на 28,6% ($p = 0,01$) в 1-й группе, на 33,2% ($p = 0,00$) во 2-й. Следует отметить, что ни в одной группе показатель не достиг нормальных значений. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий данного показателя между группами ($p = 0,66$). Необходимо отметить, что наблюдалось статистически значимое различие в уменьшении показателя ТИМП-1 между группами ($p = 0,001$). Так, у больных АГ с СД 2-го типа статистически значимого уменьшения данного биомаркера не выявлено ($p = 0,26$), тогда как в 1-й группе (гипертоническая болезнь без СД) уровень ТИМП-1 уменьшился на 39,3%, достигнув нормы ($p = 0,005$).
<i>Заключение</i>	В обеих группах отмечалось снижение уровней биомаркеров. Однако в группе АГ отмечается статистически значимое снижение уровня маркеров, отражающих процессы фиброза и вазоконстрикции. При этом статистически значимой динамики по исследуемым биомаркерам в группе АГ с СД не получено, что, вероятнее всего, обусловлено более выраженным поражением сосудистого русла. Однако снижение содержания ММП-9 может свидетельствовать об уменьшении процессов фиброза в стенках артерий. С учетом полученных данных можно сделать вывод, что длительная терапия ингибитором АПФ периндоприлом А способна приводить к обратному ремоделированию тех изменений сосудистого русла, которые мы называем «ранним сосудистым старением».
<i>Ключевые слова</i>	Биомаркеры; сахарный диабет 2-го типа; артериальная гипертензия; дисфункция эндотелия; периндоприл
<i>Для цитирования</i>	Privalova E.A., Belenkov Yu.N., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Kozhevnikova M.V., Zektser V.Yu. et al. To study the dynamics of serum levels of vascular remodeling in patients with hypertension, including in combination with type 2 diabetes mellitus during 12-month therapy with perindopril A. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):24–31. [Russian: Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Кожевникова М.В., Зекцер В.Ю. и др. Оценка динамики уровня сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне 12-месячного лечения периндоприлом А. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):24–31]
<i>Автор для переписки</i>	Привалова Екатерина Алексеевна. E-mail: e_a_privalova@bk.ru

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) в России велика и продолжает расти, а в недалеком будущем может приобрести размеры пандемии. Среди взрослого населения число больных АГ достигает 45%, и лишь 14% мужчин и 30% женщин достигают целевых уровней артериального давления (АД) [1, 2]. СД диагностирован у более 425 миллионов людей, при этом около 90% этих пациентов страдают СД 2-го типа [3]. Такая распространенность обусловлена значительными изменениями в образе жизни (условий жизни) современного человека: высококалорийная легкодоступная еда, низкая физическая активность, а недостаточная эффективность лечения обусловлена низкой приверженностью к терапии. Число пациентов с АГ будет продолжать увеличиваться и, по прогнозам ВОЗ, к 2025 г. составит 15–20% [4]. Таким образом, изучение этих групп пациентов крайне актуально для формирования и усовершенствования существующих алгоритмов в диагностике с учетом множества появляющихся возможностей, в том числе благодаря изучению биологических маркеров [5].

Впервые понятие «раннее сосудистое старение» было сформулировано экспертами Европейского общества кардиологов в 2017 г., и в настоящее время является одной из ведущих концепций прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Сосудистая стенка – не только орган-мишень для многих заболеваний, но и «лакмусовая бумажка» для определения тяжести происходящих изменений [6]. В связи с этим подробное изучение процессов, происходящих на молекулярном уровне и характеризующихся повышением или понижением концентрации различных биомаркеров, может значительно повысить эффективность лечения [7, 8]. Таким образом, прогноз у пациентов с АГ и СД определяется не только уровнем АД и глюкозы в крови, но и активностью биомаркеров, изменяющихся на фоне модулирования функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла [9].

АГ и СД служат основными общепризнанными факторами риска развития дисфункции эндотелия (ДЭ) так же, как и табакокурение и гиперлипидемия. Под ДЭ принято понимать комплекс связанных между собой изменений, а ведущую роль занимают регуляторные механизмы биомаркеров, которые влияют на процессы ремоделирования сосудистой стенки.

К основным биомаркерам, активно участвующим в формировании ДЭ, можно отнести следующие группы:

- 1) факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (оксид азота, простагландин);
- 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда – ФВ, Р-селектин, тканевый активатор плазминогена). Эти

факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении;

- 3) факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1);
- 4) факторы, синтезируемые и накапливаемые в эндотелии (t-РА), либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Проведена оценка следующих биомаркеров: Е-селектин, эндотелина-1, матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), отношения ММП-9/ТИМП-1, трансформирующего фактора роста β -1 (TGF- β 1), ФВ.

Е-селектин – белок, который активно участвует в связывании лейкоцитов с эндотелиальной стенкой под воздействием различных факторов, в том числе при повреждении целостности эндотелия и экспрессии воспалительных цитокинов [10]. Таким образом, определение уровня концентрации Е-селектина в крови у пациентов играет значительную роль не только в определении ДЭ, но и в прогнозировании развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ФВ – один из активнейших участников сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [11]. Как ранее было доказано, ФВ играет огромную роль при формировании тромбов в мелких артериях [12]. Таким образом, повышение концентрации ФВ в плазме крови можно считать основным предиктором гиперкоагуляции у пациентов с ДЭ. Группа ММП занимает ведущую позицию в формировании таких процессов, как морфогенез, резорбция, ремоделирование тканей, ангиогенез. Таким образом, увеличение концентрации ММП влияет на прогрессирование атеросклероза, дестабилизацию бляшек, ремоделирование сосудистого русла (за счет деградации различных белковых компонентов) [13–15]. ТИМП-1 относится к семейству молекул, снижающих активность ММП. ТИМП-1 регулирует ферментативную активность ММП-9. Соблюдение равновесия между активностью ММП и их ингибиторов необходимо для процессов реорганизации внеклеточного матрикса [16]. В связи с этим крайне важно соблюдение баланса между ММП и ТИМП, экспрессия которых позволяет предотвращать избыточную активацию. Эндотелин-1 является одним из значительных провоцирующих факторов в формировании вазоспазма, воздействуя на рецепторы мышц и провоцируя их сокращение, что приводит к повышению АД и увеличению жесткости сосудов [17]. В результате была позднее постулирована его наиважнейшая роль в оценке стадии и характера патологического процесса, происходящего в сосудистом русле [18]. Таким образом, определение уровней концентрации эндотелина-1 может

играть принципиальную роль в определении патофизиологических механизмов, преобладающих в формировании АГ. TGF- β 1 относится к огромному семейству белков, которые регулируют множество процессов пролиферации, дифференцировки, адгезии различных клеток, участие в процессах репродукции, эмбрионального развития и т. д. Ранее доказано, что повышение концентрации TGF- β 1 чаще всего связано с повреждением эндотелия, в связи с чем определение его концентрации крайне информативно для выявления ДЭ.

Все перечисленные факторы тесно взаимосвязаны и представляют собой практически замкнутую систему, в которой бесконечно запускаются круги взаимосвязанных процессов. В связи с этим изучение ДЭ посредством определения различных биомаркеров имеет большое прогностическое значение.

Таким образом, эффективность лечения и прогноз для пациентов с АГ, в том числе и в сочетании с СД 2-го типа, могут определяться не только уровнем АД, но и степенью уменьшения ДЭ, что в первую очередь влияет на прогноз у этих пациентов. Согласно ранее проведенным исследованиям, именно воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) является в настоящее время одним из самых эффективных методов лечения пациентов с АГ. К основным препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), среди множества которых в нашей работе использовался периндоприл аргинин (А). В настоящее время он обладает большой доказательной базой (исследования EUROPE, ADVANCE, HYVET, ASCOT, PROGRESS) [19–21], значительными органопротективными свойствами, имеющими принципиальное значение для пациентов как с АГ, так и с СД [22].

Цель

Изучение динамики сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных АГ, в том числе в сочетании с СД 2-го типа, на фоне 12-месячной терапии ингибитором АПФ периндоприлом А.

Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование на базе отделения кардиологии № 1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). В исследование включали пациентов с АГ 1–2-й степени, разделенных на сопоставимые группы по численности в зависимости от наличия СД 2-го типа. Все пациенты проходили клинико-диагностическое обследование до назначения периндоприла А и через 12 мес терапии. Пациенты были сопоставимы по получаемой сопутствующей терапии (блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы) до включе-

ния в исследование. Пациенты с СД были компенсированы и сопоставимы по уровням гликемии, 90% пациентов получали терапию бигуанидами. На этапе включения в исследование пациентам, получавшим терапию ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II, отменялась терапия препаратами этих классов, и через 2 нед отмывочного периода был назначен периндоприл А в суточной дозе 10 мг. Контрольные визиты с оценкой эффективности терапии проводили 1 раз в 3 мес. К критериям невключения отнесены вторичные формы АГ, СД 1-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, системные заболевания, онкологические заболевания, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$, тяжелые нарушения функции печени.

Больные АГ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия СД 2-го типа: 1-я группа – больные АГ без СД (n=32; 18 женщин и 14 мужчин); 2-я группа – больные АГ и СД 2-го типа (n=30; 19 женщин и 11 мужчин). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности течения АГ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Определение уровня биомаркеров ДЭ и ремоделирования сосудистого русла – ММП-9, ТИМП-1, Е-селектина, эндотелина-1, TGF- β 1, ФВ – проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы IBM SPSS, версии 22.0. Для анализа данных использовали непараметрические критерии. Для описания количественных признаков рас-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа АГ и СД 2-го типа (n=30)	Группа АГ (n=32)	p
Возраст, годы	60,5 [56; 64,75]	58,5 [54,75; 65,0]	0,311
Мужчины/женщины,	11/19	14/18	0,570
Длительность АГ, годы	12 [9,25; 15]	12,0 [9,0; 14,25]	0,799
ИМТ, кг/м ²	35,6 [33,7; 37,8]	28,66 [26,82; 29,83]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [6,0; 7,43]	5,1 [4,8; 5,2]	<0,001
Креатинин, мг/дл	1,14 [0,9; 1,25]	0,86 [0,8; 0,99]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,09 [52,73; 71,65]	76,99 [72,00; 94,01]	<0,001
САД, мм рт. ст.	158 [156; 163,5]	156 [153; 160]	0,024
ДАД, мм рт. ст.	94 [90; 97,5]	88 [86; 90]	<0,001

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

считывали медиану (Me), нижний и верхний квартили [LQ; UQ], минимальное и максимальное значения. Статистическую значимость различий двух выборок определяли с помощью критерия Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для связанных выборок, т. е. сравнения «до/после»). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При контрольном обследовании пациентов через 12 мес терапии периндоприлом А в обеих группах были достигнуты целевые уровни АД. В исследуемых группах проводили оценку динамики уровней сывороточных маркеров. В табл. 2 представлено сравнение результатов биомаркеров до и после терапии в группе больных АГ.

При оценке уровней биомаркеров до и после лечения периндоприлом А в дозе 10 мг/сут выявлено статистически значимое снижение уровней ММП-9 и ТИМП-1 ($p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно), при этом концентрация ТИМП-1 вернулась в пределы нормы. Положительная динамика отмечена также при оценке уровня эндотелина-1 – статистически значимое снижение, однако норма не достигнута. По остальным параметрам статистически значимых различий не получено (см. табл. 2). Таким образом, в группе больных АГ отмечается снижение уровня маркеров, отражающих процессы фиброза и вазоконстрикции.

При оценке динамики биомаркеров в группе больных АГ с СД 2-го типа при сопоставлении концентрации ММП-9 до и после терапии получено статистически значимое снижение концентрации, однако референсные значения не достигнуты ($p = 0,011$). Статистически значи-

мых различий по концентрации ТИМП-1, эндотелина-1, Е-селектина и ФВ ($p = 0,260$; $p = 0,940$, $p = 0,140$ и $p = 0,320$ соответственно) на фоне терапии не выявлено. При оценке уровня TGF- β 1 обнаружено статистически значимое снижение, однако все показатели находились в пределах референсных значений (табл. 3).

Таким образом, статистически значимой динамики при оценке исследуемых биомаркеров в группе больных АГ с СД не получено; вероятнее всего, это обусловлено более тяжелым поражением сосудистого русла. Однако снижение уровня ММП-9 может свидетельствовать об уменьшении процессов фиброза в стенках артерий.

Отмечено статистически значимое уменьшение уровня ММП-9 в обеих группах: на 28,6% ($p = 0,010$) в 1-й группе, на 33,2% ($p = 0,001$) – во 2-й. Нужно отметить, что ни в одной группе не было достигнуто нормальных значений. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий данного показателя ($p = 0,660$) между группами (рис. 1).

Матриксная металлопротеиназа-9

Необходимо отметить, что наблюдалось статистически значимое отличие в уменьшении уровня ТИМП-1 между группами ($p = 0,001$). Так, у больных АГ с СД 2-го типа статистически значимого уменьшения уровня данного биомаркера не выявлено ($p = 0,260$), тогда как в 1-й группе уровень ТИМП-1 уменьшился на 39,3% ($p = 0,005$), достигнув нормы (рис. 2).

При сравнении стехиометрического соотношения маркера фиброза и его ингибитора ММП-9/ТИМП-1 через 12 мес лечения в обеих группах статистически значимых изменений не выявлено. Не отмечено также статистически значимых изменений уровня ФВ в обеих группах ($p > 0,05$).

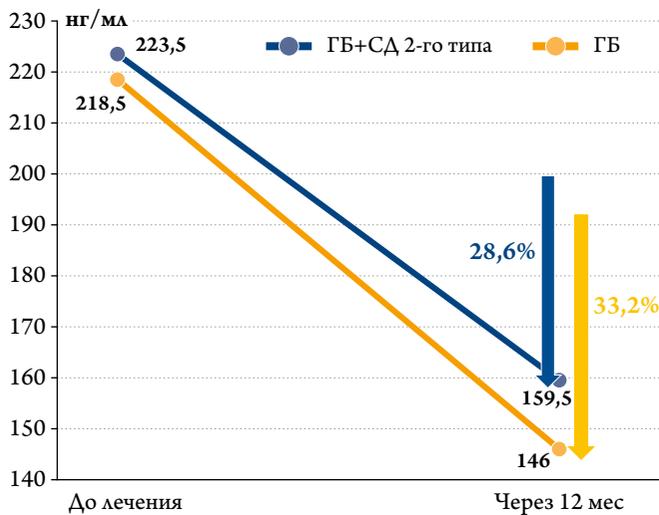
Таблица 2. Динамика уровней биомаркеров у пациентов группы АГ до лечения и через 12 мес лечения периндоприлом А в дозе 10 мг/сут

Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 12 мес лечения	p
Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	<139,4	218,5 [189,0; 276,0]	146,0 [114,3; 216,3]	<0,001
Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	9–321	431,5 [386,8; 488,5]	262,0 [225,8; 342,3]	0,005
Трансформирующий фактор роста β -1, нг/мл	5222–13731	3938,5 [1808,8; 7694,0]	2526,5 [1726,3; 4253,8]	0,076
Эндотелин-1, нг/мл	<0,26	1,73 [0,63; 2,30]	0,38 [0,20; 1,19]	0,009
Е-селектин, нг/мл	21–186	36,2 [28,5; 50,1]	35,7 [22,9; 41,9]	0,160
Фактор Виллебранда, МЕ/мл	0,5–1,5	0,58 [0,50; 0,73]	0,58 [0,47; 0,73]	0,670

Таблица 3. Динамика уровней биомаркеров у пациентов группы АГ с СД 2-го типа до лечения и через 12 мес лечения периндоприлом А в дозе 10 мг/сут

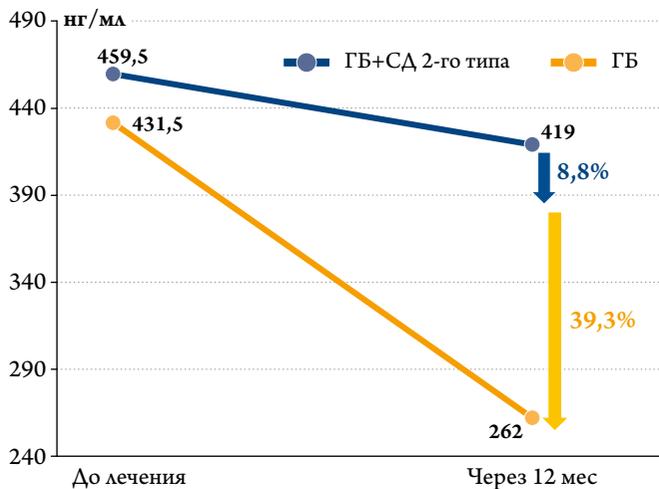
Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 12 мес лечения	p
Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	<139,4	223,5 [172,5; 254,0]	159,5 [115,3; 228,8]	0,011
Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	9–321	459,5 [286,8; 726,5]	419,0 [310,5; 505,8]	0,260
Трансформирующий фактор роста β -1, нг/мл	5222–13731	116489,0 [4117,8; 37933,8]	2933,5 [1571,8; 11286,5]	0,050
Эндотелин-1, нг/мл	<0,26	0,46 [0,29; 1,30]	0,74 [0,45; 1,13]	0,940
Е-селектин, нг/мл	21–186	51,4 [31,9; 65,2]	45,8 [32,2; 61,2]	0,140

Рисунок 1. Уровень ММП-9 у больных АГ с/без СД 2-го типа до и через 12 мес после лечения



ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь.

Рисунок 2. Уровень ТИМП-1 у больных АГ с/без СД 2-го типа до и через 12 мес после лечения



ТИМП-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназы-1; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь.

Оценка динамики выраженности ДЭ выявила статистически значимое снижение уровня эндотелина-1 только в группе больных АГ без СД 2-го типа до 0,38 [0,2; 1,2] нг/мл ($p=0,009$).

Таким образом, терапия периндоприлом А в дозе 10 мг/сут более эффективно влияла на снижение уровня маркеров фиброза в группе больных без СД. Также отмечалось значимое снижение маркера вазоконстрикции в группе без СД, что позволяет подтвердить сделанный ранее вывод о более выраженном поражении сосудистого русла у пациентов с СД.

Обсуждение

Такие заболевания, как АГ и СД, лежат в основе нарушений функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла, что находит отражение в повышении экспрессии белков внеклеточного матрикса. В экспериментальном исследовании М. Flamant и соавт. показано, что начальная стадия АГ связана с индукцией матриксных металлопротеиназ и распадом коллагена [23].

Среди антигипертензивных препаратов наибольшую доказательную базу в отношении влияния на ремоделирование сосудистого русла имеют ингибиторы АПФ. Необходимо также отметить эффективность препаратов данного класса у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе с СД. Кроме того, данные клинических исследований показывают большую роль ингибиторов АПФ в профилактике прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Согласно 7-му докладу Joint National Committee (JNC7), the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (2003 ESH-ESC) и the Japanese Society of Hypertension, ингибиторы АПФ рекомендованы для лечения пациентов с сочетанием АГ и ХБП [24]. Среди класса ингибиторов АПФ для проведения данного исследования был выбран периндоприл, который имеет огромную доказательную базу по влиянию на прогноз у пациентов с ССЗ (EUROPE, ADVANCE, HYVET, ASCOT, PROGRESS). Более того, роль ингибиторов АПФ в улучшении функции эндотелия продемонстрирована в исследовании PERTINENT [25].

В нашей работе мы продемонстрировали изменения концентраций биомаркеров на фоне терапии периндоприлом 10 мг/сут в течение 12 мес. При оценке биомаркеров фиброза ММП-9 и ТИМП-1, а также отношения ММП-9/ТИМП-1 статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено, однако получены данные о превышении концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в обеих группах. С учетом повышения уровня сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла ММП-9 и ТИМП-1, TGF- β 1, эндотелина-1 данные изменения прежде всего могут быть обусловлены перестройкой внеклеточного матрикса, а также прогрессированием фиброза и ДЭ. Так, биомаркеры ММП-9 и ТИМП-1 играют существенную роль в процессах пролиферации (деградации и реорганизации) компонентов внеклеточного матрикса, что может служить основой для прогрессирования фиброза сосудистой стенки [26]. Вовлеченность металлопротеиназ в механизмы изменений в сосудистой стенке неоднократно изучалась и ранее, доказано значительное влияние на ремоделирование сосудистой стенки за счет миграции, пролиферации и апоптоза гладкомышечных, эндотелиальных и воспалительных клеток, тем самым определяющих

24 часа

2 в 1

Телмиста® АМ 24

амлодипин/телмисартан
5/40 мг, 5/80 мг, 10/80 мг №28

Оптимальный выбор для стабильного контроля АД 24 часа!^{3,4}



Надежное снижение АД 24 часа, включая опасные утренние часы^{1,3}



Снижение* рисков сердечно-сосудистых осложнений²



Новый** союз двух молекул в одной таблетке для удобства терапии АГ³

ТЕЛМИСАРТАН  АМЛОДИПИН



* обусловлено эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET
** В линейке препаратов под торговой маркой KRKA

Источники информации: 1. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004;17 (4): 347-53. 2. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or both in Patients at high risk for vascular events N Engl J Med 2008, 358:1547 – 1559. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телмиста® АМ. 4. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации телмисартана и амлодипина. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020; 16 (4).

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

www.krka.ru



На правах рекламы.

формирование интимы [27]. По данным ранее проведенных исследований, активация РААС при АГ также повышает продукцию металлопротеиназ [28]. При обследовании пациентов в наших группах мы наблюдали активацию как ММП-9, так и ТИМП-1, что подтверждает заинтересованность пары ММП-9 и ТИМП-1 в процессах ремоделирования сосудистого русла. Наши данные согласуются с результатами исследования Flavia Mariana Valente, выявивших значительное повышение уровня ММП-9 при гипертоническом кризе [25]. Ранее описано повышение уровня ММП-9 при развитии и прогрессировании атеросклероза, приводящего к неблагоприятным исходам и кардиоваскулярной смерти [29]. Именно повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 может служить предиктором развития ИБС и других сосудистых заболеваний.

Уровень TGF- β 1 оставался в пределах референсных значений. Однако при межгрупповом сравнении концентрация TGF- β 1 в группе АГ с СД была значимо выше, чем в группе АГ. Ввиду того что TGF- β 1 считается одним из факторов повышения жесткости сосудистой стенки и его продукция возрастает в условиях гипергликемии, выявленная особенность отражает более выраженное ремоделирование сосудистого русла в этой группе пациентов, что, вероятно, закономерно, так как при оценке маркеров функции эндотелия (эндотелин-1, Е-селектин и ФВ) изменения в обеих группах обнаружены только при оценке уровня эндотелина-1. Кроме того, нами выявлено статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 в группе АГ без СД 2-го типа по сравнению с таковым у больных АГ с СД 2-го типа. Предполагается, что, являясь мощным вазоконстриктором, эндотелин-1 во многом определяет степень ДЭ и служит предиктором клинических проявлений различных заболеваний. Эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести тече-

ния ССЗ, который способствует развитию атеросклеротического повреждения сосудов, ишемическому повреждению головного мозга, возникновению легочной и системной гипертензии [30–32]. Таким образом, повышение уровня эндотелина-1 в исследуемых группах может свидетельствовать о ДЭ и преобладании процессов вазоконстрикции. В ранее проведенных исследованиях также показано, что повышение в сыворотке крови эндотелина-1 ассоциировано с более высокими уровнями систолического и диастолического АД [33]. В нескольких исследованиях также приведены доказательства улучшения микроциркуляции на примере различных органов-мишеней [28].

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что длительная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом А способна приводить к замедлению ремоделирования тех изменений сосудистого русла, которые мы называем ранним сосудистым старением. Это проявляется в снижении уровней биомаркеров, отвечающих за фиброз, пролиферацию и вазоконстрикцию, что уменьшает жесткость сосудов на всех уровнях. Снижение уровней биомаркеров, безусловно, играет значительную роль в органопротективных свойствах периндоприла А, что имеет непосредственное отношение к прогнозу у этих больных. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования участия матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста β -1 в ремоделировании сосудистой стенки для подбора оптимально эффективной терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yasmin, Wallace S, McEnery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity Are Associated With Systolic Hypertension and Arterial Stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(2):372–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41
2. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *Archive of internal medicine*. 2017;7(1):30–4. [Russian: Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(1):30–4]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
4. 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., Шляхто 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
5. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(5):659–68. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070
6. Castorena-Gonzalez JA, Staiculescu MC, Foote C, Martinez-Lemus LA. Mechanisms of the Inward Remodeling Process in Resistance Vessels: Is the Actin Cytoskeleton Involved? *Microcirculation*. 2014;21(3):219–29. DOI: 10.1111/micc.12105

7. Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, Toda K, Hara T, Iwasaki T et al. High-sensitivity cardiac troponin T in essential hypertension. *Journal of Cardiology*. 2011;58(3):226–31. DOI: 10.1016/j.jcc.2011.07.009
8. 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
9. Oliver JJ, Webb DJ, Newby DE. Stimulated Tissue Plasminogen Activator Release as a Marker of Endothelial Function in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(12):2470–9. DOI: 10.1161/01.ATV.0000189309.05924.88
10. Burdick MM, Bochner BS, Collins BE, Schnaar RL, Konstantopoulos K. Glycolipids Support E-Selectin-Specific Strong Cell Tethering under Flow. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;284(1):42–9. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4899
11. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thrombosis Research*. 1993;70(1):1–38. DOI: 10.1016/0049-3848(93)90221-9
12. Over J, Sixma JJ, Bruïne MH, Trieschnigg MC, Vlooswijk RA, Beeser-Visser NH et al. Survival of ¹²⁵Iodine-labeled Factor VIII in normals and patients with classic hemophilia. Observations on the heterogeneity of human Factor VIII. *Journal of Clinical Investigation*. 1978;62(2):223–34. DOI: 10.1172/JCI109120
13. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases. *Clinical Cardiology*. 2003;26(2):55–9. DOI: 10.1002/clc.4960260203
14. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2015;13(10):423–44. DOI: 10.1089/met.2015.0095
15. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G et al. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579–85. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
16. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2011;18(2):86–9. [Russian: Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):86-9]
17. Opgaard OS, Cantera L, Adner M, Edvinsson L. Endothelin-A and -B receptors in human coronary arteries and veins. *Regulatory Peptides*. 1996;63(2–3):149–56. DOI: 10.1016/0167-0115(96)00036-5
18. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. [Russian: Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4–15]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
19. Mourad J-J, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andréjak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *Journal of Hypertension*. 2004;22(12):2379–86. DOI: 10.1097/00004872-200412000-00021
20. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Boussier MG, Chalmers J, Colman S et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004;35(1):116–21. DOI: 10.1161/01.STR.0000106480.76217.6F
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Denison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
22. Toto RD, Rinner S, Ram CVS. ACE inhibitors and target organ protection: An expanded role for these antihypertensive agents? *Postgraduate Medicine*. 2004;116(2):11–48. DOI: 10.3810/pgm.2004.08.1567
23. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, Chatziantoniou C et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Early Hypertensive Vascular Remodeling. *Hypertension*. 2007;50(1):212–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089631
24. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17(1):83–91. DOI: 10.1023/a:1024394610648
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
26. Brugs JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ et al. The Cardioprotective Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Perindopril in Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified by Mild to Moderate Renal Insufficiency: insights from the EUROPA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2148–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.029
27. Moskalenko M.I. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53–69. [Russian: Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формировании артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):53–69]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69
28. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Zyubanov I.V., Sitkova E.S. et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):34–45. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С. и др. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):34-45]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45
29. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction: Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(12):1591–619. DOI: 10.1111/bph.13517
30. Giles LV, Tebbutt SJ, Carlsten C, Koehle MS. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192419. DOI: 10.1371/journal.pone.0192419
31. Stepanova Yu.I., Gonchar I.A. Endothelin-dependent effects in cerebrovascular pathology of ischemic genesis. *Medical news*. 2013;10:12–8. [Russian: Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза. Медицинские новости. 2013;10:12-8]
32. Hlubocká Z, Umnerová V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jáchymová M et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(8):557–62. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001403
33. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, Cesarino CB, Guimarães SM, Guimarães VB et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):132. DOI: 10.1186/s12872-020-01412-5

Григорьева Н.Ю.¹, Илюшина Т.П.², Колосова К.С.¹

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Центральная городская больница города Арзамаса», Арзамас, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<i>Цель</i>	Сравнить у больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) легкого и среднего персистирующего течения эффективность и безопасность лечения антагонистом кальция (АК) верапамилом, кардиоселективным β-адреноблокатором (БАБ) бисопрололом и комбинированной терапией бисопролола с амлодипином.
<i>Материал и методы</i>	Открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование включало 120 человек с коморбидной патологией ИБС и БА, из них 60 пациентов имели БА легкого персистирующего течения и 60 пациентов – БА среднего персистирующего течения. Каждая группа была поделена на 3 подгруппы по 20 человек в зависимости от используемой схемы антиангинальной терапии: пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 недели (1-я подгруппа пациентов получали БАБ бисопролол 2,5 мг – 5 мг – 10 мг; 2-я подгруппа – АК верапамил 240 мг – 240 мг – 240 мг; 3-я подгруппа – бисопролол 2,5 мг, затем комбинированную терапию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации 5+5 мг). Всем больным проведено полное клинико-инструментальное обследование исходно и через 2, 4, 6 недель лечения. Оценивалась антиангинальная эффективность, а также влияние на бронхиальную проходимость.
<i>Результаты</i>	У пациентов со СС и БА легкого персистирующего течения при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) через 2, 4, 6 недель лечения статистической разницы показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду в разных подгруппах лечения выявлено не было. У пациентов со СС и БА среднего персистирующего течения при исследовании ФВД на фоне лечения в 1-й подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к 6-й неделе лечения на дозе бисопролола 10 мг произошло статистически значимое снижение ОФВ ₁ (p=0,022). Во 2-й и 3-й подгруппах на фоне лечения статистически значимых различий выявлено не было. У пациентов со СС и БА как легкого, так и среднего персистирующего течения произошло статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений во всех трех подгруппах, однако во 2-й подгруппе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше по сравнению с другими подгруппами.
<i>Заключение</i>	По нашим данным, у больных СС с БА легкого персистирующего течения в качестве антиангинальной терапии возможно использование БАБ бисопролола с титрованием дозы каждые две недели от 2,5 до 10 мг или назначение комбинированной терапии БАБ бисопрололом с АК амлодипином. Больным СС с БА среднего персистирующего течения в качестве антиангинального препарата возможно назначение БАБ бисопролола, однако во избежание развития бронхиальной обструкции в дозе не больше 5 мг. Для усиления антиангинального и вазопротективного эффектов показана комбинированная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг с АК амлодипином в дозе 5 мг.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия; бронхиальная астма; антиангинальная терапия; бета-адреноблокаторы; бисопролол; амлодипин; верапамил
<i>Для цитирования</i>	Grigorieva N.Yu., Ilushina T.P., Kolosova K.S. The possibilities of using beta-blocker bisoprolol in patients with stable angina with concomitant bronchial asthma. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):32–39. [Russian: Григорьева Н. Ю., Илюшина Т. П., Колосова К. С. Возможности применения бета-адреноблокатора бисопролола у больных стабильной стенокардией с сопутствующей бронхиальной астмой. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):32–39]
<i>Автор для переписки</i>	Колосова Ксения Сергеевна. E-mail: ksunay@yandex.ru

Представление об относительной редкости сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и бронхиальной астмы (БА) сегодня подвергается принципиальному пересмотру в связи с тем, что подобное сочетание все чаще встречается в клинической практике [1, 2]. Так, по данным немецкого регистра GEDA, у пациентов с БА

самой частой коморбидной патологией является артериальная гипертензия (АГ), которая встречается в 37,9% случаев, и ИБС – в 16,7% случаев [2].

При лечении ИБС у больных БА нередко возникают сложности, прежде всего связанные с развитием возможного негативного влияния ряда лекарственных

препаратов на бронхолегочную систему [3, 4]. Существуют доказательства того, что прием неселективных β -адреноблокаторов (БАБ), назначаемых с целью получения антиангинального и противоаритмического эффектов, у больных ИБС в сочетании с БА негативно влияет на бронхиальную проходимость, поэтому их применение противопоказано или нежелательно [4, 5]. Однако в настоящее время центральное место в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) занимают высокоселективные БАБ [4–9]. Селективность БАБ подразумевает воздействие исключительно на бета₁-адренорецепторы, расположенные в миокарде, и практически отсутствие влияния на бета₂-адренорецепторы, которые находятся в стенке бронхов [8]. Следовательно, в эпоху использования высокоселективных БАБ в клинической практике видится перспективным их назначение пациентам с ССЗ, в том числе и при сопутствующей БА [7, 8].

Цель

Целью настоящего исследования явилось сравнение у больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) легкого и среднего персистирующего течения эффективности и безопасности лечения антагонистом кальция (АК) верапамилом, кардиоселективным бета-адреноблокатором (БАБ) бисопрололом и комбинированной терапией бисопрололом с амлодипином.

Материал и методы

Все больные соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет; ИБС, стабильная стенокардия II и III функционального класса (ФК); БА легкой и средней степени тяжести вне обострения, контролируемая, пациенты с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >70 ударов в минуту на момент включения в исследование.

Также были разработаны критерии исключения пациентов из исследования: хроническая обструктивная болезнь легких и другие хронические бронхолегочные заболевания, кроме БА; нестабильная стенокардия; пациенты с инфарктом миокарда, которые перенесли его менее чем за последние 5 месяцев; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше III ФК; дыхательная недостаточность (ДН) выше 2-й степени по шкале одышки mMRS; неконтролируемая АГ с уровнем артериального давления выше 180/100 мм рт. ст. на момент включения в исследование; островоспалительные, онкологические заболевания.

Проспективное исследование включало 120 человек с коморбидной патологией ИБС и БА, из них 60 пациентов имели БА легкого персистирующего течения и 60 па-

циентов – БА среднего персистирующего течения. Каждая группа методом свободных конвертов была поделена на 3 подгруппы по 20 человек в зависимости от назначенной далее схемы антиангинальной терапии: 1-я подгруппа пациентов получала БАБ бисопролол, 2-я подгруппа – АК верапамил, 3-я подгруппа – комбинированную терапию бисопрололом с амлодипином в виде фиксированной комбинации (рис. 1).

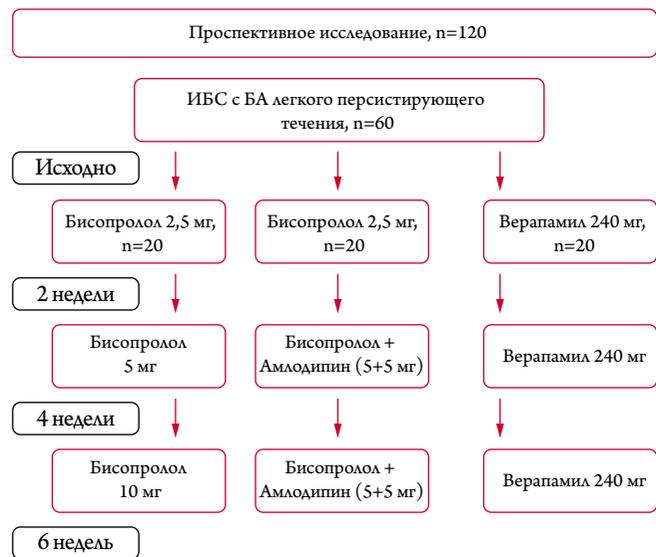
Пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 недели (1-я подгруппа пациентов получали бисопролол 2,5 мг – 5 мг – 10 мг; 2-я подгруппа – верапамил 240 мг – 240 мг – 240 мг; 3-я подгруппа – бисопролол 2,5 мг, затем комбинированную терапию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации 5+5 мг). Больные продолжали прием назначенной ранее терапии: нитраты по требованию для купирования приступов стенокардии, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дезагреганты, статины, β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды. Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись. У ряда больных потребовалось снижение дозы иАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II из-за вызванного антиангинальной терапией чрезмерного снижения артериального давления (АД).

В группе пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения из 60 человек мужчин было 29 (48,3%), женщин – 31 (51,7%). Средний возраст – 54,5 [48; 57] года, длительность ИБС 14,2 [13,9; 16,1] лет, БА – 19,7 [17,1; 22,2] лет. Из сопутствующей патологии была выявлена АГ у 60 (100%) человек, сахарный диабет 2 типа – у 8 (13,3%) пациентов. В анамнезе был отмечен перенесенный инфаркт миокарда у 15 (25%) пациентов.

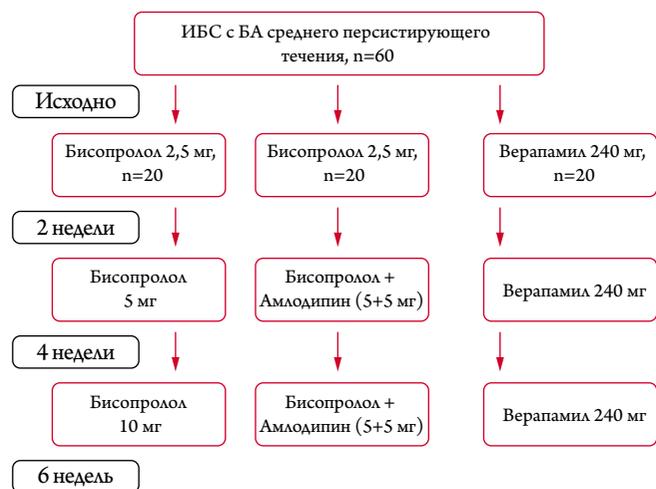
В группе больных ИБС с БА среднего персистирующего течения из 60 человек мужчин было 27 (45%), женщин – 33 (55%). Средний возраст составлял 62,9 [58; 64] года. Сопутствующая патология была представлена АГ у 60 (100%) пациентов, сахарным диабетом 2 типа – у 9 (15%) пациентов, перенесенным инфарктом миокарда – у 16 (26,6%) больных.

Всем больным проведено полное клинико-инструментальное обследование исходно и через 2, 4, 6 недель лечения, а именно: офисное измерение АД и ЧСС, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с измерением среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В течение первых 6 дней после назначенной терапии пациентам дважды в день проводилось пикфлоуметрия.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Исходно, через 2, 4 и 6 недель лечения ЧСС, ФВД, ЭХОДПКГ, СМЭКГ



Исходно, через 2, 4 и 6 недель лечения ЧСС, ФВД, ЭХОДПКГ, СМЭКГ

ИБС – ишемическая болезнь сердца, БА – бронхиальная астма, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВД – функция внешнего дыхания, ЭХОДПКГ – эходоплеркардиография, СМЭКГ – суточное ЭКГ-мониторирование.

Диагноз ИБС был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020 г.) [10]. Диагноз БА определялся в соответствии с рекомендациями международной программы GINA (2019) [11]. Наличие или отсутствие контроля БА осуществляли с помощью опросника ACQ-5 ($< 0,75$) (GINA, 2019).

Все пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, где фиксировали показатели АД, ЧСС, пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также нежелательные побочные явления.

Исследуемым пациентам проводили оценку антиангинального эффекта назначенной терапии, исходя из данных об изменениях количества принимаемых таблеток нитроглицерина, количества приступов стенокардии в неделю, динамики эпизодов, глубины и продолжитель-

ности ишемии миокарда при СМЭКГ. С целью выявления плейотропных эффектов у пациентов на фоне лечения оценивали функцию эндотелия с помощью пробы ЭЗВД, а также динамику СрДЛА при эходоплеркардиографии (ЭХОДПКГ). Влияние на бронхиальную проходимость оценивали с помощью ФВД, прежде всего по показателю $ОФВ_1$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Протокол от 26.10.2020 №15). Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft) и SPSS Statistics 25 (IBM). Критерий Шапиро–Уилка позволил определить распределение анализируемых признаков. Средние значения, которые близки к нормальному распределению, описывали при помощи среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратическое отклонение). Сравнение более двух выборок при анализе количественных переменных проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В случае обнаружения различий попарные сравнения проводили апостериорным критерием Шеффе.

Результаты

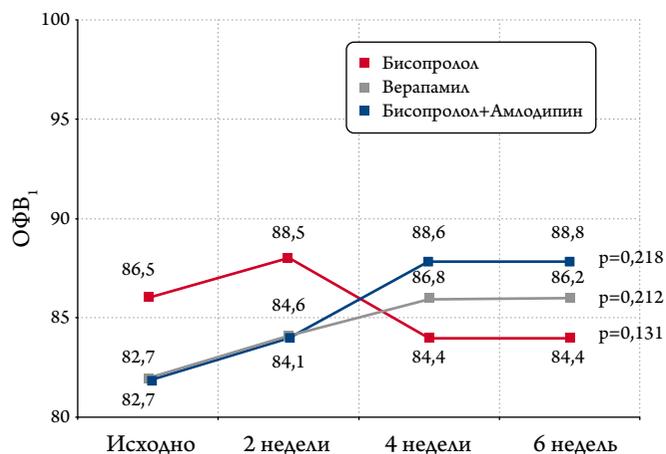
Динамика показателей у больных ИБС и БА легкого персистирующего течения

При анализе данных пациентов с СС и БА легкого персистирующего течения было выявлено следующее. Исходно у пациентов 1-й подгруппы, принимающих бисопролол, ПСВ составила $340,4 \pm 33,25$ л/мин, к 6-му дню лечения – $347,12 \pm 8,6$ л/мин ($p=0,064$). Во 2-й подгруппе пациентов, принимающих верапамил, исходно ПСВ составила $333,6 \pm 42,4$ л/мин, через 6 дней лечения – $348,6 \pm 12,2$ л/мин ($p=0,652$). В 3-й подгруппе пациентов, принимающих со второго шага титрования комбинацию бисопролола с амлодипином, исходно ПСВ составила $335,6 \pm 21,46$ л/мин, через шесть дней – $348,4 \pm 2,8$ л/мин. ($p=0,218$).

При исследовании ФВД через 2, 4, 6 недель лечения статистической разницы показателя $ОФВ_1$ в разных подгруппах лечения выявлено не было (рис. 2).

Таким образом, у пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения во всех подгруппах препараты не оказывали негативного влияния как на ПСВ в первые дни лечения, так и на показатели ФВД, прежде всего $ОФВ_1$, что отражает отсутствие отрицательного воздействия назначенной лекарственной терапии на бронхиальную проходимость, а значит, ее безопасность.

Рисунок 2. Динамика ОФВ₁ в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии

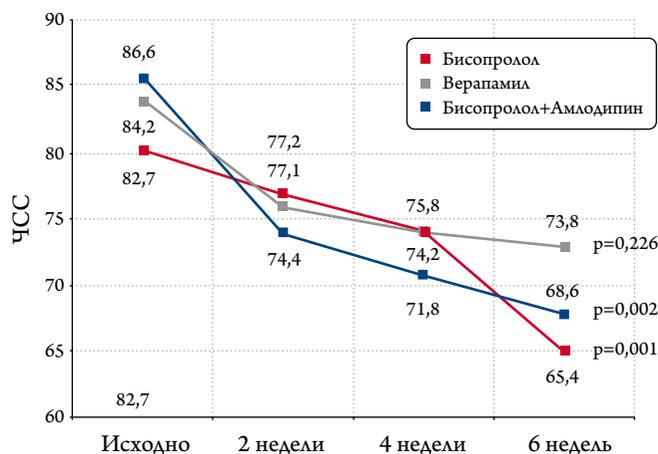


Во всех трех подгруппах проведена оценка клинического состояния и параметров гемодинамики. Так, на фоне лечения у пациентов 1-й подгруппы к 6-й неделе уменьшился прием таблеток нитроглицерина с $5,1 \pm 1,2$ до $0,09 \pm 0,06$ таблеток в неделю ($p=0,001$), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $5,7 \pm 1,08$ до $0,9 \pm 0,7$ в неделю ($p=0,001$). У пациентов 2-й подгруппы потребность в нитроглицерине уменьшилась с $5,8 \pm 1,4$ до $2,02 \pm 0,07$ таблеток в неделю ($p=0,001$), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $5,2 \pm 1,1$ до $2,09 \pm 0,23$ в неделю ($p=0,001$). У пациентов 3-й подгруппы отмечено снижение приема нитроглицерина с $4,2 \pm 1,3$ до $0,07 \pm 0,03$ таблеток в неделю ($p=0,001$), уменьшение среднего количества приступов стенокардии с $6,21 \pm 1,06$ до $0,7 \pm 0,47$ ($p=0,001$) соответственно.

По результатам как офисного измерения ЧСС, так и по данным СМЭКГ, произошло статистически значимое снижение ЧСС у пациентов во всех трех подгруппах, однако во 2-й подгруппе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше по сравнению с другими подгруппами. Обращает на себя внимание, что в 1-й и 3-й подгруппах пациентов через 6 недель лечения ЧСС составила соответственно $65,4 \pm 4,8$ уд./мин ($p=0,001$ по сравнению с исходным значением) и $68,6 \pm 4,2$ уд./мин ($p=0,002$ по сравнению с исходным значением), что статистически меньше, чем во 2-й подгруппе. Следует отметить, что увеличение дозы бисопролола до 10 мг в 1-й подгруппе лечения привело к статистически значимо меньшему показателю ЧСС, чем в 3-й подгруппе пациентов, когда использовали комбинированную терапию бисопролола с амлодипином (рис. 3).

По данным СМЭКГ, у пациентов всех трех подгрупп выявлено статистически значимое уменьшение эпизодов ишемии миокарда, глубины и продолжительности ишемии, а также количества наджелудочковых (НЖЭ) и желудочковых (ЖЭ) экстрасистол.

Рисунок 3. Динамика ЧСС в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии



По результатам сравнительного анализа показателя СрДЛА при ЭхоКГ у больных ИБС в сочетании с БА легкого персистирующего течения выявлено следующее. В 1-й подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к шестой неделе лечения СрДЛА уменьшилось с $21,77 \pm 2,31$ до $19,60 \pm 6,62$ мм рт.ст.; во 2-й подгруппе, принимающих верапамил – с $22,20 \pm 2,29$ до $21,03 \pm 3,5$ мм рт.ст.; в 3-й подгруппе, принимающих комбинированную терапию бисопролола с амлодипином – с $22,53 \pm 2,08$ до $18,5 \pm 7,87$ мм рт.ст. ($p=0,016$). Анализ СрДЛА больных показал, что во всех подгруппах на фоне лечения происходит его снижение, однако в 3-й подгруппе пациентов отмечается более выраженная положительная динамика, что, вероятнее всего, связано с тем, что входящий в состав терапии АК амлодипин обладает дополнительными плейотропными эффектами, а именно положительно влияет на гемодинамику малого круга кровообращения, а значит косвенно и на течение самой БА.

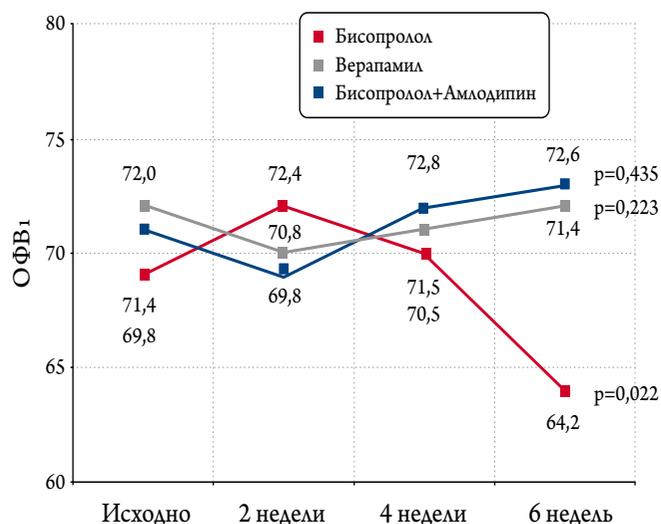
С целью выявления плейотропных эффектов у пациентов на фоне лечения также оценивали функцию эндотелия с помощью пробы с ЭЗВД. Исходно ЭЗВД в 1-й подгруппе принимающих бисопролол составила $7,24 \pm 1,6\%$, во 2-й подгруппе, где проводилось лечение верапамилом – $7,12 \pm 1,06\%$, в 3-й подгруппе, с использованием комбинированной терапии бисопролола с амлодипином – $7,42 \pm 1,21\%$ ($p=0,112$). При оценке ЭЗВД у пациентов 1-й подгруппы увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии произошло до $8,42 \pm 1,22\%$ ($p=0,001$); у 2-й подгруппы – до $7,78 \pm 2,28\%$ ($p=0,07$); у 3-й подгруппы – до $8,88 \pm 2,31\%$ ($p=0,001$). Показатель Δ ЭЗВД в 1-й подгруппе составил $1,2 \pm 1,1\%$ по отношению к исходному значению, во 2-й подгруппе – $0,6 \pm 0,3\%$, в 3-й подгруппе – $1,5 \pm 1,4\%$ от исходного ($p=0,02$). Таким образом, так же, как и при оценке СрДЛА, наибольшая положительная динамика ЭЗВД выявлена у пациен-

Таблица 1. Характеристика основных гемодинамических показателей и ОФВ₁ через 6 недель лечения различными видами антиангинальной терапии больных ИБС с БА легкого персистирующего течения

Показатель	1-я подгруппа бисопролол 10 мг	2-я подгруппа верапамила, 240 мг	3-я подгруппа бисопролол 5 мг + амлодипин 5 мг	р-значения
ПСВ, л/мин	347,12±8,6	348,6±12,2	348,4±2,8	$P_{mg}=0,218$
ОФВ ₁ , %	84,4±4,8	86,2±4,2	88,83±2,6	$P_{mg}=0,261$
ЧСС, уд. в мин	65,4±4,8	73,8±2,6	68,6±4,2	$P_{mg}<0,001$; $P_{1-3}=0,001$; $P_{1-2}=0,001$; $P_{2-3}=0,001$
НЖЭ	182,6±24,4	194,4±16,6	178,6±18,6	$P_{mg}=0,004$; $P_{1-3}=0,003$; $P_{1-2}=0,001$; $P_{2-3}=0,001$
ЖЭ	64,3±4,4	68,8±6,2	55,8±6,2	$P_{mg}=0,003$; $P_{1-3}=0,001$; $P_{1-2}=0,001$; $P_{2-3}=0,002$
СрДЛА, мм рт.ст	19,60±6,62	21,03±3,5	18,15±7,87	$P_{mg}=0,03$; $P_{1-3}=0,008$; $P_{1-2}=0,011$; $P_{2-3}=0,004$
ЭЗВД, %	8,42±1,22	7,78±2,28	8,88±2,31	$P_{mg}=0,002$; $P_{1-3}=0,001$; $P_{1-2}=0,001$; $P_{2-3}=0,001$

ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, СрДЛА – среднее давление легочной артерии, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Рисунок 4. Динамика ОФВ₁ в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии



тов 3-й подгруппы, что, в очередной раз, позволяет предположить наличие дополнительного вазопротективного действия у АК амлодипина (табл. 1).

Динамика показателей у больных ИБС с БА среднего персистирующего течения

Подобный анализ проведен и у пациентов с СС и БА среднего персистирующего течения. Исходно у пациентов 1-й подгруппы, принимающих бисопролол, ПСВ составила 338,6±42,4 л/мин, к 6-му дню лечения – 337,4±12,6 л/мин ($p=0,002$). Во 2-й подгруппе, где проводилось лечение верапамилом, исходно ПСВ показывала 342,6±28,6 л/мин, через 6 дней лечения – 345,12±34,6 л/мин, ($p=0,072$). В 3-й подгруппе пациентов, принимающих комбинацию бисопролол с амлодипином, исходно ПСВ составила 333,4±25,6 л/мин, через шесть дней – 336,81±16,6 л/мин, ($p=0,061$). Таким образом, значимой динамики ПСВ за 6 дней в подгруппах пациентов выявлено не было.

При исследовании ФВД на фоне лечения в 1-й подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к 6-й неделе лечения на дозе бисопролола 10 мг произошло статистически значимое снижение ОФВ₁ ($p=0,022$). В подгруппах 2 и 3 на фоне лечения статистически значимых различий выявлено не было (рис. 4).

Таким образом, по нашим данным, несмотря на высокую кардиоселективность БАБ бисопролола, это лекарственное средство в дозе 10 мг у пациентов со СС с сопутствующей БА среднего персистирующего течения может оказывать негативное влияние на бронхиальную проходимость, а значит, применять данное лекарственное средство у этой категории больных следует лишь в дозе до 5 мг в сутки.

На фоне лечения у пациентов 1-й подгруппы среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с 7,5±1,2 до 0,9±0,7 в неделю ($p=0,001$), а прием нитроглицерина значимо уменьшился с 5,6±1,6 до 0,08±0,06 таблеток в неделю ($p=0,001$). У пациентов 2-й подгруппы среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с 8,1±1,1 до 3,8±0,6 в неделю ($p=0,001$), соответственно и потребность в нитроглицерине уменьшилась с 6,4±1,2 до 5,04±0,04 таблеток в неделю ($p=0,001$). У пациентов 3-й подгруппы отмечено уменьшение среднего количества приступов стенокардии с 8,01±1,2 до 0,8±0,12 в неделю ($p=0,001$), снижение приема нитроглицерина с 6,6±1,4 до 0,06±0,02 таблеток в неделю ($p=0,001$) соответственно.

По результатам как офисного измерения ЧСС, так и по данным СМЭКГ, произошло статистически значимое снижение ЧСС у пациентов во всех трех подгруппах, однако во 2-й подгруппе пациентов, принимающих верапамил, динамика была значительно меньше (рис. 5).

По данным СМЭКГ, у пациентов всех трех подгрупп уменьшилось количество разного рода аритмий. Так, динамика НЖЭ и ЖЭ через 6 недель терапии во всех трех подгруппах показала значительное уменьшение экстрасистол. Следует отметить, что при сравнении у 3-й подгруппы пациентов, принимающих бисопролол с амлодипином, через 6 недель лечения отмечена статистически значимая разница по сравнению с пациентами 1-й и 2-й подгрупп в пользу значимого снижения как НЖЭ, так и ЖЭ ($p=0,001$).

В подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к 6-й неделе лечения СрДЛА уменьшилось с $22,27 \pm 1,76$ до $20,4 \pm 4,2$ мм рт. ст. В подгруппе пациентов, принимающих верапамил, динамика оказалась слабой и к 6-й неделе лечения СрДЛА снизилось с $23,20 \pm 2,17$ до $21,6 \pm 4,6$ мм рт. ст. В подгруппе пациентов, принимающих комбинацию бисопролола с амлодипином, к 6-й неделе отмечена наибольшая положительная динамика по сравнению с другими подгруппами: исходно СрДЛА $21,38 \pm 4,96$ мм рт. ст., а через 6 недель – $19,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p=0,01$). Таким образом, СрДЛА у пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения статистически значимо уменьшилось в подгруппах пациентов, принимающих бисопролол и комбинацию бисопролол с амлодипином, однако при комбинированной терапии статистически больше, что может быть связано с дополнительными вазопротективными свойствами амлодипина.

У пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения ЭЗВД в 1-й подгруппе исходно составляла $6,12 \pm 1,8\%$, во 2-й подгруппе – $7,02 \pm 1,4\%$, в 3-й подгруппе – $6,13 \pm 1,2\%$. Данные анализа ЭЗВД показали, что у пациентов 1-й подгруппы, принимающих бисопролол, увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии через 6 недель лечения составило в среднем $7,32 \pm 2,18\%$ ($p=0,001$). У пациентов 2-й подгруппы, принимающих верапамил, $7,18 \pm 1,16\%$ ($p=0,06$). В 3 подгруппе пациентов, принимающих комбинацию бисопролол с амлодипином, процент увеличения плечевой артерии составил в среднем $7,68 \pm 2,22\%$ ($p=0,001$). Показатель Δ ЭЗВД в 1-й подгруппе составил $1,1 \pm 1,0\%$, по отношению к исходному значению, во 2-й подгруппе – $0,4 \pm 0,2\%$, в 3-ей подгруппе – $1,6 \pm 1,2\%$ от исходного ($p=0,04$). Таким образом, по результатам ЭЗВД выявлено наиболее положительное влияние на сосудистую стенку у пациентов 3-ей подгруппы, принимавших комбинацию бисопролол с амлодипином, по сравнению с пациентами, принимавшими бисопролол и верапамил (табл. 2).

Обсуждение

По данным ряда исследований последних лет, у больных с БА одним из часто встречающихся комор-

Рисунок 5. Динамика ЧСС в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии

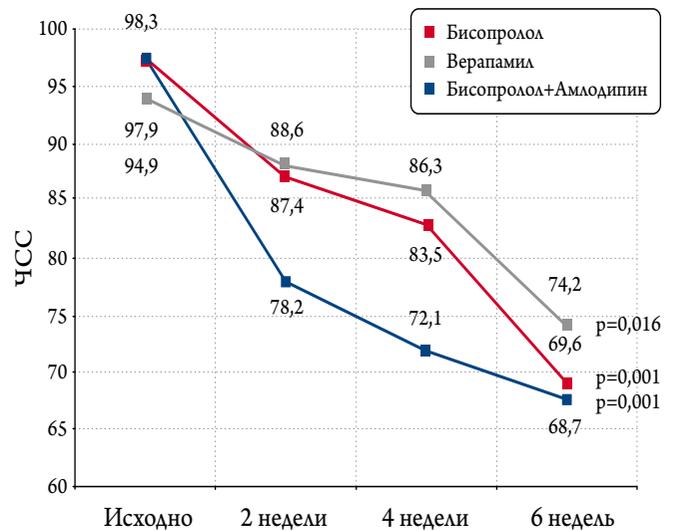


Таблица 2. Характеристика основных гемодинамических показателей и ОФВ₁ через 6 недель лечения различными видами антиангинальной терапии больных ИБС с БА среднего персистирующего течения

Показатель	1 подгруппа бисопролол, 10 мг	2 подгруппа верапамила, 240 мг	3 подгруппа бисопролол 5 мг + амлодипин 5 мг	р-значения
ПСВ, л/мин	$337,4 \pm 12,6$	$345,12 \pm 34,6$	$336,81 \pm 16,6$	$p_{mg}=0,872$
ОФВ ₁ , %	$64,2 \pm 2,4$	$72,6 \pm 6,2$	$72,4 \pm 4,2$	$p_{mg}=0,143$
ЧСС, уд. в мин	$69,6 \pm 6,1$	$74,2 \pm 8,4$	$68,7 \pm 4,2$	$p_{mg}=0,112$
НЖЭ	$196,23 \pm 11,4$	$242,14 \pm 13,6$	$214,6 \pm 16,6$	$p_{mg}=0,002$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
ЖЭ	$96,6 \pm 6,1$	$124,4 \pm 1,2$	$88,16 \pm 2,3$	$p_{mg}=0,002$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
СрДЛА, мм рт. ст	$20,4 \pm 4,2$	$21,6 \pm 4,6$	$19,4 \pm 2,2$	$p_{mg}=0,03$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
ЭЗВД, %	$7,32 \pm 2,18$	$7,18 \pm 1,16$	$7,68 \pm 2,22$	$p_{mg}=0,01$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$

ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, СрДЛА – среднее давление легочной артерии, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

бидных состояний является ИБС [2]. Мета-анализ 11 исследований с участием 666 355 человек позволяет говорить о том, что у больных с БА риск развития ИБС выше на 32%, причем прежде всего это касается женщин [12]. Также доказана связь между ИБС и развитием такого фенотипа БА, как астма с поздним началом [12]. Кроме того, показано, что при неконтролируемой или плохо контролируемой БА у 3,8% пациентов развивается фибрилляция предсердий [13], а также повышается риск госпитализаций, сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности [13–15]. Все это диктует необходимость тщательно подобранной эффективной антиангинальной и антиаритмической терапии пациентам с ИБС с сопутствующей БА. Бета-адреноблокаторы, наряду с АК, остаются препаратами первого ряда в лечении стабильных форм ИБС. Однако при их назначении требуется контроль за состоянием бронхолегочной системы во избежание негативного влияния назначенной терапии на функцию легких.

Данное исследование продемонстрировало возможность и определило условия использования БАБ бисопролола в лечении пациентов с ИБС с сопутствующей БА. Назначение БАБ пациентам с БА возможно при соблюдении, как минимум, двух условий: высокой селективности препарата, с одной стороны, а также стабильного течения и полного контроля над симптомами БА – с другой. При назначении БАБ больному с БА следует помнить о том, что вероятность развития бронхообструкции тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и меньше используемая доза. Начинать лечение таких пациентов следует с низких доз БАБ, подбирая их методом медленного титрования.

Ограничением исследования явилось изучение эффективности и безопасности использования конкретного высокоселективного БАБ – бисопролола у больных СС с сопутствующей БА в ограниченный период наблюдения – 6 недель. Можно предположить возможность использования у данной категории пациентов и других высокоселективных БАБ, таких как метопролола сукцинат и небиволола без возникновения побочных эффектов со стороны бронхолегочной системы.

При лечении больных СС с БА легкого персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия БАБ бисопрололом с титрованием дозы от 2,5 мг до 10 мг, а также комбинированная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг и АК амлодипином в дозе 5 мг не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости и вместе с тем обладает более выраженным антиангинальным, пульсурежающим и антиаритмическим действием, чем традиционная терапия АК верапамилом в дозе 240 мг/сут.

При лечении больных СС с БА среднего персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия БАБ бисопрололом с титрованием дозы от 2,5 мг до 5 мг не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости, однако при дальнейшем увеличении дозы до 10 мг наблюдается тенденция к бронхиальной обструкции.

Комбинированная антиангинальная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг и АК амлодипином в дозе 5 мг является безопасной и обладает более выраженным антиангинальным, пульсурежающим и антиаритмическим действием, чем традиционная терапия АК верапамилом в дозе 240 мг/сут. Кроме того, комбинированная антиангинальная терапия БАБ и АК амлодипином реализует дополнительные положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему, а также отмечается положительное влияние и на течение БА, а именно: снижение давления в легочной артерии, положительное действие на функцию эндотелия.

Таким образом, при лечении больных СС с БА как легкого, так и среднего персистирующего течения вне обострения добавление АК амлодипина к БАБ бисопрололу, кроме усиления антиангинального эффекта, оказывает положительное действие на функцию эндотелия, а также приводит к более значимому снижению давления в легочной артерии, чем терапия БАБ бисопрололом или АК верапамилом.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало возможность использования высокоселективного БАБ бисопролола у больных СС с сопутствующей нетяжелой БА, а также представило схему последовательного назначения антиангинальных препаратов с титрованием их доз у данной категории пациентов. Так, по нашим данным, у больных СС с БА легкого персистирующего течения в качестве антиангинальной терапии возможно использование БАБ бисопролола с титрованием дозы каждые две недели от 2,5 до 10 мг или назначение комбинированной терапии БАБ бисопрололом с АК амлодипином.

Больным СС с БА среднего персистирующего течения в качестве антиангинального препарата возможно назначение БАБ бисопролола, однако во избежание развития бронхиальной обструкции в дозе не больше 5 мг. Для усиления антиангинального и вазопротективного эффектов показана комбинированная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг с АК амлодипином 5 мг.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.06.2021

- Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012;106(2):249–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.021
- Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease comorbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Primary Care Respiratory Journal*. 2014;23(1):22–9. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00107
- Girodet P-O, Dournes G, Thumerel M, Begueret H, Santos PD, Oziere A et al. Calcium Channel Blocker Reduces Airway Remodeling in Severe Asthma. A Proof-of-Concept Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(8):876–83. DOI: 10.1164/rccm.201410-1874OC
- Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet] Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):453–61. DOI: 10.1111/bcp.12763
- Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(24):2885–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.001
- Garcia-Araújo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Jürgensen SP, Di Thommazo-Luporini L, Garbim CL et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *Journal of Asthma*. 2015;52(3):246–53. DOI: 10.3109/02770903.2014.957765
- Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(3):814–22. DOI: 10.1111/bcp.13006
- Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1399–407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy811
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.А., Карпов Ю.А., 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
- Ministry of Health of Russian Federation. Bronchial asthma. Av. at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. 2019. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Бронхиальная астма. 2019. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf]
- Wang L, Gao S, Yu M, Sheng Z, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179335. DOI: 10.1371/journal.pone.0179335
- Cepelis A, Brumpton BM, Malmo V, Laugsand LE, Loennechen JP, Ellekjær H et al. Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiology*. 2018;3(8):721–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1901
- Strand LB, Tsai MK, Wen CP, Chang S-S, Brumpton BM. Is having asthma associated with an increased risk of dying from cardiovascular disease? A prospective cohort study of 446 346 Taiwanese adults. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019992. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019992
- Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, Hildner M, Urbach A, Ruhling K et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(3):1238–43. DOI: 10.1073/pnas.242716099

Рахимова И.Р.¹, Хайбуллин Т.Н.¹, Ковальчук В.В.², Семенова Ю.М.¹, Абдрахманов А.С.³

¹ НАО Медицинский университет Семей, г. Семей, Казахстан

² Кембриджский университет, Кембридж, Великобритания

³ Национальный научный кардиохирургический центр, Нур-Султан, Казахстан

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

<i>Цель</i>	Определение комплекса предикторов и создание математической модели прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включен 981 пациент с ишемическим инсультом. Рассматривалось влияние следующих факторов: пол, наличие инсульта в анамнезе, наличие тромбоземболии в анамнезе, наличие сахарного диабета, степень артериальной гипертензии, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), возраст, данные биохимического анализа крови, данные коагулограммы. При построении прогностической модели была использована бинарная логистическая регрессия. Рассчитано значение площади под ROC-кривой для предложенной прогностической модели.
<i>Результаты</i>	Основными предикторами развития ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии явились: ФК ХСН, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс, которые вошли в итоговую прогностическую модель. Чувствительность разработанной модели составила 83,5%, специфичность – 85,5%. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза фибрилляции предсердий и значения регрессионной функции, составила $0,921 \pm 0,012$ с 95% доверительным интервалом: 0,898–0,944.
<i>Заключение</i>	Согласно полученным данным, вероятность наличия ФП у пациентов с ишемическим инсультом увеличивалась при прогрессировании ХСН, повторном инсульте, увеличении возраста, принадлежности к женскому полу, а также при снижении протромбинового индекса и уровня холестерина.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; инсульт неопределенной этиологии; криптогенный инсульт; модель прогнозирования
<i>Для цитирования</i>	Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Kovalchuk V.V., Semenova Yu.M. Abdrakhmanov A.S. Predictors of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):40–45. [Russian: Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Ковальчук В.В., Семенова Ю.М., Абдрахманов А.С. Кардиология. 2022;62(1):40–45]
<i>Автор для переписки</i>	Рахимова Идалия Рафаиловна. E-mail: idalya111@mail.ru

Введение

По данным Всемирной Организации Инсульта, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на сегодняшний день приобрело масштабы эпидемии. Так, инсульт продолжает занимать второе место как причина смерти и третье место как причина смерти и инвалидности, взятых вместе, по всему миру. За период с 1990 по 2019 годы значительно увеличилось абсолютное число случаев вышеупомянутого заболевания. Прирост числа заболевших составил 70%. В то же время количество смертей от инсульта возросло на 43% [1, 2]. Отмечается тенденция к росту такого показателя, как DALY (disability adjusted life years) – число лет жизни с потерей трудоспособности у пациентов в возрасте от 20 до 64 лет вследствие перенесенного ОНМК. Самые высокие показатели DALY зарегистрированы в Восточной Азии [3]. Несмотря на то, что люди указанной возрастной группы

имеют меньший риск мозговой катастрофы, чем лица более старшего возраста, данная когорта составляет активную работающую прослойку общества и последствия инсульта у них наносят колоссальный социально-экономический урон для страны в целом [4].

Заболеваемость инсультом в странах с низким и средним уровнем дохода превзошла заболеваемость в странах с высоким уровнем дохода на 20% за период с 2000 по 2008 гг. На сегодня более 60% пациентов с ОНМК проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за 2003 год, Казахстан является лидером по показателям смертности от данного заболевания среди 128 стран, предоставивших свои отчеты [5]. Смертность от инсульта в Восточно-Казахстанской области одна из самых высоких по Казахстану, составляя 85,9 на 100 тысяч населения [6].

В структуре всех инсультов ишемический составляет абсолютное большинство с долей около 80% [7]. Несмотря на большие достижения в процессе диагностического поиска причин данного расстройства мозгового кровообращения, до 40% пациентам выставляется диагноз инсульта неопределенной этиологии [8].

Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий (ФП) могут быть причиной ишемического инсульта неопределенной этиологии у каждого третьего пациента ввиду образования тромбов в камерах сердца [9]. Однако такие формы нарушения ритма часто остаются недиагностированными из-за своей кратковременности и бессимптомности [10].

Технический прогресс позволяет использовать сегодня целый ряд устройств для продолжительного мониторинга сердечного ритма пациентов [11–14]. Однако наибольшую долю выявления скрытой ФП можно получить при использовании предварительного отбора пациентов по факторам риска [15].

Важным терапевтическим исходом обнаружения ФП у пациентов является назначение антиаритмических препаратов и смена антиагрегантной терапии на антикоагулянтную с учетом патофизиологических особенностей тромбообразования.

Цель

Целью данного исследования было выявление предикторов наличия ФП, а также построение математической модели для прогнозирования ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии.

Материал и методы

Ретроспективное исследование проводилось на базе Коммунального государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «БСМП г. Семей» с 01.01.2018 г. по 31.12.2018 г. В исследование был включен 981 пациент с ишемическим инсультом.

Критерии включения: пациенты, перенесшие ишемический инсульт, госпитализированные в инсультный центр (диагноз по МКБ 10: I 63.1 и I 63.3 – инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий и инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий).

Критерии исключения: пациенты с клапанной ФП, обусловленной хронической ревматической болезнью сердца.

Диагноз ишемического инсульта был выставлен при наличии у пациента клинических проявлений в виде очаговых и/или общемозговых нарушений с внезапным началом [16]. Всем пациентам для верификации диагноза были проведены компьютерная томография на 64-срезовом компьютерном томографе Siemens Definition AS или магнитно-ядерная резонансная томография (МРТ) головного мозга на томографе Siemens Magnetom Essenza.

Пациенты были оценены с точки зрения наличия следующих сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ХСН, сахарный диабет (СД), ФП. АГ определяется как значения офисного систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или значения диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [17].

Диагноз ХСН устанавливался при наличии характерных симптомов и признаков сердечной недостаточности, эхокардиографических данных, свидетельствующих о нарушении систолической и/или диастолической функции сердца, отклонений в результатах лабораторных исследований (повышение уровня натрийуретического пептида) [18].

Для верификации диагноза СД 2 типа были использованы критерии ВОЗ, согласно которым уровень глюкозы плазмы натощак должен составлять $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) [19].

Фибрилляция предсердий была определена как задокументированная с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) аритмия, демонстрирующая типичную картину ФП: нерегулярные интервалы RR и отсутствие четко выраженных зубцов P. По общепринятым правилам диагностическим считается эпизод, задокументированный при помощи стандартной 12-канальной ЭКГ или одноканальной ЭКГ продолжительностью не менее 30 секунд [20]. Стандартная запись ЭКГ производилась с помощью 12-канального электрокардиографа Cardipia 400H Trismed (Южная Корея). ЭКГ записывалась минимум 3 раза за время пребывания пациента в стационаре (в среднем 7–10 дней). Первая запись производилась при поступлении, вторая на третий день пребывания в стационаре и третья перед выпиской. Дополнительные записи ЭКГ осуществлялись при наличии показаний.

Также у пациентов было установлено наличие либо отсутствие инсульта в анамнезе. Были собраны данные биохимического анализа крови. С помощью биохимического турбодиметрического анализатора ВА400 фирмы BioSystems (Испания) были определены уровни мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), калия и натрия. Для определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена также использовалась венозная кровь из периферической вены. Анализ производился на автоматическом коагулометре Sysmex CA-620 (Япония).

Все пациенты находились под наблюдением и получали лечение, назначенное мультидисциплинарной командой, в составе которой были невролог, кардиолог, реабилитолог, медицинская сестра, инструктор по лечебной

физкультуре, логопед, психолог и другие специалисты при необходимости.

Статистическая обработка

С целью выявления факторов, влияющих на вероятность наличия ФП у пациентов, были рассчитаны нескорректированные отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для следующих факторов: категориальные бинарные факторы – пол, наличие инсульта в анамнезе, наличие тромбоэмболии в анамнезе, наличие СД; категориальные порядковые факторы – степень АГ, ФК ХСН по NYHA; количественные факторы – возраст, данные биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, глюкоза, холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, калий, натрий), данные коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, фибриноген). Для дальнейшего анализа были использованы факторы со значимостью $p < 0,05$. При построении про-

гностической модели была использована бинарная логистическая регрессия. Для построения прогностической модели использовался многофакторный пошаговый анализ в модели логистической регрессии. При помощи анализа ROC-кривых было оценено значение площади под характеристической кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ФП и значения регрессионной функции. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Номинальные данные были представлены в виде абсолютного числа (n) и долей в процентах, количественные данные в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), так как распределение их отличалось от нормального. Для сравнения групп по категориальному признаку применялся критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера, в случаях, когда ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было менее 5. Для сравнения групп по количественному призна-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Фактор	Все пациенты (n=981)	Пациенты без ФП (n=828)	Пациенты с ФП (n=153)	P
Мужской пол, n (%)	517 (52,7)	462 (55,8)	55 (35,9)	<0,001
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	66 (59;75)	65 (57,5;72,0)	74 (66;81)	<0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	254 (25,9)	199 (24,0)	55 (35,9)	0,002
ТЭ в анамнезе, n (%)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (1,3)	0,057
Наличие АГ, n (%)	981 (100)	–	–	–
АГ 1 степени, n (%)	15 (1,5)	13 (1,6)	2 (1,3)	0,401
АГ 2 степени, n (%)	60 (6,1)	47 (5,7)	13 (8,5)	
АГ 3 степени, n (%)	906 (92,4)	768 (92,8)	138 (90,2)	
Наличие ХСН, n (%)	275 (28,0)	146 (17,6)	129 (84,3)	<0,001
I ФК ХСН, n (%)	81 (8,3)	58 (7,0)	23 (15,0)	<0,001
II ФК ХСН, n (%)	170 (17,3)	85 (10,3)	85 (55,6)	
III ФК ХСН, n (%)	21 (2,1)	3 (0,4)	18 (11,8)	
IV ФК ХСН, n (%)	3 (0,3)	0	3 (2,0)	
СД, n (%)	226 (23,0)	192 (23,2)	34 (22,2)	0,794
Мочевина (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	5,4 (4,3;7,0)	5,4 (4,2;6,8)	6,4 (4,8;8,5)	<0,001
Креатинин (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	79 (64;99)	79 (64;98)	80 (66;104)	0,232
Глюкоза (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	6,6 (5,8;8,6)	6,5 (5,7;8,4)	7,3 (6,2;9,0)	0,001
Холестерин (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	5,3 (4,4;6,1)	5,3 (4,5;6,1)	4,9 (3,9;5,7)	0,001
ТГ (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	1,2 (0,86;1,87)	1,22 (0,88;1,94)	1,04 (0,76;1,47)	0,001
ЛПВП (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	1,24 (1,0;1,46)	1,23 (1,0;1,46)	1,25 (1,01;1,45)	0,643
ЛПНП (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	2,72 (2,1;3,31)	2,73 (2,11;3,36)	2,65 (1,92;3,03)	0,019
Калий (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	4,0 (3,7;4,3)	4,0 (3,7;4,3)	3,9 (3,7;4,3)	0,336
Натрий (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	139 (137;141)	139 (137;141)	139 (136;141)	0,247
АЧТВ (с) Me (Q1; Q3)	32,3 (28,9;35,9)	32,1 (28,8;35,7)	32,8 (29,8;37,3)	0,064
ПВ (сек) Me (Q1; Q3)	16 (14,3;18,5)	15,9 (14,2;18,3)	16,9 (15,0;20,1)	<0,001
ПИ (%) Me (Q1; Q3)	88,1 (76,1;98,2)	89,1 (76,9;99,0)	84,2 (69,3;93,5)	<0,001
МНО (ед.) Me (Q1; Q3)	1,16 (1,02;1,36)	1,15 (1,02;1,34)	1,24 (1,07;1,51)	<0,001
Фибриноген (г/л) Me (Q1; Q3)	4000 (3300;4800)	4000 (3300;4800)	4050 (3400;4800)	0,759

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3] либо числа пациентов – n (%); ТЭ – тромбоэмболия, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ПИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение.

ку применялся критерий Манна–Уитни. Статистический анализ проводился в программе SPSS версии 20.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного медицинского университета города Семей. Протокол заседания № 10 от 30.05.2019 г.

Результаты

В данном исследовании были проанализированы данные 981 пациента с основным диагнозом ишемический инсульт. Возраст участников исследования составил 66 [59; 75] лет, более половины пациентов (52,7%) были мужского пола. Та или иная степень АГ была зарегистрирована у всех больных. Клинико-лабораторные данные пациентов представлены в таблице 1.

Таким образом, при межгрупповом сравнении были выявлены статистически значимые различия по полу, возрасту, наличию инсульта в анамнезе, ФК ХСН, уровням мочевины, холестерина, ТГ, ЛПНП и параметрам свертывающей системы крови. В итоговую прогностическую модель вошли 6 факторов: ФК ХСН по NYHA, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс.

В результате оценки зависимости вероятности наличия ФП от воздействия различных факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель (1):

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

$$z = -3,51 + 1,709 * X_{\text{ФК ХСН}} + 0,526 * X_{\text{повт}} + 0,053 * X_{\text{возр}} - 0,016 * X_{\text{ПИ}} - 0,382 * X_{\text{хол}} - 0,888 * X_{\text{пол}}$$

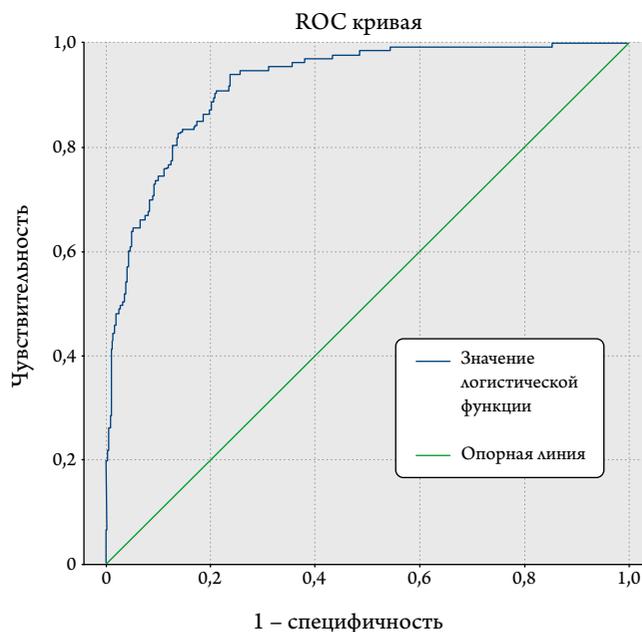
где P – вероятность наличия ФП, $X_{\text{ФК ХСН}}$ – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (0 – нет ХСН, 1 – I класс, 2 – II класс, 3 – III класс, 4 – IV класс), $X_{\text{повт}}$ – инсульт в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{возр}}$ – возраст (лет), $X_{\text{ПИ}}$ – протромбиновый индекс (%), $X_{\text{хол}}$ – уровень холестерина (ммоль/л), $X_{\text{пол}}$ – пол (0 – женский, 1 – мужской).

Таблица 2. Оценка показателя отношения шансов и статистической значимости факторов на этапе отбора и в составе прогностической модели

Фактор	Однофакторный анализ; 95% ДИ	p	Многофакторный анализ; 95% ДИ	p
Мужской пол	0,45; 0,31–0,64	<0,001	0,41; 0,24–0,71	0,001
Повторный инсульт	1,77; 1,23–2,56	0,003	1,69; 0,98–2,93	0,06
Возраст (лет)	1,07; 1,06–1,09	<0,001	1,05; 1,03–1,08	<0,001
ФК ХСН по NYHA	5,18; 4,14–6,49	<0,001	5,52; 4,2–7,26	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	1,05; 1,01–1,09	0,028	–	–
Холестерин (ммоль/л)	0,77; 0,66–0,89	<0,001	0,68; 0,56–0,84	<0,001
ТГ (ммоль/л)	0,66; 0,52–0,85	0,001	–	–
ЛПНП (ммоль/л)	0,74; 0,59–0,91	0,005	–	–
Протромбиновый индекс (%)	0,98; 0,97–0,99	<0,001	0,99; 0,97–0,99	0,02

ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ФП от значения логистической функции (1)



Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации R^2 Нэйджелкера составил 53,8%. Исходя из коэффициента регрессии увеличение ФК ХСН, наличие инсульта в анамнезе и увеличение возраста сопровождались увеличением риска наличия ФП. Такие факторы, как протромбиновый индекс, уровень холестерина и мужской пол, имели обратную связь с риском наличия ФП.

Оценка отношения шансов наличия ФП и статистической значимости для каждого из факторов представлена в таблице 2.

В результате применения анализа ROC-кривых значения логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовали наивысшие значения чувствительности и специфичности, составило 0,133. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответство-

вали прогнозу наличия ФП. Чувствительность метода составила 83,5%, специфичность – 85,5%. Положительная прогностическая значимость (PPV) модели составила 49,3% (111 верно предсказанных случаев наличия ФП из 225 предсказанных случаев наличия ФП), отрицательная же прогностическая значимость (NPV) модели равна 96,8% (672 верно предсказанных случаев отсутствия ФП из 694 предсказанных случаев отсутствия ФП). Диагностическая эффективность модели составила 85,2%. Пациенты с недостаточными для анализа данными были исключены из расчетов (n=62).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ФП и значения регрессионной функции, составила $0,921 \pm 0,012$ с 95% ДИ: 0,898–0,944 (рис. 1).

Обсуждение

В результате ретроспективного анализа клинических и лабораторных данных 981 пациента с ишемическим инсультом, нами была разработана прогностическая модель риска развития ФП.

При поиске данных по существующим предикторам фибрилляции предсердий нами был найден ряд работ. Однако отсутствовали данные, полученные в когорте пациентов с ишемическим инсультом.

В исследовании, проведенном у пациентов с криптогенным инсультом и имплантированными сердечными мониторами, возраст более 70 лет явился мощным предиктором ФП [21]. В популяционном проспективном когортном исследовании FINRISK, проводимом в Финляндии каждые 5 лет с 1972 года, ученые показали предиктивную роль возраста и повышенного уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) в развитии ФП. Повышенный уровень NT-proBNP, являющийся показателем наличия ХСН, в данном исследовании в 4,77 раза повышал риск развития ФП, в то время как возраст повышал его в 16,7 раза [22]. В следующем исследовании, наряду с другими биомаркерами, такими как длительность P-волны на ЭКГ, размеры левого предсердия, гипертрофия левого желудочка, также была доказана роль NT-proBNP в предсказании ФП у пациентов с АГ [23].

В нашем исследовании женский пол ассоциировался с увеличением риска наличия ФП. Однако, по данным мировой литературы, нет универсального утверждения относительно пола пациентов с ФП. В исследовании Westerman с соавт. было доказано, что лишь один предиктор, присущий женскому полу, а именно паритет беременности, был связан с повышенным риском ФП [24]. Существует также работа Wu с соавт., в которой шкалы CHADS2 и CHA2DS2VASc, традиционно используемые для оценки риска инсульта у больных с уже имеющейся ФП, были успешно использованы и для предсказания

впервые возникшей ФП. Как известно, эти шкалы включают в себя такие факторы, как сердечная недостаточность, АГ, СД, инсульты в анамнезе, возраст и женский пол. Эти данные во многом созвучны с результатами нашей работы [25].

Снижение такого показателя коагулограммы как протромбиновый индекс в нашем исследовании было связано с ростом риска ФП. Иными словами, состояние гипокоагуляции предсказывало наличие ФП, что противоречит существующим данным [26] и вызывает интерес. Очевидно, что требуются исследования по изучению данной взаимосвязи на большем числе пациентов.

В указанной модели один из показателей липидограммы, а именно триглицериды, имеет прямо пропорциональную связь с риском ФП, в то время как в построенной нами модели показатель липидограммы – холестерин имел обратную связь с риском ФП. Анализируя литературу, мы обнаружили большую разнородность данных в этом вопросе. Существуют работы с доказательством и прямой связи показателей липидограммы с ФП, и обратной связи уровней холестерина и ЛПНП с ФП, и во все с отсутствием связи с ФП [27–30]. Таким образом, в данной области необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для уточнения наличия и направления связи ФП с липидным составом крови у пациентов с ишемическим инсультом.

Наша модель является универсальным и не затратным инструментом для выявления риска ФП, так как все факторы, вошедшие в модель, определяются при стандартном обследовании пациентов с ишемическим инсультом. Модель реализована в виде удобного и простого калькулятора в Excel. Однако наряду с преимуществами данного исследования, существовали и ограничения, произрастающие в основном из его ретроспективного характера.

Заключение

Выявление ФП у пациентов с ишемическим инсультом играет важную роль в профилактике повторного цереброваскулярного события, зачастую имеющего неблагоприятный исход. Вопрос отбора пациентов для пролонгированного мониторинга сердечного ритма после перенесенного ишемического инсульта остается малоизученным. Отбор пациентов можно производить, опираясь на наличие предикторов наличия ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии, таких как ФК ХСН, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.07.2021

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917
- Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM et al. Global Stroke Statistics 2019. *International Journal of Stroke*. 2020;15(8):819–38. DOI: 10.1177/1747493020909545
- Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20–64 Years in 1990–2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190–202. DOI: 10.1159/000441098
- Chong JY, Sacco RL. Epidemiology of Stroke in Young Adults: Race/Ethnic Differences. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005;20(2):77–83. DOI: 10.1007/s11239-005-3201-9
- Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):13–32. DOI: 10.1177/1747493016676285
- Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2014–2018. Statistical collections. Av. at: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2>. [Russian: Министерство Здравоохранения Республики Казахстан. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014–2018 гг. Статистические сборники. Доступно на: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2>]
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *European Journal of Neurology*. 2015;22(4):618–23. DOI: 10.1111/ene.12673
- Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.STR.22.8.983
- Shafiqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism: Holter monitoring in stroke. *Internal Medicine Journal*. 2004;34(6):305–9. DOI: 10.1111/j.1444-0903.2004.00589.x
- Schuchert A, Behrens G, Meinertz T. Impact of Long-Term ECG Recording on the Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients After an Acute Ischemic Stroke. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1999;22(7):1082–4. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00574.x
- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of Ambulatory 7-Day ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation and Flutter After Acute Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2004;35(7):1647–51. DOI: 10.1161/01.STR.0000131269.69502.d9
- Pecha S, Wilke I, Yildirim Y, Reichenspurner H, Aydin MA. Implantable loop recorder monitoring in patients with cryptogenic stroke - Detection and treatment of different clinically relevant arrhythmias. *Journal of Electrocardiology*. 2020; 60:102–6. DOI: 10.1016/j.jelecard.2020.04.007
- Poli S, Diederl J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke - a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2016;23(2):375–81. DOI: 10.1111/ene.12843
- Clinical protocol of diagnosis and treatment. Ischemic stroke. 2016. Av. at: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2п/
- Терапия/Невропатология/8 Ишемический инсульт.pdf. [Russian: Клинический протокол диагностики и лечения. Ишемический инсульт. 2016. Доступно на: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2п/Терапия/Невропатология/8 Ишемический инсульт.pdf]
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(2):160. DOI: 10.1016/j.rec.2018.12.004
- Van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(21):2756–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.478
- International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global Guideline for Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;104(1):1–52. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.10.001
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Riordan M, Opaskar A, Yoruk A, Younis A, Ali A, McNitt S et al. Predictors of Atrial Fibrillation During Long-Term Implantable Cardiac Monitoring Following Cryptogenic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(15). DOI: 10.1161/JAHA.120.016040
- Börschel CS, Ohlrogge AH, Geelhoed B, Niiranen T, Havulinna AS, Palosaari T et al. Risk prediction of atrial fibrillation in the community combining biomarkers and genetics. *EP Europace*. 2021;23(5):674–81. DOI: 10.1093/europace/eaab334
- Tsioufis C, Konstantinidis D, Nikolakopoulos I, Vemou E, Kalos T, Georgiopoulos G et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Hypertension. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):888–97. DOI: 10.2174/0929867324666171006155516
- Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15(2):136–44. DOI: 10.2174/1573403X15666181205110624
- Wu Y, Xie Z, Liang W, Xue R, Wu Z, Wu D et al. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):1369–77. DOI: 10.1002/ehf2.13217
- Mazaris S, Siasos G, Oikonomou E, Tsigkou V, Vavuranakis M, Kokkou E et al. Atrial Fibrillation: Biomarkers Determining Prognosis. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):909–15. DOI: 10.2174/0929867324666170727115642
- Aydin M, Susam I, Kilicaslan B, Dereli M, Sacar M, Ozdogan O. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014;9(1):69. DOI: 10.1186/1749-8090-9-69
- Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
- Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Paradoxical Association of Lipoprotein Measures with Incident Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):612–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001378
- Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D. Dyslipidemia in patients with atrial fibrillation on the background of acute coronary syndrome according to the register of the Krasnodar region. *Innovative medicine of Kuban*. 2019; 3:19–24. [Russian: Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д. Дислипидемия у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне острого коронарного синдрома по данным регистра Краснодарского края. Инновационная медицина Кубани. 2019; 3:19–24]. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-19-24

Кулагина Т. Ю., Сандриков В. А., Ван Е. Ю., Зябирова Р. З., Петрова Ю. Н.
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПРАВОГО И ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НИМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Оценка функции правого и левого желудочков и взаимодействия между ними у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной митральной недостаточностью (МН), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием серошкального стрейна, векторного и диаграммного методов анализа.
Материал и методы	В исследование включены 118 пациентов, обследованных с помощью ЭхоКГ на дооперационном этапе лечения, из них 71 пациент с ишемической МН (1-я группа) и 47 – с неосложненным течением ИБС (2-я группа, или группа сравнения). Средний возраст пациентов составил 64 ± 10 лет. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение в необходимом объеме реваскуляризации миокарда, дополненное пластикой или протезированием митрального клапана у больных с МН. Оценены стандартные эхокардиографические параметры и данные, полученные в результате постобработки ЭхоКГ серошкальных изображений с использованием серошкального стрейна, векторного и диаграммного методов анализа.
Результаты	У пациентов с осложненным течением ИБС статистически значимо снижены как глобальная, так и локальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), фракция изменения площади (ФИП) правого желудочка (ПЖ), при этом статистически значимых различий по систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца в М-режиме (TAPSE) и скорости систолической волны фиброзного кольца трикуспидального клапана (VSфктк), также характеризующих систолическую функцию ПЖ, не получено. Информативными для правых и левых отделов оказались глобальная продольная деформация, скорости изменения объема ЛЖ и площади ПЖ, скорости изменения длинной оси, а скорости смещения сегментов лучше выявили нарушения ПЖ. Корреляционный анализ Пирсона, примененный для поиска наиболее значимых параметров межжелудочкового взаимодействия, показал в группе больных с МН наличие сильной обратной связи между ФИП ПЖ и степенью диастолической дисфункции ЛЖ (E/e') – $r = -0,62$; $p = 0,000$, а также степенью недостаточности митрального клапана (vena contracta) – $r = -0,58$; $p = 0,001$. В группе сравнения больных ИБС без МН связь ФИП ПЖ и E/e' отсутствовала ($r = 0,28$; $p = 0,192$). Скорость изменения объема ($dVol/dt$) имела умеренную корреляцию с конечной систолической и конечной диастолической площадью ПЖ у больных ИБС с МН в отсутствие таковой в группе сравнения. Скорость изменения площади ПЖ (dS/dt), оцениваемая в систолу и диастолу, имела в обеих изучаемых группах статистически значимую умеренную корреляцию с конечным диастолическим объемом ЛЖ.
Заключение	Дополнительная перегрузка объемом левых отделов сердца при ишемической недостаточности митрального клапана является фактором, влияющим на развитие нарушений в большом и малом круге кровообращения. Регистрация и оценка глобальной продольной деформации, скорости изменения объема ЛЖ, скорости изменения длинной оси, с одновременной регистрацией скорости смещения сегментов миокарда служат высокоинформативными критериями нарушения функции в ЛЖ и ПЖ сердца. Векторный анализ позволяет проводить количественную оценку локальной функции сегментов миокарда. Снижение скоростей смещения сегментов свободной боковой стенки ПЖ в систолу и диастолу характерно для систолической и диастолической дисфункции у больных ИБС, осложненной митральной регургитацией.
Ключевые слова	Ишемическая митральная недостаточность; межжелудочковое взаимодействие; эхокардиография
Для цитирования	Kulagina T.Yu., Sandrikov V.A., Van E.Yu., Zyabirova R.Z., Petrova Yu.N. Evaluation of right and left ventricular function in patients with ischemic heart disease complicated by mitral insufficiency. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):46–56. [Russian: Кулагина Т.Ю., Сандриков В.А., Ван Е.Ю., Зябирова Р.З., Петрова Ю.Н. Оценка функции правого и левого желудочков и взаимодействия между ними у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной митральной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):46–56]
Автор для переписки	Кулагина Татьяна Юрьевна. E-mail: takula@list.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является одной из главных причин смертности населения во многих экономически развитых странах. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. По данным демографического ежегодника России за 2017 г., заболевания сердечно-сосудистой системы служили причиной более 50% смертей в общей структуре смертности населения [1]. В 2017 г. ИБС в Российской Федерации страдали более 6,5 млн человек, из них впервые диагноз ИБС был установлен более чем у 1 млн человек [2]. Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) развивается у 20–25% пациентов после острого инфаркта миокарда (ИМ) и более чем у 50% пациентов, у которых ИМ привел к формированию сердечной недостаточности (СН) [3, 4].

У пациентов с хронической ИМН проявления СН более выражены, а прогноз менее благоприятный, чем у пациентов с неосложненным течением ИБС [5, 6].

Правожелудочковая недостаточность играет большую роль в формировании СН, не только в сочетании с недостаточностью левого желудочка (ЛЖ), но и изолированно. Причем изолированная недостаточность правого желудочка (ПЖ) имеет менее благоприятный прогноз, чем изолированная недостаточность ЛЖ [7, 8]. В связи с этим ранняя диагностика дисфункции ПЖ приобретает все большую клиническую значимость.

Цель

Оценка функции ПЖ и ЛЖ и взаимодействия между ними у пациентов с ИБС, осложненной митральной недостаточностью (МН), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием серошкального стрейна, векторного и диаграммного методов анализа.

Материал и методы

В исследование включены 118 пациентов с ИБС, из них 71 в возрасте от 41 до 85 лет с ИБС, перенесших Q-образующий ИМ, и осложненной в последующем развитием ИМН (1-я группа), и 47 в возрасте от 45 до 83 лет с неосложненным течением ИБС (2-я группа, или группа сравнения).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Всеми пациентами было дано согласие на участие в исследовании, обработку данных и результатов лечения с целью дальнейшего использования в проспективном анализе.

Критериями включения в исследование были: ИБС, осложненное течение, Q-образующий ИМ в анамнезе с последующим развитием умеренной и выраженной ИМН;

ИБС, неосложненное течение с гемодинамически значимым поражением двух и более коронарных артерий; удовлетворительная эхолокация миокарда ЛЖ и ПЖ; достаточная частота кадров в динамических сериях ультразвуковых изображений (не менее 50 кадров в секунду).

Критериями исключения из исследования были: соединительнотканная дисплазия (миксоматозная дегенерация створок, пролапс створок митрального клапана – МК, с отрывом хорд передней и/или задней створок МК); инфекционный эндокардит МК; ревматизм; сопутствующий порок аортального клапана; постоянная и персистирующая форма фибрилляции предсердий, частая желудочковая и предсердная экстрасистолия, нарушения проводимости; МН при дилатационной кардиомиопатии вследствие митральной анулоэктазии; МН, связанная с аномальным систолическим движением передней створки МК на фоне гипертрофической кардиомиопатии.

Дегенеративные изменения (незначительное утолщение створок, фиброз, мелкие включения кальция) МК встречались приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах: у 55 (78%) больных в 1-й группе и 35 (75%) больных во 2-й группе.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

По результатам селективной коронарографии, практически у 50% пациентов в обеих группах выявлено многососудистое поражение коронарных артерий – КА (46,8 и 44,7% соответственно). Поражение ствола левой КА более 50% диагностировано также в обеих группах с частотой 38,2 и 52,5% соответственно. Поражение в бассейне правой КА выявлено в 100% случаев у больных с ИМН, причем преобладал Q-ИМ с вовлечением зад-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	ИБС с МН (n=71)	ИБС (n=47)
Демографические показатели		
Возраст, годы М (SD)	64 (9)	62 (9)
Мужчины, n (%)	53 (75)	40 (85)
Женщины, n (%)	18 (25)	7 (15)
ФК ХСН (NYHA), n (%)		
I	—	6 (13)
II	—	27 (57)
III	40 (56)	14 (30)
IV	31 (44)	—
Степень митральной недостаточности, n (%)		
1-я	—	39 (83)
2-я	18 (25)	8 (17)
3-я	44 (62)	—
4-я	9 (13)	—

ИБС – ишемическая болезнь сердца; МН – митральная недостаточность; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ней стенки ЛЖ (66,3%), в 43,7% случаев диагностирован Q-ИМ нижней стенки ЛЖ.

Артериальная гипертония имела у 23 (32,4%) пациентов в 1-й группе и у 40 (85,1%) – во 2-й группе.

Пациентам с неосложненным течением ИБС проводили различные виды реваскуляризации миокарда. Пациентам с ИМН реваскуляризацию миокарда сочетали с пластикой или протезированием МК, причем 63% пациентов выполнена органосохраняющая операция.

Всем пациентам до оперативного вмешательства выполнена комплексная трансторакальная ЭхоКГ по принятому в центре протоколу, разработанному с учетом действующих рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО), Американского общества эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI).

ЭхоКГ выполняли на приборе экспертного класса Vivid-E9 (GE) по стандартной методике с синхронной регистрацией одного стандартного отведения электрокардиограммы (ЭКГ).

Исследование проводили в серошкальном М-модальном и двумерном режимах, с применением постоянно-волнового, импульсно-волнового и цветового доплеровского режима. Для оценки функционального состояния сердца измеряли геометрию его полостей и определяли основные показатели центральной гемодинамики: объемные параметры камер сердца, скоростные параметры кровотоков, давление в малом круге кровообращения. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО, КДО) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли по методу дисков или модифицированному методу Симпсона, для оценки локальной сократимости ЛЖ вычисляли индекс локальной сократимости (ИЛС). Степень МН оценивали с учетом ряда показателей ЭхоКГ, в том числе радиус проксимальной зоны регургитации (PISA), перешеек регургитации (*vena contracta*), объем, фракцию регургитации [9]. Диастолическую функцию ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI от 2016 г. по эхокардиографической оценке диастолической функции ЛЖ [10].

Измерения объема левого предсердия (V ЛП) проводили из апикальных 4- и 2-камерных позиций в конце систолы желудочков. Объем правого предсердия (V ПП) определяли в апикальной 4-камерной позиции в конце систолы желудочков.

В соответствии с отечественными рекомендациями по количественной оценке камер сердца и с учетом антропометрической разницы в выборке для ряда геометрических показателей использовали индексацию к площади поверхности тела (ППТ).

Измеряли фракцию изменения площади (ФИП) ПЖ из апикальной 4-камерной позиции. Для вычисления

ФИП ПЖ измеряли конечную систолическую и конечную диастолическую площадь (КСП, КДП) ПЖ, для чего проводили оконтуривание эндокарда ПЖ от края фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК), вдоль эндокарда свободной стенки ПЖ, к верхушке, затем обратно к фиброному кольцу вдоль эндокарда межжелудочковой перегородки (МЖП), в конце систолы и конце диастолы. Кроме того, для оценки систолической функции ПЖ определяли систолическую экскурсию плоскости трикуспидального кольца в М-режиме (TAPSE), в импульсно-волновом тканевом доплеровском режиме определяли скорость систолической волны фиброзного кольца ТК (VSфктк).

Для оценки диастолической функции ПЖ определяли пики раннего (Е) и позднего (А) наполнения ПЖ при исследовании потока через ТК с помощью импульсно-волнового доплеровского режима и оценивали движение фиброзного кольца ТК (пик ранней диастолы E') с использованием тканевого доплера [11].

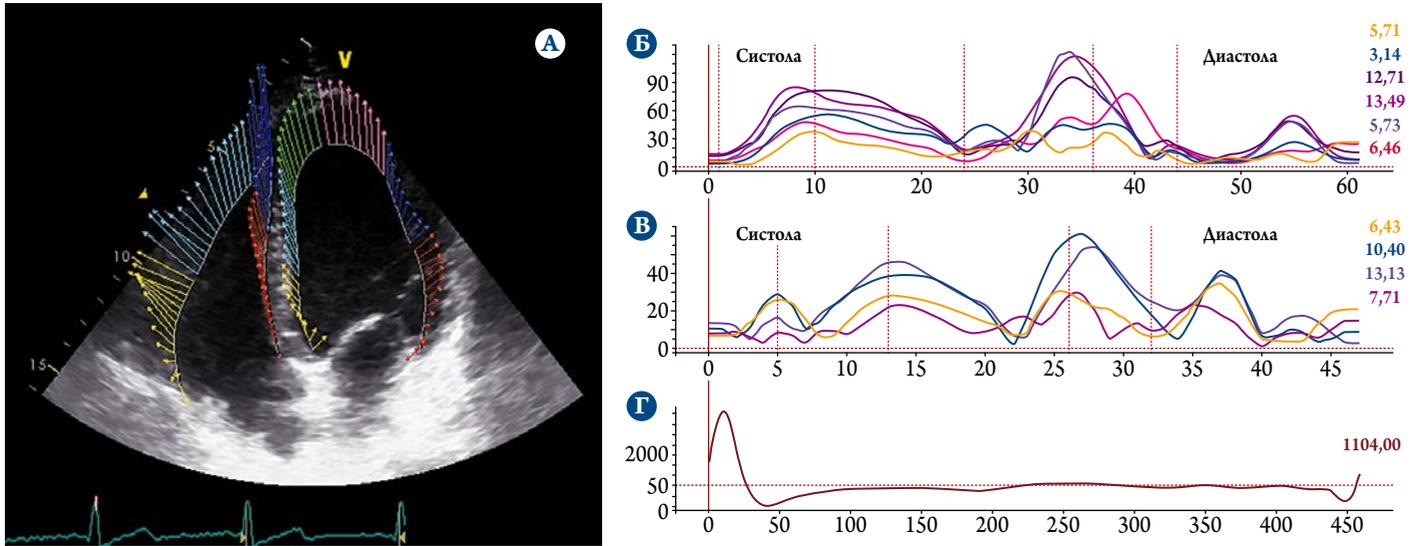
Для определения среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) использовали временные параметры систолического кровотока в легочной артерии в постоянно-волновом доплеровском режиме по Kitabatake.

Статичные и динамичные изображения трех кардиоциклов сохраняли в памяти рабочей станции Echopac 7 (GE). Оценку деформации проводили с использованием технологии серошкального стрейна для ЛЖ и ПЖ. Кроме того, серошкальные кинопетли ПЖ и ЛЖ, сохраненные в цифровом формате DICOM, экспортировали в базу данных персонального компьютера для анализа в программе, разработанной отделом инструментальной и лучевой диагностики РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского [12, 13].

Для обработки и анализа выбирали 4-камерную апикальную позицию, позволяющую визуализировать и анализировать оба желудочка одновременно. Программа позволяет одновременно обрабатывать ЛЖ и ПЖ и получать данные о работе сердца за один кардиоцикл. Таким образом, в полуавтоматическом интерактивном режиме, после оконтуривания эндокарда желудочков, получали изображения скоростей смещения миокарда (рис. 1) МЖП, боковой стенки ЛЖ и свободной стенки ПЖ; ЛЖ разбивали на 6 сегментов (3 сегмента боковой стенки и 3 сегмента МЖП), а правый – на 4 сегмента (2 сегмента свободной стенки и 2 сегмента МЖП).

На основании векторного анализа (за один кардиоцикл) выстраивали обобщающие диаграммы: для ЛЖ – поток–объем, связывающую объем и скорость изменения объема во времени; для ПЖ – поток–площадь, связывающую площадь и скорость изменения площади во времени, позволяющие оценить глобальную функцию желудочков. Автоматически рассчитываются пара-

Рисунок 1. Векторы скоростей смещения миокарда левого и правого желудочков (А) и графическое изображение скоростей смещения левого желудочка (Б) и правого желудочка (В); кривая электрокардиограммы (Г)



Цвет векторов на рис. 1, А соответствует цвету кривых на рис. 1, Б и 1, В; красный вертикальный маркер (Б, В, Г) соответствует фазе изоволюмического напряжения; белой вертикальной линией на графиках (Б, В) обозначена фаза кардиоцикла в соответствии с электрокардиограммой (Г). Остальные объяснения в тексте.

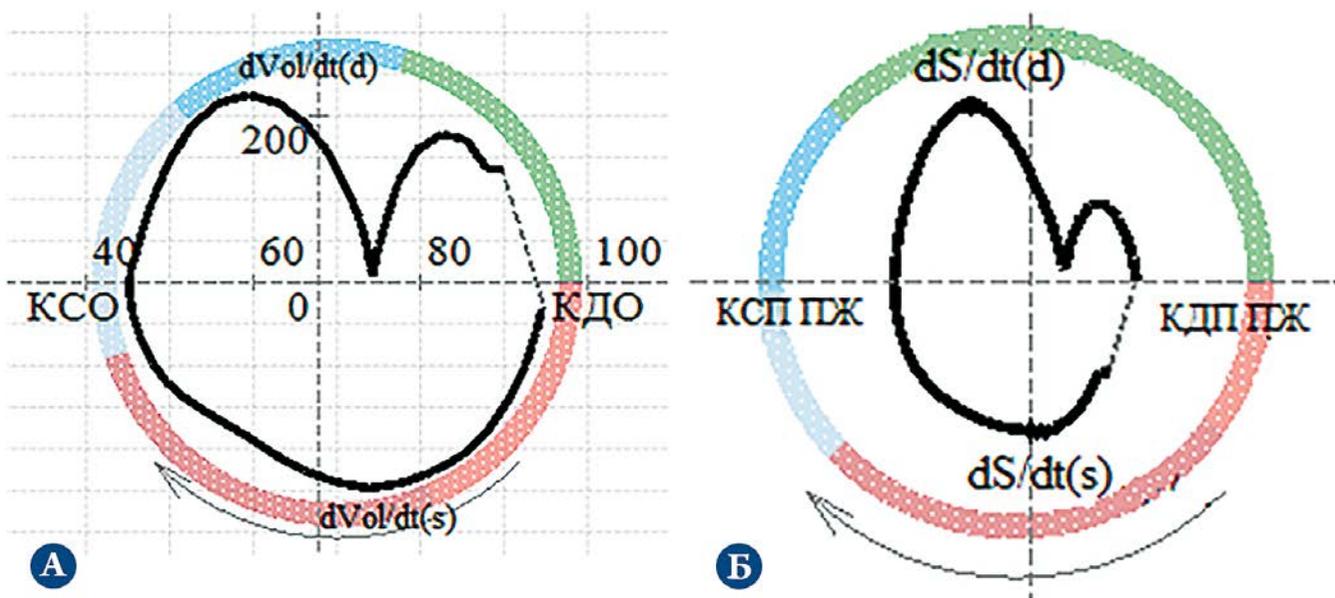
метры: КСО и КДО ЛЖ; скорость изменения объема ЛЖ ($dVol/dt$) в систолу (s) и диастолу (d); скорости изменения длинной оси ЛЖ, dLA/dt в систолу (s), и диастолу (d); сумма нормальных скоростей смещения миокарда ЛЖ, сумма V_n в систолу (s), и диастолу (d) по диаграмме поток–объем; по диаграмме поток–площадь – КСП ПЖ, КДП ПЖ, скорость изменения площади ПЖ (dS/dt) в систолу (s) и диастолу (d), скорости изме-

нения длинной оси ПЖ, dLA/dt в систолу (s) и диастолу (d), сумма нормальных скоростей ПЖ, сумма V_n в систолу (s), и диастолу (d).

Построение диаграмм поток–объем для ЛЖ и поток–площадь полностью соответствует фазовой структуре сердечного цикла (рис. 2).

Векторный анализ позволяет количественно оценить локальную сократимость, а диаграммный метод –

Рисунок 2. Диаграммы поток–объем для левого желудочка (ЛЖ) и поток–площадь при ишемической болезни сердца (неосложненное течение)



А – диаграмма поток–объем для ЛЖ: по оси абсцисс – объем ЛЖ в миллилитрах, по оси ординат – скорость в миллилитрах в секунду; Б – диаграмма поток–площадь для правого желудочка (ПЖ): по оси абсцисс – площадь ПЖ в квадратных сантиметрах; по оси ординат – скорость в квадратных сантиметрах в секунду. КСО – конечный систолический объем.

глобальную систолическую и диастолическую функцию как ПЖ, так и ЛЖ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica 10,0, с использованием принятых стандартных статистических методов с определением основных характеристик для количественных данных: среднее (M) ± стандартное отклонение (SD), медиана (Me) с указанием интерквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Сравнение нормально распределенных количественных признаков проводили с применением критерия t Стьюдента, в отсутствие нормального закона распределения применяли дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Выявление взаимосвязей между анализируемыми признаками и наблюдениями проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ основных гемодинамических и эхокардиографических показателей (табл. 2) показал статистически значимо более низкое как систолическое, так и диастолическое артериальное давление у пациентов с осложненным течением ИБС. У таких пациентов статистически значимо снижена как глобальная, так и локальная систолическая функция ЛЖ, о чем свидетельствуют снижение ФВ ЛЖ и увеличение ИЛС. Гемодинамически значимая перегрузка объемом левых отделов сердца при ИМН служит дополнительным фактором, приводящим к увеличению объемов ЛЖ и ЛП. Объемы ЛЖ и ЛП, в том числе индексированные к ППТ, статистически значимо больше в группе больных ИБС с МН.

Прямым следствием хронической МН является увеличение не только объема, но и давления в ЛП. Повышенное давление в ЛП постепенно опосредованно через малый круг кровообращения приводит к легочной гипертензии (ЛГ). У обследованных пациентов с ИМН зарегистрировано статистически значимое повышение СрДЛА.

Развитие ЛГ на фоне снижения систолической функции ЛЖ и вторичной МН повышает постнагрузку для ПЖ, формируя его дисфункцию различной степени выраженности.

Статистически значимо снижена ФИП ПЖ у пациентов с ИМН, при этом статистически значимых различий TAPSE и VSфктк, также характеризующих систолическую функцию ПЖ, не получено. Это делает поиск новых показателей, позволяющих диагностировать и прогнозировать дисфункцию ПЖ, актуальной и важной задачей.

Корреляционный анализ Пирсона, примененный для поиска наиболее значимых параметров межжелудочкового взаимодействия, показал в группе больных ИБС

Таблица 2. Основные гемодинамические и эхокардиографические параметры у больных ИБС, осложненной МН, по сравнению с группой неосложненного течения ИБС

Показатель	ИБС с МН (n=71)	ИБС (n=47)	p
Гемодинамические параметры			
ЧСС, уд./мин	71±14	66±9	0,173
САД, мм рт. ст.	112±17	136±19	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	71±9	80±11	0,0006
Левые отделы сердца			
КДО ЛЖ, мл	144±37	88±19	<0,0001
КДОинд, мл/м ²	75±17	44±8	<0,0001
КСО ЛЖ, мл	80±31	32±9	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	46±10	63±4	<0,0001
ИЛС	1,7±0,4	1,0±0	<0,0001
V ЛП, мл	85±24	67±15	0,002
инд V ЛП, мл/м ²	45±14	34±7	0,001
Правые отделы сердца			
КДП ПЖ, см ²	20±7	17±4	0,089
КДП ПЖинд, см ² /м ²	10±3	9±1	0,047
КСП ПЖ, см ²	13±6	11±2	0,034
КСП ПЖинд, см ² /м ²	7±2	5±1	0,012
TAPSE, мм	19±4	21±2	0,137
VSфктк, см/с	15±2	14±2	0,327
ФИП ПЖ, %	35±9	40±6	0,015
V ПП, мл	50±20	43±12	0,181
инд V ПП, мл/м ²	27±12	22±6	0,120
СрДЛА, мм рт. ст.	30±12	14±4	<0,0001

Данные представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD); МН – митральная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИЛС – индекс локальной сократимости; V ЛП – объем левого предсердия; КДП ПЖ – конечная диастолическая площадь правого желудочка; КСП ПЖ – конечная систолическая площадь правого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; VSфктк – скорость систолической волны фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка; V ПП – объем правого предсердия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

с МН наличие сильной обратной связи между ФИП ПЖ и степенью диастолической дисфункции ЛЖ (E/e') – $r = -0,62$; $p = 0,000$, а также степенью недостаточности МК (vena contracta) – $r = -0,58$; $p = 0,001$. В группе сравнения больных ИБС без МН связь ФИП ПЖ и E/e' отсутствовала ($r = 0,28$; $p = 0,192$).

Сравнение нарушений диастолической функции ЛЖ и ПЖ в изучаемых выборках представлено в табл. 3.

У пациентов с неосложненным течением ИБС преобладал 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с ИМН – 2-й тип, при этом в обеих группах, практически в одинаковом проценте случаев,

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.

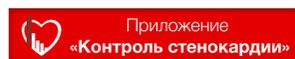
Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.



Apple, the Apple logo and Iphone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru



24 ЧАСА НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет; у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. **Редко:** ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неуточненной частоты:** запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушение сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов.



Регистрационное удостоверение: ЛП-003.010 от 13.01.2016.

Таблица 3. Диастолическая функция левого и правого желудочков

Показатель	ИБС с МН (n=71)	ИБС (n=47)
Левый желудочек, n (%)		
Нет нарушения	—	—
1-й тип дисфункции	30 (42)	41 (87)
2-й тип дисфункции	39 (55)	6 (13)
3-й тип дисфункции	2 (3)	—
Правый желудочек, n (%)		
Нет нарушения	—	2 (4)
1-й тип дисфункции	40 (56)	29 (62)
2-й тип дисфункции	29 (41)	16 (34)
3-й тип дисфункции	2 (3)	—

ИБС – ишемическая болезнь сердца; МН – митральная недостаточность.

преобладала диастолическая дисфункция ПЖ 1-го типа, только в 3% случаев наблюдалась тяжелая диастолическая дисфункция обоих желудочков у больных с осложненным течением ИБС.

Для поиска новых параметров, позволяющих диагностировать нарушение функции ПЖ, и дополнительной тонкой оценки межжелудочкового взаимодействия нами были применены технологии серошкального двухмерного стрейна, векторный и диаграммный методы анализа, результаты которого представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, новые методы оценки систолической и диастолической функции желудочков выявили статистически значимое ухудшение по целому ряду параметров, характеризующих ЛЖ и ПЖ, у больных с осложненным течением ИБС. Информативными для правых и левых отделов оказались глобальная продольная деформация, скорости изменения объема ЛЖ и площади ПЖ, скорости изменения длинной оси, а скорости смещения сегментов точнее выявили нарушения по ПЖ.

Рабочие диаграммы, полученные в ходе постобработки двухмерных ЭхоКГ-изображений ПЖ, наглядно иллюстрируют выявленные различия между группами (рис. 3).

У пациента с ИМН (рис. 3, А) отмечается наибольшее изменение кривой в диастолу в виде уплощения, выравнивания пиков, что отражает диастолическую дисфункцию ПЖ, участок кривой в систолу более острый и глубокий, чем у больного ИБС (рис. 3, Б), что может свидетельствовать о наличии выраженной регургитации на ТК и перегрузке объемом ПЖ при осложненном течении ИБС. Таким образом, это наблюдение отражает наличие как систолической, так и диастолической дисфункции ПЖ у больных ИБС с МН.

Векторный анализ позволяет проводить количественную оценку локальной функции сегментов ПЖ за сердечный цикл. На графике скоростей смещения миокарда ПЖ (рис. 4) обращает внимание выраженное снижение скоростей смещения сегментов свободной боковой стен-

Таблица 4. Данные векторного анализа, диаграммного метода и показатели деформации у пациентов с неосложненным и осложненным течением ИБС

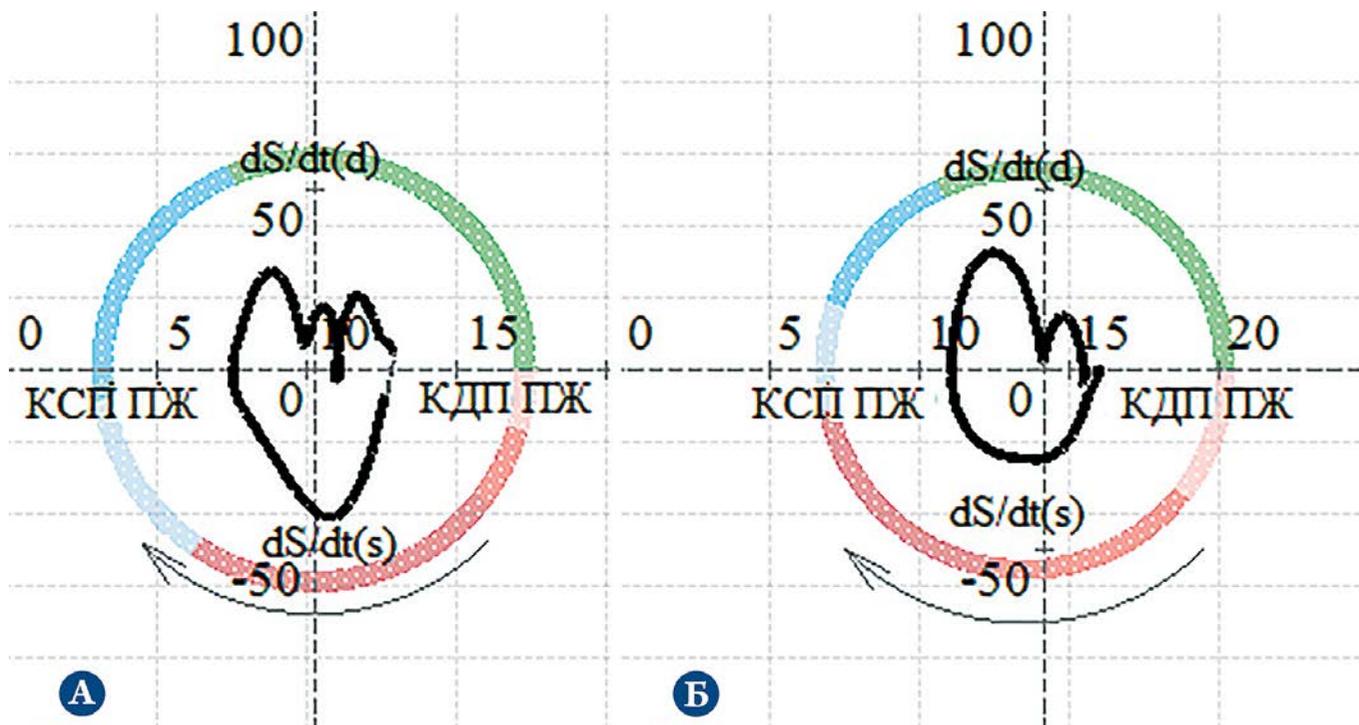
Показатель	ИБС с МН (n=71)	ИБС (n=47)	p
Левый желудочек			
GS4к	-11,6±3,6	-17,2±2,2	<0,0001
GS2к	-11,5±3,7	-17,1±2,0	<0,0001
GS, средн.	-11,5±3,5	-17,2±1,9	<0,0001
dVol/dt (s), см ³ /с	250±65	191±36	<0,0001
dVol/dt (d), см ³ /с	263±80	183±28	<0,0001
dLA/dt (s), мм/с	46±14	55±11	0,016
dLA/dt (d), мм/с	48±14	55±10	0,035
суммVn (s), мм/с	18,2±4,9	18,7±3,3	0,616
суммVn (d), мм/с	19,3±6,8	18,2±3,4	0,466
Правый желудочек			
LSсв ПЖ	-15,9±6,5	-21,8±3,5	0,0001
LSобщ ПЖ	-15,4±4,4	-18,6±2,3	0,002
dS/dt (s), см ² /с	26±10	32±11	0,045
dS/dt (d), см ² /с	27±13	32±8	0,112
dLA/dt (s), мм/с	71±25	79±19	0,212
dLA/dt (d), мм/с	72±27	73±24	0,872
суммVn (s), мм/с	8,7±5,2	14,1±5,7	0,0003
суммVn (d), мм/с	8,3±5,9	15,5±6,9	<0,0001
V1(s), мм/с	30,0 [19,2; 36,7]	31,9 [22,4; 39,8]	0,191
V2(s), мм/с	20,8 [13,7; 26,2]	24,8 [20,2; 25,4]	0,043
V3(s), мм/с	20,4 [14,6; 26,3]	27,9 [24,0; 31,0]	0,003
V4(s), мм/с	19,0 [14,8; 26,7]	27,3 [21,3; 32,2]	0,007
V1(d), мм/с	27,4 [18,3; 34,5]	34,4 [25,2; 40,6]	0,034
V2(d), мм/с	17,6 [11,3; 25,0]	28,8 [23,4; 29,5]	<0,0001
V3(d), мм/с	18,3 [14,0; 27,3]	28,1 [23,6; 30,6]	0,004
V4(d), мм/с	18,5 [12,3; 27,5]	30,7 [26,5; 33,4]	<0,0001

Количественные данные, распределенные в соответствии с законом нормального распределения, представлены в виде M±SD, остальные – в виде Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ИБС – ишемическая болезнь сердца; МН – митральная недостаточность.

ки ПЖ как в систолу, так и в диастолу, несовпадение пиков скоростей смещения сегментов в систолу, отсутствие двух пиков в фазу диастолы, что свидетельствует о систолической и диастолической дисфункции ПЖ у больных ИБС с ИМН в сравнении с неосложненным течением.

Оценка межжелудочкового взаимодействия посредством новых параметров функции миокарда с помощью корреляционного анализа выявила следующие закономерности (табл. 5). Параметры деформации левого (GSсредн) и правого (LSобщ) желудочков не имели статистически значимых взаимосвязей с геометрическими и функциональными параметрами противоположных желудочков.

Рисунок 3. Диаграмма поток–площадь для правого желудочка



А – при ишемической болезни сердца, осложненной митральной недостаточностью; Б – при ишемической болезни сердца (неосложненное течение). По оси абсцисс – площадь правого желудочка, см²; по оси ординат – скорость изменения площади, см²/с. Над осью абсцисс – период диастолы, под осью – период систолы. КСП ПЖ – конечная систолическая площадь правого желудочка.

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа

Показатель	Группа	КДП ПЖинд	КСП ПЖинд	КДО ЛЖ
dVol/dt(s)	ИБС с МН	r=0,63 p=0,000	r=0,60 p=0,001	—
	ИБС	r=-0,16 p=0,46	r=-0,26 p=0,23	—
dVol/dt(d)	ИБС с МН	r=0,62 p=0,000	r=0,56 p=0,002	—
	ИБС	r=-0,26 p=0,23	r=-0,34 p=0,11	—
dS/dt(s)	ИБС с МН	—	—	r=0,42 p=0,025
	ИБС	—	—	r=0,51 p=0,014
dS/dt(d)	ИБС с МН	—	—	r=0,45 p=0,015
	ИБС	—	—	r=0,46 p=0,027

ИБС – ишемическая болезнь сердца; МН – митральная недостаточность; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КДП ПЖ – конечная диастолическая площадь правого желудочка; КСП ПЖ – конечная систолическая площадь правого желудочка; dVol/dt – интегральный показатель систолической и диастолической функций ЛЖ в виде скорости изменения объема, оцениваемой в систолу (s) и диастолу (d); dS/dt – скорость изменения площади ПЖ, оцениваемая в систолу (s) и диастолу (d).

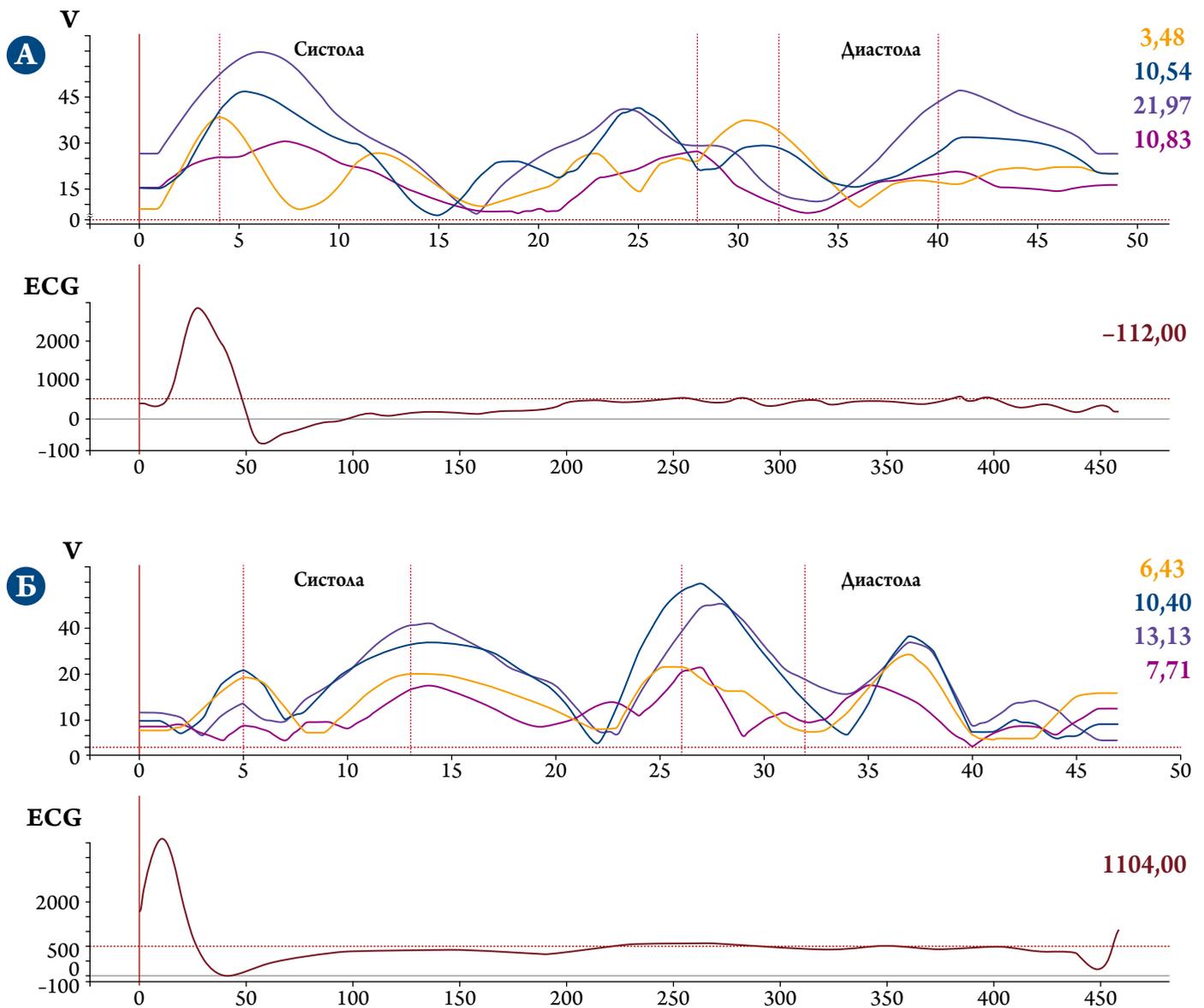
Интегральный показатель систолической и диастолической функций ЛЖ в виде скорости изменения объема (dVol/dt) показал умеренную корреляцию с конечной

систолической и конечной диастолической площадью ПЖ у больных ИБС с МН и отсутствие таковой в группе сравнения. Скорость изменения площади ПЖ (dS/dt), оцениваемая в систолу и диастолу, показала статистически значимую умеренную корреляционную связь в обеих изучаемых группах с КДО ЛЖ. Эти наблюдения обнадеживают и подчеркивают важность поиска новых параметров межжелудочкового взаимодействия с помощью новых методов оценки функции миокарда.

Обсуждение

Оценка функции ПЖ является крайне важной диагностической задачей, и целый ряд исследователей применяли эхокардиографическую оценку деформации для выявления степени поражения миокарда ПЖ при той или иной патологии. Так, в работе М. Nuyta и соавт. [14] показана целесообразность использования продольной деформации (LScv) ПЖ наряду с данными о нестабильности гемодинамики и ЭКГ при оценке рубцового поражения миокарда ПЖ после острого нижнего ИМ с подъемом сегмента ST и последующим стентированием инфаркт-связанной правой КА. Авторы выделили 3 группы пациентов в соответствии со значениями LScv ПЖ: 1-я группа – нормальные значения деформации (LScv ПЖ < -20%), 2-я группа – гибернирующий миокард (исходно LScv ПЖ > -20%, на 5-й день после стентирования LScv ПЖ < -20%) и 3-я группа – рубцовые изменения ПЖ (без изменений LScv

Рисунок 4. Графики скоростей смещения миокарда правого желудочка, синхронизированные с электрокардиограммой (нижний график) за сердечный цикл



А – при ишемической болезни сердца, осложненной митральной недостаточностью; Б – при ишемической болезни сердца (неосложненное течение). Цвет кривых соответствует цвету сегментов правого желудочка на рис. 1.

ПЖ > -20%). Показано, что $LS_{св}$ ПЖ > -15,8% имела чувствительность 92% и специфичность 83% при прогнозировании рубцовых изменений ПЖ (площадь под кривой AUC 0,93). Верификацию наличия рубцового поражения миокарда осуществляли с помощью магнитно-резонансной томографии с гадолинием, проведенной пациентам через месяц после имплантации голометаллического стента. В данной работе авторы также указывают на то, что $LS_{св}$ ПЖ превосходит TAPSE и TVI в определении наличия рубца ПЖ. Это согласуется с полученными нами данными: проанализированные TAPSE и TVI ($VS_{фктк}$) не выявили различия между изучаемыми группами. Показатели деформации миокарда ПЖ, представленные в работе М. Нутуга и соавт. [14], коррелируют с полученными нами резуль-

татами. В группе больных неосложненного течения ИБС $LS_{св}$ ПЖ < -20% (-21,8±3,5%), тогда как в группе больных ИБС, осложненной ИМН, деформация значительно снижена и составляет -15,9±6,5%. Подтверждают это и результаты векторного анализа, проведенного нами для количественной оценки локальной функции сегментов ПЖ. Определяются выраженное снижение скоростей сокращения сегментов свободной боковой стенки ПЖ как в систолу, так и диастолу, диссинхрония сокращения сегментов в систолу, отсутствие двух пиков в фазу диастолы, что свидетельствует о систолической и диастолической дисфункции ПЖ у больных ИБС с МН. Это может служить признаком вовлечения определенной части миокарда ПЖ в патологический процесс и формиро-

вания очагов фиброза при осложненном течении ИБС, что проявляется впоследствии нарушениями механики сокращения и расслабления миокарда ПЖ.

Детальному изучению деформационных свойств миокарда ЛЖ и папиллярных мышц у больных с ИМН с помощью тканевой миокардиальной доплерографии посвящена работа Ю.И. Бузиашвили и соавт. [15]. Выявлено, что показатели продольной систолической деформации миокарда в группе больных с ИБС без ИМН по всем анализируемым стенкам ЛЖ также были снижены по сравнению с таковыми в норме, но в меньшей степени, чем у больных с ИМН. Это соответствует полученным нами данным при оценке параметров функции миокарда ЛЖ методами серошкального стрейна и векторного анализа.

Структурно-функциональная перестройка миокарда происходит под влиянием различных причин, таких как непосредственное повреждение миокарда и/или соединительнотканых структур, коронарная недостаточность, перегрузки объемом и давлением, развитие гипертрофии [16]. Однако важно понимать, что процессы ремоделирования не могут затрагивать только ЛЖ или МЖП, вовлечение ПЖ практически всегда присутствует, но недостаточно изучено и является сложной диагностической задачей [17]. Развитие концепции о межжелудочковом взаимодействии, выражающемся во взаимном влиянии сократимости, пред- и постнагрузки желудочков, их взаимосвязи и взаимозависимости в систолу и диастолу кардиоцикла, продолжает исследование, проведенное А.С. Лоскутовой и соавт. [18]. Работа посвящена изучению вовлеченности ПЖ в патологический процесс при гипертонической болезни (ГБ) с помощью серошкального двухмерного стрейна. Авторы выявили следующие закономерности: в группе здоровых лиц деформация свободной стенки ПЖ составила $-28,7 \pm 5,3\%$, тогда как у больных ГБ 3-й степени была ниже и составила $-24,5 \pm 7,9\%$. И в том, и в другом случае это более высокие показатели, чем у больных ИБС, которые мы получили. Возможно, коронарная недостаточность оказывает более выраженное влияние на миокард и его деформационные свойства. Авторы полагают, что одним из возможных механизмов, приводящих к дисфункции ПЖ при ГБ, может быть опосредованное через МЖП гемодинамическое влияние ЛЖ, функционирующего при повышенной постнагрузке.

Как мы указывали ранее, поражение правой КА часто сопровождается ишемическим повреждением ПЖ, которое служит причиной ухудшения прогноза у этих пациентов. Поэтому поиск параметров, позволяющих определить степень повреждения ПЖ, был и остается актуальной задачей в кардиологии.

Наибольшее применение получили определение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца в М-режиме (TAPSE) и в импульсно-волновом тканевом доплеровском режиме – скорости систолической волны

фиброзного кольца ТК (VSфктк). Значения VSфктк для диагностики нарушений функции ПЖ у ряда авторов различны: 11,1 см/с с чувствительностью 86% и специфичностью 98% [19], <11,5 см/с с чувствительностью 90% и специфичностью 85% [20], <12 см/с с чувствительностью 81% и специфичностью 82% [21], 13 см/с с чувствительностью 89% и специфичностью 71% [22]. При этом все эти значения ниже полученных в нашем исследовании (14 см/с). Однако следует отметить, что практически все авторы включили в свои исследования пациентов, перенесших ИМ в зоне правой КА с вовлечением ПЖ. В работе М. Alam и соавт. [23] представлены данные о функции ПЖ у больных с нижним ИМ по сравнению со здоровыми лицами и больными с передним ИМ. У пациентов с ИМ TAPSE было значительно ниже, чем у здоровых лиц (20,5 и 25 мм; $p < 0,001$). Данные этого исследования хорошо согласуются с полученными в нашей работе данными о том, что TAPSE у больных ИБС (независимо от наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного Q-образующего ИМ) имеют сниженные значения (19 и 21 мм; $p > 0,137$) в сравнении с нормальными величинами.

Заключение

Дополнительная перегрузка объемом левых отделов сердца при ишемической недостаточности митрального клапана является фактором, влияющим на развитие нарушений в большом и малом круге кровообращения. Регистрация и оценка глобальной продольной деформации, скорости изменения объема левого желудочка, скорости изменения длинной оси, с одновременной регистрацией скорости смещения сегментов миокарда служат высокоинформативными критериями нарушения функции в левом и правом желудочках сердца. Векторный анализ позволяет проводить количественную оценку локальной функции сегментов миокарда. Снижение скоростей смещения сегментов свободной боковой стенки правого желудочка в систолу и диастолу характерно для систолической и диастолической дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной митральной регургитацией.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «РНЦХ имени акад. Б. В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 0394-2020-0007 «Создание инновационной платформы для поддержки принятия решений в диагностике и лечении больных с патологией сердечно-сосудистой системы и онкологии».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.05.2021

1. Federal State Statistics Service. Russian Statistical Yearbook 2018. Av. at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/year18.pdf>. -M.: Rosstat; 2018. - 694 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. 2018. -М.: Росстат; 2018. - 694с. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/year18.pdf>]. ISBN 978-5-89476-456-6
2. Ministry of Health of Russian Federation. Statistical compendium 2018. Morbidity of the entire population of Russia. Av. at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический сборник 2018. Заболеваемость всего населения России. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>]
3. Di Bella G, Siciliano V, Aquaro GD, De Marchi D, Rovai D, Carerj S et al. Right ventricular dysfunction: an independent and incremental predictor of cardiac deaths late after acute myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2015;31(2):379–87. DOI: 10.1007/s10554-014-0559-9
4. Piccolo R, Niglio T, Spinelli L, Capuano E, Strisciuglio T, D'Anna C et al. Perfusion Correlates and Clinical Outcomes of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Inferior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(2):243–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.034
5. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Ciccoira M, Frattini S et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(20):1675–80. DOI: 10.1136/hrt.2011.225789
6. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1231–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.009
7. Korabathina R, Heffernan KS, Paruchuri V, Patel AR, Mudd JO, Prutkin JM et al. The pulmonary artery pulsatility index identifies severe right ventricular dysfunction in acute inferior myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012;80(4):593–600. DOI: 10.1002/ccd.23309
8. Grothoff M, Elpert C, Hoffmann J, Zachrau J, Lehmkuhl L, de Waha S et al. Right Ventricular Injury in ST-Elevation Myocardial Infarction: Risk Stratification by Visualization of Wall Motion, Edema, and Delayed-Enhancement Cardiac Magnetic Resonance. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(1):60–8. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.967810
9. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611–44. DOI: 10.1093/ehjci/jet105
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
11. 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
12. Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Vardanyan A.A., Gavrilov A.V., Arkhipov I.V. New Approach to Assessment of Systolic and Diastolic Function of Left Ventricle Diastolic and Systolic Functions in Patients with Coronary Heart Disease. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2007;1:44–54. [Russian: Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Варданян А.А., Гаврилов А.В. Архипов И.В. Новый подход к оценке систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007;1:44-54]
13. Kulagina T.Yu., Belenkov Yu.N., Sandrikov V.A. New Algorithms for Evaluation Myocardial Function According to Echocardiography. *Kardiologia*. 2019;59(11):48–55. [Russian: Кулагина Т.Ю., Беленков Ю.Н., Сандриков В.А. Новые алгоритмы оценки функции миокарда по данным эхокардиографии. Кардиология. 2019;59(11):48-55]. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.10273
14. Hutya M, Skála T, Horák D, Köcher M, Tüdös Z, Zapletalová J et al. Echocardiographic assessment of global longitudinal right ventricular function in patients with an acute inferior ST elevation myocardial infarction and proximal right coronary artery occlusion. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2015;31(3):497–507. DOI: 10.1007/s10554-014-0573-y
15. Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Asymbekova E.U., Turakhonov T.K. Left ventricular and papillary muscles deformation in patients with coronary artery disease and ischemic mitral regurgitation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(2):100–9. [Russian: Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Э.У., Турахонов Т.К. Деформация миокарда левого желудочка и папиллярных мышц митрального клапана у больных с ишемической болезнью сердца и ишемической митральной регургитацией. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(2):100-9]. DOI: 10.17116/kardio201912021100
16. Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Van E.Yu. Myocardial dysfunction. Adaptation and de-adaptation of the heart. In: *Ultrasound and radiation technologies in clinical practice*. - 2012;M.: STROM:71–83. [Russian: Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Ван Е.Ю. Дисфункция миокарда. Адаптация и деадаптация сердца. В сборнике: Ультразвуковые и лучевые технологии в клинической практике. – М.: СТРОМ, 2012. С.71–83]
17. Berezina E.V., Kulagina T.Yu., Van E.Yu., Sandrikov V.A. Modern echocardiographic methods of right ventricle assessment. *Ultrasound and radiation technologies in clinical practice*. - 2012;M.: STROM:45–54. [Russian: Березина Е.В., Кулагина Т.Ю., Ван Е.Ю., Сандриков В.А. Современные эхокардиографические методы оценки правого желудочка. В сборнике: Ультразвуковые и лучевые технологии в клинической практике. - М.: СТРОМ, 2012. - С.45-54]
18. Loskutova A.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Rogoza A.N. Echocardiographic assessment of right ventricular dysfunction versus left ventricular dysfunction in patients with hypertension. *Russian Heart Journal*. 2013;12(5):316–23. [Russian: Лоскутова А. С., Саидова М. А., Шитов В. Н., Рогоза А. Н. Эхокардиографическая оценка дисфункции правого желудочка сердца в сравнении с левым у пациентов с гипертонической болезнью. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013;12(5):316-23]
19. Kidawa M, Chizynski K, Zielinska M, Kasprzak JD, Krzeminska-Pakula M. Real-time 3D echocardiography and tissue Doppler echocardiography in the assessment of right ventricle systolic function in patients with right ventricular myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(10):1002–9. DOI: 10.1093/ehjci/jes321
20. Meluzin J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *European Heart Journal*. 2001;22(4):340–8. DOI: 10.1053/euhj.2000.2296
21. Ozdemir K, Altunkeser BB, İclî A, Ozdil H, Gok H. New Parameters in Identification of Right Ventricular Myocardial Infarction and Proximal Right Coronary Artery Lesion. *Chest*. 2003;124(1):219–26. DOI: 10.1378/chest.124.1.219
22. Witt N, Alam M, Svensson L, Samad BA. Tricuspid Annular Velocity Assessed by Doppler Tissue Imaging as a Marker of Right Ventricular Involvement in the Acute and Late Phase after a First ST Elevation Myocardial Infarction. *Echocardiography*. 2010;27(2):139–45. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2009.00985.x
23. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *American Heart Journal*. 2000;139(4):710–5. DOI: 10.1016/s0002-8703(00)90053-x

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

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

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

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОСТСИСТОЛИЧЕСКОГО УКОРОЧЕНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ SPECKLE-TRACKING СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА

<i>Цель</i>	Оценить диагностические возможности показателей постсистолического укорочения (ПСУ) левого желудочка (ЛЖ), полученных при speckle-tracking стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с использованием тредмил-теста, в определении функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий (КА).
<i>Материал и методы</i>	В исследование были включены 132 пациента (80 мужчин, средний возраст 65,0±9,3 года) с подозрением или с ранее верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца. Всем пациентам выполняли стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста. Показатели деформации определяли с помощью технологии отслеживания движения пятен серой шкалы в двухмерном изображении (speckle-tracking) до и после прекращения нагрузки. Проводили расчет показателей среднего постсистолического индекса (ПСИ) ЛЖ и среднего постсистолического времени (ПСВ) ЛЖ. Всем пациентам выполняли коронарографию. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности стеноза КА по шкале G. G. Gensini.
<i>Результаты</i>	Показатели ПСУ ЛЖ в покое между исследуемыми группами пациентов статистически значимо не различались. После прекращения нагрузки средний ПСИ ЛЖ у пациентов с выраженным стенозом КА был статистически значимо выше, чем в группе без стеноза КА и с умеренным стенозом КА – 8,9 % [3,8; 10,7 %] в сравнении с 3,8 % [2,2; 6,8 %] (p=0,012) и 3,4 % [2,2; 6,2 %] (p=0,012) соответственно. Средний ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки более 4,9% позволяет предполагать выраженный стеноз КА с чувствительностью 75% и специфичностью 61% (площадь под кривой AUC 0,74±0,06; p<0,001). После прекращения нагрузки среднее ПСВ ЛЖ у пациентов с выраженным стенозом КА было статистически значимо выше, чем в группе без стеноза КА и с умеренным стенозом КА – 27,4 [18,7; 34,7] мс в сравнении с 18,4 [10,8; 26,5] мс (p=0,036) и 20,9 [14,2; 29,5] мс (p=0,036) соответственно. Среднее ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки более 23,5 мс позволяет предполагать выраженный стеноз КА с чувствительностью 71% и специфичностью 65% (AUC 0,69±0,06; p=0,004). Сочетанная оценка ПСИ ЛЖ, индекса нарушений локальной сократимости (НЛС) ЛЖ, ПСВ ЛЖ и индекса НЛС ЛЖ позволяет увеличить чувствительность пробы в диагностике выраженного стеноза КА.
<i>Заключение</i>	Определение ПСУ ЛЖ при speckle-tracking стресс-ЭхоКГ может быть полезным в оценке функциональной значимости степени стеноза КА и может использоваться для увеличения чувствительности стресс-ЭхоКГ у пациентов с выраженным стенозом КА.
<i>Ключевые слова</i>	Постсистолическое укорочение; постсистолический индекс; speckle-tracking эхокардиография; стресс-эхокардиография; ишемическая болезнь сердца
<i>Для цитирования</i>	Stepanova A.I., Radova N.F., Alekhin M.N. Diagnostic value of postsystolic shortening of the left ventricular myocardium assessed during speckle tracking stress echocardiography on the treadmill in patients with coronary artery disease. Kardiologiia. 2022;62(1):57–64. [Russian: Степанова А. И., Радова Н.Ф., Алехин М.Н. Диагностическое значение постсистолического укорочения миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца при speckle-tracking стресс-эхокардиографии с использованием тредмил-теста. Кардиология. 2022;62(1):57–64]
<i>Автор для переписки</i>	Степанова Анна Игоревна. E-mail: fr.anya.dz@gmail.com

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) позволяет оценивать преходящую ишемию миокарда и его жизнеспособность, а также прогноз в различных группах пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на основе нарушений локальной сократимости (НЛС) миокарда левого желудочка (ЛЖ) [1]. Однако визуальная оценка

НЛС миокарда ЛЖ субъективна [2]. Технология отслеживания движения пятен серой шкалы в двухмерном изображении (speckle-tracking) позволяет количественно оценивать деформацию миокарда ЛЖ и продольную постсистолическую деформацию, или постсистолическое укорочение (ПСУ).

ПСУ – укорочение миокарда ЛЖ, которое происходит после закрытия створок аортального клапана [3]. Несмотря на то что пока нет однозначного ответа, связано ли появление ПСУ с наличием жизнеспособного миокарда, или его появление вызвано пассивным движением стенки, в нескольких исследованиях, оценивавших ПСУ ЛЖ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при ЭхоКГ в покое, продемонстрирована связь между регистрацией ПСУ ЛЖ и снижением систолической функции, а также ухудшением прогноза у пациентов [4, 5]. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения продемонстрировано, что наличие ПСУ ЛЖ служит предиктором выраженного стеноза коронарных артерий (КА) [6]. В двух исследованиях у пациентов с подозреваемой ИБС при выполнении стресс-ЭхоКГ с введением добутина продемонстрировано, что ПСУ ЛЖ, оцениваемое с помощью тканевой доплерографии, увеличивалось в ишемизированных сегментах, а также имело достаточно высокие чувствительность и специфичность в выявлении ишемии [7, 8].

Таким образом, поскольку при стресс-ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии продемонстрированы возможности показателя ПСУ в оценке ишемии миокарда, определение показателей ПСУ ЛЖ с помощью speckle-tracking стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста также представляется перспективным в оценке функциональной значимости степени стеноза КА.

Цель

Оценить диагностические возможности показателей ПСУ ЛЖ, полученных при speckle-tracking стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста, в определении функциональной значимости степени стеноза КА.

Материал и методы

Дизайн: наблюдательное сравнительное одноцентровое исследование. В исследование включены 132 пациента в возрасте от 42 до 85 лет (средний возраст 65,0±9,3 года), среди них 52 (39,4%) женщины и 80 (60,6%) мужчин.

Критериями включения в исследование были: согласие больного на проведение стресс-ЭхоКГ с последующим анализом показателей деформации ЛЖ и диагностической коронарной ангиографии (КГ); регистрация синусового ритма; проведение и успешный расчет показателей деформации при speckle-tracking стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста; проведение диагностической КГ.

Критериями исключения были: наличие в анамнезе сердечной недостаточности высокого функционального класса; кардиомиопатий, злокачественных новообразований; наличие наджелудочковой или желудочковой аритмии в момент обследования; нарушений проводимости высокой степени; наличие тяжелых клапанных пороков сердца; инфаркт миокарда в анамнезе; врожденные

пороки сердца; противопоказания к проведению стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста или к проведению КГ [9, 10]; невозможность расчета показателей деформации ЛЖ в покое или после прекращения нагрузки; отказ пациента от участия в исследовании/от подписания информированного согласия на проведение speckle-tracking стресс-ЭхоКГ с последующей постпроцессинговой оценкой показателей деформации ЛЖ/КГ.

За 48 ч до проведения speckle-tracking стресс-ЭхоКГ пациентам отменяли прием бета-адреноблокаторов. У всех пациентов определяли предтестовую вероятность наличия ИБС в соответствии с рекомендациями [11].

Всем пациентам проводили КГ в течение 3 мес до/после стресс-ЭхоКГ. По результатам КГ все пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1). В 1-ю группу были включены 42 пациента без стеноза КА по данным протоколов КГ (0 баллов по шкале G. G. Gensini). Во 2-ю группу вошли 63 пациента с умеренным стенозом КА (<34 баллов по шкале G. G. Gensini). В 3-ю группу были объединены 27 пациентов с выраженным стенозом КА (≥35 баллов по шкале G. G. Gensini).

У 70% пациентов КГ выполняли после стресс-ЭхоКГ. После КГ стресс-ЭхоКГ в 1-й группе проводили 8 (19%) пациентам, поскольку подозревалась ИБС при неизменных КА. Во 2-й и 3-й группах стресс-ЭхоКГ после КГ проводили 22 (34,9%) и 6 (22%) пациентам соответственно для оценки функциональной значимости стенозов КА, определенных по данным КГ.

В группе с выраженным стенозом КА по сравнению с группой без стеноза КА преобладали мужчины (p=0,042). В группе с выраженным стенозом КА пациенты были несколько старше, чем в группе без стеноза КА (p=0,036). Группы были в целом сопоставимы по клиническим данным (см. табл. 1). Предтестовая вероятность наличия ИБС у пациентов с выраженным стенозом КА была статистически значимо больше, чем у пациентов без стеноза КА (p<0,001).

Стресс-ЭхоКГ выполняли в соответствии с общепризнанными правилами проведения на ультразвуковой системе Vivid E95 [12]. Тредмил-тест выполняли на аппарате GE Healthcare Series 2100; использовали протокол Bruce с регистрацией электрокардиограммы и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и во время нагрузки, с измерением уровня артериального давления ручным тонометром на всех ступенях нагрузки. Используемый протокол стресс-ЭхоКГ был описан нами ранее [13].

Наряду со стандартным протоколом оценки показателей продольной деформации проводили оценку среднего постсистолического индекса (ПСИ) ЛЖ и среднего постсистолического времени (ПСВ) ЛЖ. Продольную систолическую деформацию ЛЖ определяли как максимальные значения продольной деформации в конечную систолическую фазу сердечного цикла, глобальную продольную си-

Таблица 1. Клиническая и антропометрическая характеристика групп пациентов (n=132)

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=27)	p
Пол (мужчины/женщины), n (%)	18 (42,9)/24 (57,1)	42 (66,7)/21 (33,3)	20 (74,1)/72 (5,9)	$P_{1-2}=0,078$ $P_{1-3}=0,042^*$ $P_{2-3}=0,621$
Возраст, годы (M±SD; 95% ДИ)	62,4±8,3 59,8–65,0	65,5±9,7 63,1–68,0	67,9±9,1 64,3–71,5	$P_{1-2}=0,273$ $P_{1-3}=0,036^*$ $P_{2-3}=0,852$
Рост, см (M±SD; 95% ДИ)	169,2±8,8 166,5–172,0	171,1±8,8 168,9–173,3	171,0±8,8 167,5–174,5	$P_{1-2}=0,870$ $P_{1-3}=0,411$ $P_{2-3}=0,977$
Масса тела, кг (M±SD; 95% ДИ)	81,4±16,2 76,4–86,5	84,9±17,3 80,5–89,3	81,2±15,3 75,2–87,3	$P_{1-2}=0,918$ $P_{1-3}=0,958$ $P_{2-3}=0,344$
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD; 95% ДИ)	28,4±4,9 26,9–29,9	27,7±4,5 26,1–29,9	27,6±4,1 26,0–29,3	$P_{1-2}=0,659$ $P_{1-3}=0,498$ $P_{2-3}=0,732$
Предгестовая вероятность ИБС, % (Me [Q1; Q3])	16,0 [6,0; 27,0]	22,0 [10,5; 27,0]	24,0 [22,0; 44,0]	$P_{1-2}=0,657$ $P_{1-3}<0,001^*$ $P_{2-3}=0,078$
Гипертоническая болезнь, n (%)	30 (71,4)	52 (82,5)	22 (81,5)	$P_{1-2}=0,690$ $P_{1-3}=0,403$ $P_{2-3}=0,999$
Стенокардия напряжения I–II ФК по данным анамнеза, n (%)	16 (38,1)	21 (33,3)	13 (48,1)	$P_{1-2}=0,679$ $P_{1-3}=0,466$ $P_{2-3}=0,711$
Нарушения ритма сердца в анамнезе, n (%)	12 (28,6)	14 (22,2)	7 (25,9)	$P_{1-2}=0,495$ $P_{1-3}=0,999$ $P_{2-3}=0,787$
ФП в анамнезе, n (%)	7 (16,7)	13 (20,6)	6 (22,2)	$P_{1-2}=0,800$ $P_{1-3}=0,753$ $P_{2-3}=0,999$
Сахарный диабет, n (%)	6 (14,3)	11 (17,5)	6 (22,2)	$P_{1-2}=0,790$ $P_{1-3}=0,518$ $P_{2-3}=0,573$
Бронхиальная астма, n (%)	1 (2,4)	3 (4,8)	1 (3,7)	$P_{1-2}=0,648$ $P_{1-3}=0,999$ $P_{2-3}=0,999$
ХОБЛ, n (%)	3 (7,1)	7 (11,1)	4 (15,4)	$P_{1-2}=0,736$ $P_{1-3}=0,415$ $P_{2-3}=0,724$
Курение, n (%)	5 (11,9)	16 (25,4)	7 (25,9)	$P_{1-2}=0,402$ $P_{1-3}=0,582$ $P_{2-3}=0,999$
Дислипидемия, n (%)	11 (26,2)	17 (27,0)	8 (29,6)	$P_{1-2}=0,999$ $P_{1-3}=0,788$ $P_{2-3}=0,802$

ДИ – доверительный интервал, ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. * – значения p менее 0,05.

столическую деформацию (ГПСД) ЛЖ рассчитывали как средние значения продольной систолической деформации ЛЖ для всех 17 оцениваемых сегментов.

ПСИ ЛЖ определяли как отношение разности пиковой глобальной деформации и пиковой систолической

деформации к пиковой глобальной деформации, умноженное на 100% [14]. ПСВ ЛЖ рассчитывали как время от момента закрытия аортального клапана до максимальной пиковой глобальной деформации. Средние ПСИ ЛЖ и ПСВ ЛЖ вычисляли как среднее для 17 сегментов миокарда ЛЖ. Дельту ГПСД ЛЖ, среднее ПСИ ЛЖ, среднее ПСВ ЛЖ рассчитывали как разность между исходными значениями и значениями после прекращения нагрузки. У всех пациентов оценивали динамику среднего ПСИ ЛЖ и среднего ПСВ ЛЖ до и после прекращения нагрузки.

КГ выполнял по методу М. Р. Judkins независимый интервенционный хирург. Выраженность стеноза КА оценивали по шкале G. G. Gensini: 0 – без стеноза КА, 1–34 балла – умеренный стеноз КА, ≥35 баллов – выраженный стеноз КА [15].

Перед выполнением исследования у всех пациентов было получено информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (протокол №12–1/2019, утвержден 17.09.2019 г.)

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS 23.0. Для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков был использован критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественные данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение (M±SD) и оценивались с помощью критерия t Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3] и оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для нивелирования эффекта множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Категориальные показатели выражали в процентах. Статистическую значимость различий долей определяли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых для значений ПСИ ЛЖ и ПСВ ЛЖ в покое и после прекращения нагрузки, индекса НЛС (ИНЛС) ЛЖ, а также для комбинации ПСИ ЛЖ и ИНЛС ЛЖ и ПСВ ЛЖ и ИНЛС ЛЖ. Уровень значимости p составлял <0,05.

Результаты

При speckle-tracking стресс-ЭхоКГ было проанализировано 4488 сегментов. В покое количественные показатели локальной продольной деформации ЛЖ не удалось получить для 16 сегментов, после прекращения нагрузки – для 50 сегментов.

Данные стресс-ЭхоКГ представлены в табл. 2.

Жалобы на типичную ангинозную боль отмечены лишь в группе с выраженным поражением КА. ЧСС на максимуме

Таблица 2. Данные стресс-эхокардиографии (n=132)

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=27)	p
САД в покое, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	125,0 [120,0; 135,0]	130,0 [120,0; 140,0]	130,0 [125,0; 130,0]	$p_{1-2}=0,365$ $p_{1-3}=0,963$ $p_{2-3}=0,986$
САД после прекращения нагрузки, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	180,0 [160,0; 200,0]	180,0 [157,5; 195,0]	170,0 [160,0; 180,0]	$p_{1-2}=0,583$ $p_{1-3}=0,510$ $p_{2-3}=0,398$
ДАД в покое, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	80,0 [70,0; 80,0]	80,0 [70,0; 80,0]	80,0 [72,5; 80,0]	$p_{1-2}=0,884$ $p_{1-3}=0,812$ $p_{2-3}=0,714$
ДАД после прекращения нагрузки, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	80,0 [80,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	$p_{1-2}=0,847$ $p_{1-3}=0,685$ $p_{2-3}=0,834$
ЧСС в покое, уд/мин (Ме [Q1; Q3])	66,5 [61,0; 76,0]	68,0 [63,0; 73,5]	66,0 [59,0; 72,5]	$p_{1-2}=0,379$ $p_{1-3}=0,834$ $p_{2-3}=0,888$
ЧСС после прекращения нагрузки, уд/мин (Ме [Q1; Q3])	134,0 [127,0; 142,0]	133,0 [123,0; 140,0]	126,0 [113,5; 133,0]	$p_{1-2}=0,502$ $p_{1-3}=0,009^*$ $p_{2-3}=0,048^*$
Болевые ощущения в грудной клетке, n (%)	2 (4,8)	5 (7,9)	5 (18,5)	$p_{1-2}=0,700$ $p_{1-3}=0,306$ $p_{2-3}=0,477$
Ангинозная боль, купированная нитратами, n (%)	—	—	2 (7,4)	—
Новые нарушения ритма сердца, n (%)	31 (73,8)	43 (68,3)	18 (66,7)	$p_{1-2}=0,663$ $p_{1-3}=0,592$ $p_{2-3}=0,999$
Из которых:				
• единичная/парная наджелудочковая/желудочковая экстрасистолия	31 (100)	42 (97,7)	18 (100)	$p_{1-2}=0,999$ $p_{1-3}=0,867$ $p_{2-3}=0,999$
• пробежки ЖТ	—	1 (2,3)	—	—
Одышка, n (%)	17 (41,5)	21 (33,3)	14 (51,9)	$p_{1-2}=0,413$ $p_{1-3}=0,461$ $p_{2-3}=0,321$
Достижение субмаксимальной ЧСС, n (%)	35 (83,3)	48 (76,2)	17 (63,0)	$p_{1-2}=0,467$ $p_{1-3}=0,255$ $p_{2-3}=0,633$
Средний уровень нагрузки, METS (Ме [Q1; Q3])	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [4,6; 7,0]	4,6 [4,6; 7,0]	$p_{1-2}=0,906$ $p_{1-3}=0,303$ $p_{2-3}=0,474$
Время нагрузки, мин (Ме [Q1; Q3])	5,5 [4,5; 6,4]	6,1 [4,3; 7,2]	5,0 [3,3; 6,5]	$p_{1-2}=0,541$ $p_{1-3}=0,870$ $p_{2-3}=0,552$
Положительный результат стресс-ЭхоКГ, n (%)	5 (11,9)	6 (9,5)	12 (44,4)	$p_{1-2}=0,751$ $p_{1-3}=0,012^*$ $p_{2-3}<0,001^*$

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЭхоКГ – эхокардиография. * – значения p менее 0,05.

нагрузки у пациентов с выраженным стенозом КА была статистически значимо меньше, чем у пациентов без стеноза КА и умеренным стенозом КА ($p=0,009$ и $p=0,048$ соответственно). По данным стресс-ЭхоКГ, в 1-й группе пациентов были зарегистрированы 5 (11,9%) положительных, 31 (73,8%) отрицательная и 6 (14,3%) сомнительных проб. Во 2-й группе было зарегистрировано 6 (9,5%) положительных, 49 (77,7%) отрицательных и 8 (12,8%) сомнительных проб. В 3-й группе было зарегистрировано 12 (44,4%) положительных, 10 (37%) отрицательных и 5 (18,6%) сомнительных проб. Пациентов с положительным результатом стресс-ЭхоКГ в группе с выраженным стенозом КА было статистически значимо больше, чем в группах без стеноза КА и с умеренным стенозом КА ($p=0,012$ и $p=0,001$ соответственно).

По результатам стресс-ЭхоКГ с использованием тредмил-теста и данных КГ у 88,1% пациентов из 1-й группы были основания для пересмотра предварительного диагноза ИБС. У пациентов с положительным результатом стресс-ЭхоКГ без стеноза КА (11,9%) имелись основания для предположения о наличии ИБС с неизменными КА. В исследуемых группах пациентов ангинозная боль во время стресс-ЭхоКГ регистрировалась в небольшом проценте случаев, в то время как по анамнестическим данным стенокардия напряжения была установлена с частотой от 33,3 до 48,1% случаев.

В группе пациентов с выраженным стенозом КА определялись статистически значимо большие значения ИНЛС ЛЖ после прекращения нагрузки по сравнению с группами без стеноза КА и с умеренным стенозом КА ($1,13 \pm 0,21$ по сравнению с $1,00 \pm 0,03$; $p < 0,001$ и $1,01 \pm 0,04$; $p < 0,001$ соответственно).

Для оценки диагностического значения ИНЛС ЛЖ после прекращения нагрузки в выявлении стеноза КА был выполнен ROC-анализ, было получено хорошее качество модели (площадь под кривой AUC $0,74 \pm 0,07$) с чувствительностью и специфичностью 58 и 91% соответственно для значения $1,02$.

В табл. 3 представлены результаты speckle-tracking стресс-ЭхоКГ. Значения ГПСД ЛЖ в покое статистически значимо не различались между группами пациентов. После прекращения нагрузки у пациентов с выраженным стенозом КА ГПСД ЛЖ была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без стеноза КА и с умеренным стенозом КА ($16,0 \pm 4,1\%$ в сравнении с $20,7 \pm 3,8\%$; $p < 0,001$ и $20,0 \pm 3,2\%$; $p < 0,001$ соответственно).

В покое ПСИ ЛЖ статистически значимо не различался между группами пациентов. После прекращения нагрузки у пациентов с выраженным стенозом КА ПСИ ЛЖ был статистически значимо выше, чем в группах без стеноза КА и с умеренным стенозом КА ($8,9\%$ [3,8; 10,7%] в сравнении с $3,8\%$ [2,2; 6,8%]; $p=0,012$ и $3,4\%$ [2,2; 6,2%]; $p=0,012$ соответственно).

Анализ диагностического значения ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки в выявлении стеноза КА показал

Таблица 3. Результаты speckle-tracking стресс-эхокардиографии (n=132)

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=27)	p
ГПСД ЛЖ в покое, % (M±SD; 95% ДИ)	19,2±3,1 (18,2–20,2)	19,3±2,7 (18,6–20,0)	18,0±2,8 (16,9–19,1)	P ₁₋₂ =0,811 P ₁₋₃ =0,142 P ₂₋₃ =0,234
ГПСД ЛЖ после прекращения нагрузки, % (M±SD; 95% ДИ)	20,7±3,8 (19,5–21,9)	20,0±3,2 (19,1–20,7)	16,0±4,1 (14,4–17,7)	P ₁₋₂ =0,348 P ₁₋₃ <0,001* P ₂₋₃ <0,001*
Средний ПСИ ЛЖ в покое, % (Me [Q1; Q3])	2,0 [0,9; 4,1]	2,1 [1,3; 4,2]	2,7 [1,9; 5,2]	P ₁₋₂ =0,465 P ₁₋₃ =0,279 P ₂₋₃ =0,154
Средний ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки, % (Me [Q1; Q3])	3,8 [2,2; 6,8]	3,4 [2,2; 6,2]	8,9 [3,8; 10,7]	P ₁₋₂ =0,746 P ₁₋₃ =0,012* P ₂₋₃ =0,012*
Среднее ПСВ ЛЖ в покое, % (Me [Q1; Q3])	20,1 [11,6; 31,8]	22,2 [14,5; 30,2]	27,4 [21,3; 36,2]	P ₁₋₂ =0,578 P ₁₋₃ =0,147 P ₂₋₃ =0,102
Среднее ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки, % (Me [Q1; Q3])	18,4 [10,8; 26,5]	20,9 [14,2; 29,5]	27,4 [18,7; 34,7]	P ₁₋₂ =0,560 P ₁₋₃ =0,036* P ₂₋₃ =0,036*

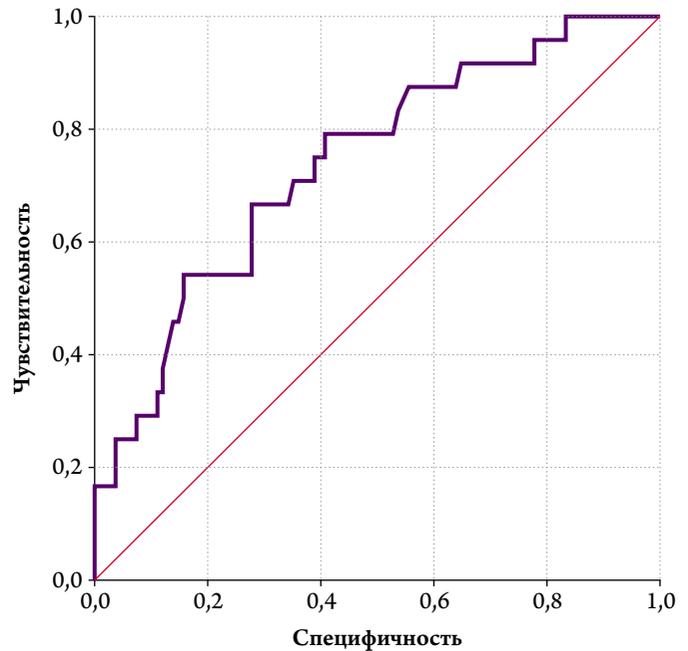
ГПСД ЛЖ – глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка; ПСИ ЛЖ – постсистолический индекс левого желудочка; ПСВ ЛЖ – постсистолическое время левого желудочка; ДИ – доверительный интервал. * – значения p менее 0,05.

низкое качество модели, площадь под кривой (AUC) составила 0,57±0,05. Оценка ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки в определении выраженного поражения КА позволила получить хорошее качество модели (AUC 0,74±0,06) с чувствительностью и специфичностью 75 и 61% соответственно для значения 4,9%. На рис. 1 представлена ROC-кривая в оценке выраженного стеноза КА с использованием ПСИ ЛЖ, оцененного после прекращения нагрузки.

В покое среднее ПСВ ЛЖ статистически значимо не различалось между группами. После прекращения нагрузки у пациентов с выраженным стенозом КА среднее ПСВ ЛЖ было статистически значимо больше, чем в группе пациентов без стеноза КА и с умеренным стенозом КА (27,4 [18,7; 34,7] мс в сравнении с 18,4 [10,8; 26,5] мс; p=0,036 и 20,9 [14,2; 29,5] мс; p=0,036 соответственно).

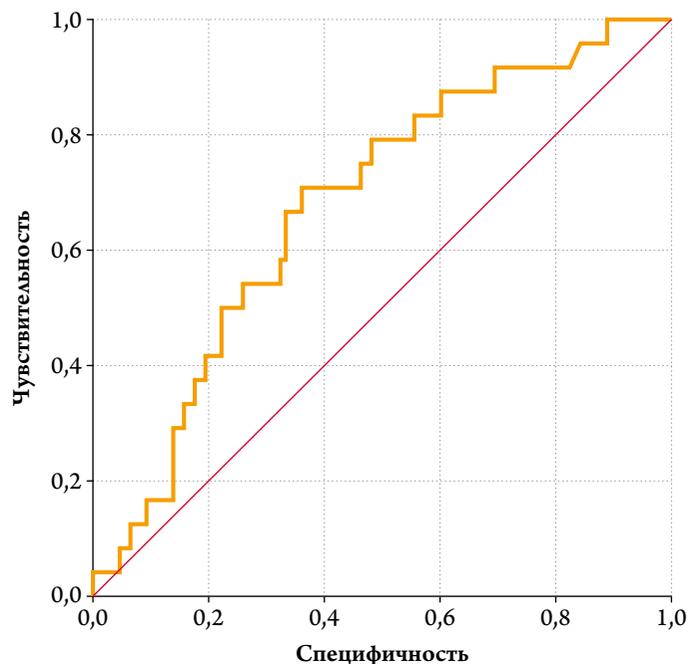
Анализ диагностического значения среднего ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки в выявлении наличия стеноза КА показал низкое качество модели (AUC 0,57±0,06). При оценке среднего ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки в оценке выраженного стеноза КА было получено среднее качество модели (AUC 0,69±0,06) с чувствительностью и специфичностью 71 и 65% соответственно для значения 23,5 мс. На рис. 2 представлена ROC-кривая в оценке выраженного стеноза КА с использованием ПСВ ЛЖ, оцененного после прекращения нагрузки.

Рисунок 1. ROC-кривая, демонстрирующая возможности среднего ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки в оценке выраженного стеноза КА (AUC 0,74±0,06; 95% ДИ 0,63–0,85; p<0,001)



ПСИ ЛЖ – постсистолический индекс левого желудочка; КА – коронарные артерии; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 2. ROC-кривая, демонстрирующая возможности среднего ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки в оценке выраженного стеноза КА (AUC 0,69±0,06; 95% ДИ 0,58–0,80; p=0,004)



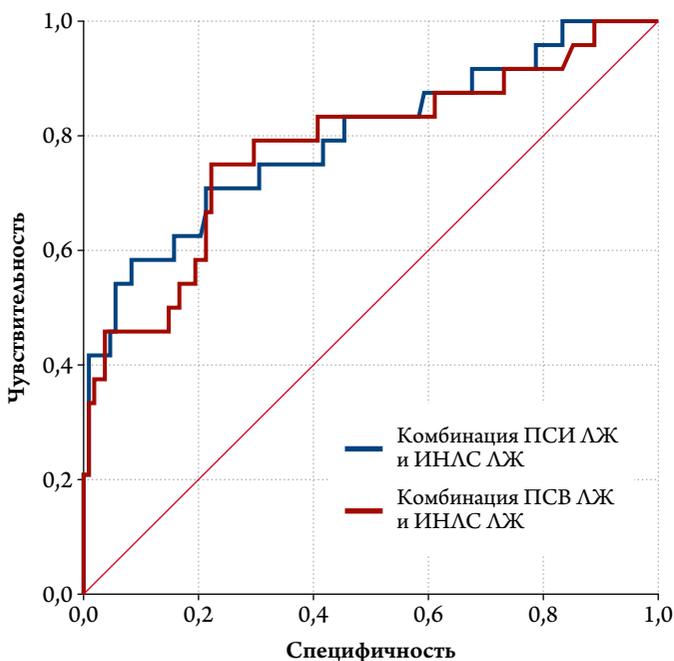
ПСВ ЛЖ – постсистолическое время левого желудочка; КА – коронарные артерии; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Динамика значений ПСИ ЛЖ и ПСВ ЛЖ (n=132)

Показатель	Группа пациентов	Значения до нагрузки (1)	Значения после прекращения нагрузки (2)	Дельта значений	P ₁₋₂
ПСИ ЛЖ, % (Me [Q1; Q3])	1-я группа (n=42)	2,0 [0,9; 4,1]	3,8 [2,2; 6,8]	1,2 [0,2; 3,0]	0,042*
	2-я группа (n=63)	2,1 [1,3; 4,2]	3,4 [2,2; 6,2]	1,1 [0,4; 3,3]	0,006*
	3-я группа (n=27)	2,7 [1,9; 5,2]	8,9 [3,8; 10,7]	3,5 [1,1; 7,0]	0,007*
ПСВ ЛЖ, мс (Me [Q1; Q3])	1-я группа (n=42)	20,1 [11,6; 31,8]	18,4 [10,8; 26,5]	2,4 [-5,5; 12,0]	0,261
	2-я группа (n=63)	22,2 [14,5; 30,2]	20,9 [14,2; 29,5]	0,4 [-2,1; 5,9]	0,561
	3-я группа (n=27)	27,4 [21,3; 36,2]	27,4 [18,7; 34,7]	5,4 [-10,9; 15,1]	0,864

ПСИ ЛЖ – постсистолический индекс левого желудочка; ПСВ ЛЖ – постсистолическое время левого желудочка. * – значения p менее 0,05.

Рисунок 3. ROC-кривые, демонстрирующие возможности сочетанной оценки показателей ПСУ ЛЖ и ИНАС ЛЖ после прекращения нагрузки в оценке выраженного стеноза КА



Синяя ROC-кривая демонстрирует диагностические возможности сочетанной оценки среднего ПСИ ЛЖ и ИНАС ЛЖ после прекращения нагрузки в определении выраженного стеноза КА (AUC 0,80±0,06; 95% ДИ 0,69–0,91; p<0,001), красная ROC-кривая – возможности сочетанной оценки среднего ПСВ ЛЖ и ИНАС ЛЖ после прекращения нагрузки в определении выраженного стеноза КА (AUC 0,78±0,06; 95% ДИ 0,67–0,90; p<0,001).

ПСУ ЛЖ – постсистолическое укорочение левого желудочка; ИНАС ЛЖ – индекс нарушений локальной сократимости левого желудочка; ПСИ ЛЖ – постсистолический индекс левого желудочка; КА – коронарные артерии; ПСВ ЛЖ – постсистолическое время левого желудочка; ДИ – доверительный интервал.

Поскольку максимальные значения AUC были получены для среднего ПСИ ЛЖ и среднего ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки, был проведен ROC-анализ сочетанной оценки этих показателей с показателем ИНАС ЛЖ в определении выраженного стеноза КА (рис. 3). При комбинации показателей среднего ПСИ ЛЖ и ИНАС ЛЖ в определении выраженного стеноза КА было получено очень хорошее качество модели (AUC 0,80±0,06), а чувствительность и специфичность составили 71 и 79% соот-

ветственно. При оценке комбинации среднего ПСВ ЛЖ и ИНАС ЛЖ в определении выраженного стеноза КА было получено хорошее качество модели (AUC 0,78±0,06), чувствительность составила 75%, специфичность – 78%.

Как представлено в табл. 4, при оценке динамики среднего ПСИ ЛЖ было выявлено его статистически значимое увеличение после прекращения нагрузки во всех трех группах пациентов. При оценке динамики среднего ПСВ ЛЖ выявлено его статистически незначимое снижение во всех группах пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании при оценке показателей постсистолического укорочения ЛЖ в оценке функциональной значимости степени стенозов КА в группе пациентов с выраженным стенозом КА значения среднего ПСИ ЛЖ и ПСВ ЛЖ после прекращения нагрузки были статистически значимо выше, чем в группах без стеноза КА и с умеренным стенозом КА. Полученные данные согласуются с данными V. Uusitalo и соавт. (2016), согласно которым средний ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки в группе пациентов с выраженным стенозом КА был статистически значимо выше, чем в группе без стеноза КА [16].

В некоторых исследованиях у больных ИБС продемонстрирована высокая диагностическая значимость показателей ПСУ ЛЖ при ЭхоКГ в покое и при стресс-ЭхоКГ с введением добутина [7, 17]. В нашем исследовании оценка диагностической значимости среднего ПСИ ЛЖ и ПСВ ЛЖ в оценке выраженного стеноза КА продемонстрировала несколько более низкие чувствительность и специфичность в сравнении с исследованием E. Rumbinaite и соавт. (2020), в котором региональный ПСИ ЛЖ при стресс-ЭхоКГ с введением добутина на этапе постнагрузки позволял выявлять выраженный однососудистый стеноз КА с чувствительностью 87% и специфичностью 92% [18]. В нашем исследовании для среднего ПСИ ЛЖ максимальные чувствительность и специфичность в диагностике выраженного стеноза КА после прекращения нагрузки составили 75 и 61% соответственно. Более низкие чувствительность и специфичность могут быть обусловлены тем, что в исследовании E. Rumbinaite и соавт. оценивался регио-

нальный ПСИ ЛЖ, в то время как в нашем исследовании – средний ПСИ для всех сегментов ЛЖ [18]. Наряду с этим более низкие чувствительность и специфичность в нашем исследовании могут быть обусловлены особенностями пробы с использованием тредмил-теста, а именно регистрацией эхокардиографических показателей после прекращения нагрузки, в отличие от пробы с введением добутина, при которой регистрация эхокардиографических данных происходит непосредственно во время нагрузки.

В нескольких исследованиях показано, что сочетанная оценка показателей продольной деформации ЛЖ и ИНАС ЛЖ позволяет увеличить чувствительность и специфичность speckle-tracking стресс-ЭхоКГ в выявлении выраженного стеноза КА [19–21]. Более того, сочетанная оценка этих показателей потенциально может позволить снизить количество ложноположительных результатов стресс-ЭхоКГ [19, 20]. При сочетанной оценке ПСИ ЛЖ и ПСВ ЛЖ с ИНАС ЛЖ после прекращения нагрузки нам удалось получить более высокую чувствительность в определении выраженного стеноза КА, в сравнении с изолированной оценкой только ИНАС ЛЖ.

Следует отметить, что в нашем исследовании ПСИ ЛЖ в группе без стеноза КА в покое был сопоставим с полученным в исследовании P. Brainin и соавт. (2019), оценивавшим ПСИ ЛЖ у здоровых лиц, и составил 2% [0,9; 4,1] в сравнении с 2% [0,7; 4,8] % соответственно [22]. Эти данные позволяют определить примерные значения ПСИ ЛЖ в покое у пациентов без стеноза КА.

Регистрация ПСУ ЛЖ у здоровых лиц значительно затрудняет интерпретацию его показателей. Вследствие этого особый интерес представляет оценка динамики ПСУ ЛЖ у пациентов с ИБС. Ранее была описана динамика изменения среднего ПСИ ЛЖ у пациентов с выраженным стенозом КА и без стеноза КА при speckle-tracking стресс-ЭхоКГ с введением добутина [16]. Средний ПСИ ЛЖ увеличивался в обеих группах при введении малых доз добутина и на пике нагрузки, на этапе постнагрузки снижался в группе без выраженного стеноза КА, а в группе с выраженным стенозом КА увеличился [16]. В нашем исследовании во всех группах пациентов регистрировался статистически значимый прирост среднего ПСИ ЛЖ после прекращения нагрузки, однако в группе с выраженным поражением КА прирост был более выражен. Таким образом, при оценке динамики ПСУ ЛЖ в определении функциональной значимости степени стеноза КА следует ориентироваться на выраженность прироста среднего ПСИ ЛЖ. При оценке ПСВ ЛЖ отмечалось статистически незначимое снижение среднего ПСВ ЛЖ во всех группах, кроме группы с выраженным стенозом КА. Интерпретация среднего ПСВ ЛЖ представляется более затруднительной, поскольку этот показатель является временным и при увеличении ЧСС снижается независимо от наличия

или отсутствия стеноза КА. По нашим данным, у пациентов с выраженным стенозом КА среднее ПСВ ЛЖ снижалось в меньшей степени, чем в других группах пациентов.

Поскольку в нашем исследовании были продемонстрированы диагностические возможности показателей ПСУ ЛЖ в оценке выраженного стеноза КА, они могут быть потенциально значимыми у пациентов с ИБС. Тем не менее, так как средние значения показателей в настоящее время необходимо рассчитывать вручную, их оценка требует больших временных затрат, что ограничивает их использование в клинической практике.

Выводы

1. Средний постсистолический индекс левого желудочка у всех пациентов увеличивается в ответ на нагрузку. У пациентов с выраженным стенозом коронарных артерий увеличение среднего постсистолического индекса левого желудочка более выражено (от исходных 2,7 [1,9; 5,2] до 8,9 [3,8; 10,7]; $p=0,007$), чем у пациентов без стеноза коронарных артерий (от исходных 2,0 [0,9; 4,1] до 3,8 [2,2; 6,8]; $p=0,042$).
2. Оценка среднего постсистолического времени левого желудочка представляется затруднительной при стресс-эхокардиографии, поскольку этот показатель является временным, и при увеличении частоты сердечных сокращений его значения снижаются независимо от наличия или отсутствия стеноза коронарных артерий.
3. Значение среднего постсистолического индекса левого желудочка после прекращения нагрузки более 4,9% позволяет предполагать выраженный стеноз коронарных артерий с чувствительностью 75% и специфичностью 61% (площадь под кривой AUC 0,74±0,06; 95% доверительный интервал 0,63–0,85; $p<0,001$).
4. Сочетанная оценка среднего постсистолического индекса левого желудочка и индекса нарушений локальной сократимости левого желудочка и среднего постсистолического времени левого желудочка и индекса нарушений локальной сократимости левого желудочка позволяет увеличить чувствительность стресс-эхокардиографии в выявлении выраженного стеноза коронарных артерий.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования было включение в группу контроля не здоровых добровольцев, а пациентов с подозрением или с верифицированной ИБС. Безусловно, именно такой подход используется в большинстве исследований, однако это может приводить к более низким значениям показателей деформации вследствие наличия у этих пациентов факторов риска развития ИБС и сопутствующих заболеваний. В частности, в исследование были включены пациенты с гипертонической болезнью, которая может влиять на показатели деформации.

Вторым ограничением исследования стал относительно небольшой размер группы пациентов с выраженным стенозом КА в сравнении с двумя другими группами пациентов.

Третьим ограничением исследования являлось то, что показатель фракционного резерва кровотока при КГ

не оценивался. Анатомическая степень стеноза КА оценивалась визуально интервенционным хирургом.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(9):1021–41. DOI: 10.1016/j.echo.2007.07.003
- Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: The importance of being expert. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(3):666–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(10)80182-2
- Voigt J, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(5):415–23. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00111-1
- Terkelsen C, Hvitfeldt Poulsen S, Nørgaard BL, Flensted Lassen J, Gerdes JC, Sloth E et al. Does Postsystolic Motion or Shortening Predict Recovery of Myocardial Function After Primary Percutaneous Coronary Intervention? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):505–11. DOI: 10.1016/j.echo.2006.10.004
- Brainin P, Haahr-Pedersen S, Sengelov M, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, Jensen JS et al. Presence of post-systolic shortening is an independent predictor of heart failure in patients following ST-segment elevation myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(5):751–60. DOI: 10.1007/s10554-017-1288-7
- Brainin P, Hoffmann S, Fritz-Hansen T, Olsen FJ, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Usefulness of Postsystolic Shortening to Diagnose Coronary Artery Disease and Predict Future Cardiovascular Events in Stable Angina Pectoris. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(8):870-879.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2018.05.007
- Voigt J-U, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U et al. Strain-Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia. *Circulation*. 2003;107(16):2120–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065249.69988.AA
- Rambaldi R, Bax JJ, Rizzello V, Biagini E, Valkema R, Roelandt JRTC et al. Post-systolic shortening during dobutamine stress echocardiography predicts cardiac survival in patients with severe left ventricular dysfunction. *Coronary Artery Disease*. 2005;16(3):141–5. DOI: 10.1097/00019501-200505000-00002
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. -M.: MEDpress-inform;2007. - 107 p. [Russian: Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 107с]. ISBN 978-5-98322-268-7
- Poon K, Walters D. Indications for Coronary Angiography. [DOI: 10.5772/19106]. In: *Advances in the Diagnosis of Coronary Atherosclerosis*. [ISBN: 978-953-307-286-9] Kirac S, editor InTech;2011.
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov 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., Кашталов 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
- Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(1):1-41.e8. DOI: 10.1016/j.echo.2019.07.001
- Stepanova A.I., Radova N.F., Alekhin M.N. Speckle Tracking Stress Echocardiography on Treadmill in Assessment of the Functional Significance of the Degree of Coronary Artery Disease. *Kardiologiya*. 2021;61(3):4–11. [Russian: Степанова А.И., Радова Н.Ф., Алехин М.Н. Спекл-трекинг стресс-эхокардиография с использованием тредмил-теста в оценке функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий. Кардиология. 2021;61(3):4-11]. DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1462
- Oleynikov V.E., Smirnov Yu.G., Galimskaya V.A., Gundarev E.A., Burko N.V. New capabilities in assessing the left ventricular contractility by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):79–85. [Russian: Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А., Гундарев Е.А., Бурко Н.В. Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(3):79-85]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85
- Gavrilova N.E., Metelskaya V.A., Perova N.V., Yarovaya E.B., Boytsov S.A., Mazaev V.P. Factor analysis and individual prognosis for the patients with first revealed arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(6):24–9. [Russian: Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):24-9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29
- Uusitalo V, Luotolahti M, Pietilä M, Wendelin-Saarenhovi M, Hartiala J, Saraste M et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking during Dobutamine Stress Echocardiography in the Detection of Myocardial Ischemia in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(5):470-479.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2015.12.013
- Onishi T, Uematsu M, Watanabe T, Fujita M, Awata M, Iida O et al. Objective Interpretation of Dobutamine Stress Echocardiography by Diastolic Dyssynchrony Imaging: A Practical Approach. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(10):1103–8. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.031
- Rumbinaite E, Karuzas A, Verikas D, Kazakauskaite E, Venckus V, Jakuška P et al. Detection of functionally significant coronary artery disease: Role of regional post systolic shortening. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2020;30(3):131–9. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_55_19
- Elamragy AA, Abdelwahab MA, Elremisy DR, Hassan M, Ammar WA, Taha HS. Additional diagnostic accuracy of global longitudinal strain at peak dobutamine stress in patients with moderate pretest probability of coronary artery disease. *Echocardiography*. 2020;37(8):1222–32. DOI: 10.1111/echo.14803
- Ilardi F, Santoro C, Maréchal P, Dulgheru R, Postolache A, Esposito R et al. Accuracy of global and regional longitudinal strain at peak of dobutamine stress echocardiography to detect significant coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(4):1321–31. DOI: 10.1007/s10554-020-02121-y
- Ng ACT, Sitges M, Pham PN, Tran DT, Delgado V, Bertini M et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *American Heart Journal*. 2009;158(5):836–44. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.09.010
- Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, de Knecht MC, Olsen FJ, Galatius S et al. Post-systolic shortening: normal values and association with validated echocardiographic and invasive measures of cardiac function. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(2):327–37. DOI: 10.1007/s10554-018-1474-2

Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.

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

ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<i>Цель</i>	Оценка влияния периндоприла на функцию эндотелия и уровни маркеров дисфункции эндотелия в группах пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка (СНпФВ).
<i>Материал и методы</i>	Обследованы 40 пациентов с СНсФВ (n=20) и СНпФВ (n=20). Исходно выполнялась оценка параметров морфофункционального состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла с помощью фотоплетизмографии, а также уровней Е-селектина и эндотелина-1 (ЭТ-1). В дальнейшем пациентам назначался периндоприл, через 12 мес терапии повторно определялись фотоплетизмографические показатели и уровни маркеров дисфункции эндотелия.
<i>Результаты</i>	На фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес выявлено улучшение функции эндотелия как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла. Отмечено повышение уровня сдвига фаз с 10,1 до 10,9 мс в группе пациентов с СНсФВ (p=0,001) и с 8,35 до 9,65 мс в группе пациентов с СНпФВ (p=0,002). В то же время индекс окклюзии увеличился с 1,45 до 1,75 у пациентов с СНсФВ (p=0,004) и с 1,5 до 1,75 у пациентов с СНпФВ (p=0,010). Уровень Е-селектина снизился в обеих группах пациентов: с 57,25 до 42,4 нг/мл (p=0,00008) и с 40,5 до 35,7 нг/мл (p=0,010) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ соответственно. Уровень ЭТ-1 в группе пациентов с СНсФВ снизился с 0,86 до 0,7 пг/мл (p=0,010), в то время как у пациентов с СНпФВ статистически значимая динамика уровня ЭТ-1 через 12 мес терапии периндоприлом не выявлена.
<i>Заключение</i>	По истечении 12 мес отмечено улучшение функции эндотелия, а также снижение уровней Е-селектина и ЭТ-1 в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; сохранная фракция выброса; умеренно сниженная фракция выброса; дисфункция эндотелия; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; периндоприл; биомаркеры
<i>Для цитирования</i>	Safonova Ju.I., Kozhevnikova M.V., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Ilgisonis I.S., Privalova E.V. et al. Possible pathway for heart failure with preserved ejection fraction prevention and treatment: the angiotensin-converting enzyme inhibitor effect on endothelial function in comorbid patients. <i>Kardiologija</i> . 2022;62(1):65–71. [Russian: Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Ильгисонис И.С., Привалова Е.В. и др. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):65–71]
<i>Автор для переписки</i>	Сафонова Юлия Игоревна. Email: thunderbird.3194@gmail.com

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью (СН) представляет значительные сложности. В последние годы активно обсуждается вопрос фенотипирования СН для определения тактики ведения пациентов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г., выявлено 3 фенотипа по уровню фракции выброса (ФВ). Если для лечения СН с низкой (СНнФВ) и умеренносниженной (промежуточной) ФВ левого желудочка (СНпФВ) есть доказательная база, то в отношении лечения пациентов с СН с сохранной ФВ левого же-

лудочка (СНсФВ) не все так однозначно [1]. Необходимо отметить, что фенотип СНсФВ во многом определяется вкладом коморбидности. Исследования продемонстрировали, что некоторые сопутствующие заболевания ассоциированы с более высоким риском смерти и госпитализации у пациентов с СНсФВ и СНпФВ [2–4]. Это дает основание предположить, что терапия, направленная на лечение сопутствующих заболеваний, может привести к снижению прогрессирования СНсФВ и СНпФВ и улучшению прогноза у этих пациентов.

В литературе широко распространена парадигма патогенеза СНсФВ, центром которой является дисфункция эндотелия (ДЭ), развившаяся в результате провоспалительного состояния. Большинство заболеваний, лежащих в основе СНсФВ, ассоциированы с ДЭ. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД), ожирение приводят к развитию окислительного стресса, активации NADPH-оксидазы и повышенному синтезу реактивных форм кислорода (РФК), которые расщепляют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и снижают синтез оксида азота (NO), что ассоциировано с нарушением вазомоторной функции. Не следует также забывать о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ДЭ. Ангиотензин II является активатором NADPH-оксидазы и потенцирует продукцию РФК, что ведет к нарушению функции эндотелия. Данные процессы обуславливают ремоделирование микроциркуляторного русла коронарных артерий, в результате чего развивается диастолическая дисфункция [5–7]. Патогенез СНпФВ практически не изучен, однако существует предположение, что пациентам с СНпФВ присущи характеристики не только фенотипа СНпФВ, но и СНсФВ [8].

Интересен вопрос изучения участия коморбидности (ожирения, ХОБЛ, СД, ХБП) в развитии низкоуровневого воспаления и, как следствие, ДЭ у пациентов с СНсФВ.

Одной из наиболее распространенных причин возникновения такого состояния является ожирение. В норме периваскулярная жировая ткань секретирует факторы, которые повышают биодоступность NO. У пациентов с ожирением данный защитный эффект потерян, и периваскулярная жировая ткань переключается на повышенный синтез провоспалительных цитокинов (альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкины 6, 1β) и РФК [9]. В литературе описано также повышение активности РААС у пациентов с висцеральным ожирением, что вносит дополнительный вклад в продукцию РФК [10]. Все перечисленные процессы создают фон низкоуровневого воспаления, приводят к нарушению баланса эндотелин-1 (ЭТ-1)/NO и развитию ДЭ.

СД наряду с ожирением является еще одним патогенетическим фактором развития СНсФВ. Состояние гипергликемии сопряжено с формированием сложных конечных продуктов гликолиза, окислением глюкозы и активацией протеинкиназы C, которая запускает активацию ферментов, способствующих синтезу РФК (NADPH-оксидаза) и снижению биодоступности NO [11]. Кроме того, СД сопровождается повышением активности РААС [12, 13]. Это подтверждается результатами исследования F. Fiordaliso и соавт. [14], в котором показана прямая корреляция между уровнем глюкозы и экспрессией гена p53, отвечающего за транскрипцию ангиотензиногена и продукцию ангиотензина II.

В 13% случаев этиологическим фактором развития СНсФВ является ХОБЛ [15]. У пациентов с ХОБЛ на фоне гипоксии клетки эндотелия начинают активно продуцировать ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который также стимулирует продукцию ангиотензина II [16]. Дополнительное значение приобретает характерная для данного заболевания активация Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, в результате чего активируется NADPH-оксидаза, что ведет к увеличению синтеза РФК и усугублению ДЭ [17].

Таким образом, идея использования медикаментозной терапии, направленной на подавление РААС с целью уменьшения выраженности окислительного стресса и предотвращения прогрессирования ДЭ, у пациентов с СНсФВ представляется обоснованной.

Существуют как лабораторные, так и инструментальные методы оценки функции эндотелия. Для инструментальной оценки используют большое количество инвазивных и неинвазивных методов. Самым удобным и дешевым в использовании методом является пальцевая лазерная фотоплетизмография, эффективность которой при нарушении функции эндотелия у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями неоднократно доказывалась.

Применение лабораторных методов сопряжено с рядом сложностей. Эндотелий продуцирует множество веществ, например, таких как NO, ЭТ-1, фактор Виллебранда, молекулы адгезии (ICAM, E-селектин). При развитии ДЭ концентрации этих веществ меняются, что позволяет их использовать в качестве маркеров ДЭ. Если NO, ЭТ-1 и фактор Виллебранда часто фигурируют в исследованиях ДЭ, то E-селектин в настоящее время является лишь предполагаемым маркером нарушения функции эндотелия. Ввиду того что E-селектин активно участвует в процессах воспаления, которое может приводить к развитию ДЭ, представляет интерес изучение концентрации E-селектина у пациентов с СНсФВ и СНпФВ и ее динамики на фоне терапии периндоприлом.

Цель

Оценка влияния периндоприла на функцию эндотелия посредством компьютерной фотоплетизмографии и определение уровня предполагаемых маркеров ДЭ, а также выявление возможной связи между параметрами лабораторных и инструментальных методов исследования ДЭ у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Материал и методы

На проведение исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации было получено одобрение локального этического комитета. Обследованы 40 пациентов с СНсФВ и СНпФВ с сопутствующими заболева-

ниями. Все пациенты страдали такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ожирение, у отдельных пациентов имелись указания на наличие СД, ХОБЛ, ишемической болезни сердца (ИБС). Каждому пациенту исходно проводили исследование эхокардиографических параметров, определение уровней Е-селектина, ЭТ-1 и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также выполняли компьютерную фотоплетизмографию, при которой оценивали индекс окклюзии (ИО) и сдвиг фаз (СФ), характеризующие функцию эндотелия на уровне сосудов микроциркуляторного русла и крупных сосудов, соответственно. В норме СФ составляет менее 10 мс, в то время как ИО при сохранной функции эндотелия – более 1,8. Кроме того, определяли показатели, характеризующие структурные изменения крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла – индекс жесткости (aSI) и индекс отражения (RI). В норме aSI менее 8 м/с, RI – менее 30%.

После обследования пациентам, ранее не принимавшим ингибиторы АПФ, назначали периндоприл на период 12 мес. Тем пациентам, которые принимали ингибиторы АПФ, отличные от периндоприла, ингибиторы АПФ отменяли на 48 ч, после чего назначали периндоприл. Средняя доза препарата составила 5 мг 1 раз в сутки. Выполняли титрование дозы до максимально переносимой – 10 мг 1 раз в сутки. При достижении артериального давления (АД) менее 135/85 мм рт. ст. корректировка дозы не требовалась. По истечении 12 мес вновь проводили оценку параметров ремоделирования сердца, структурного и функционального состояния эндотелия.

Исходные характеристики групп пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Средний возраст пациентов с СНсФВ составил 66 лет, в то время как средний возраст пациентов с СНпФВ – 68 лет. Не было различий между группами пациентов по возрасту, полу и применяемым лекарственным препаратам. Все пациенты страдали гипертонической болезнью и ожирением, в то время как соответственно 95 и 90% пациентов с СНсФВ и СНпФВ имели в анамнезе ИБС. В группе пациентов с СНпФВ по сравнению с группой с СНсФВ чаще встречалось наличие инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,010$). СД 2-го типа был подтвержден у 11 пациентов с СНсФВ и у 14 пациентов с СНпФВ. Всем пациентам ранее были назначены бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. В обеих группах определялось повышение уровня NT-proBNP. Ввиду преобладания пациентов с ожирением в данных группах средний уровень NT-proBNP был ниже предполагаемого и составил 320,5 и 307,5 пг/мл соответственно. Отмечалось повышение уровня Е-селектина,

в то время как уровень ЭТ-1 оставался в пределах нормы. Различия уровней NT-proBNP и ЭТ-1, как и параметров ремоделирования миокарда (индекс объема левого предсердия и индекс массы миокарда левого желудочка), между группами СНсФВ и СНпФВ не были выявлены, однако уровень Е-селектина в группе СНсФВ был выше, чем

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Параметр	СНсФВ	СНпФВ	p
Возраст, годы	66 [61,5; 75]	68 [62,5; 74,5]	0,570
Пол, мужской, n (%)	8 (40)	13 (65)	0,11
ИМТ, кг/м ²	32 [28,7; 37,9]	30,7 [27,6; 34,4]	0,189
Число пациентов с СН по NYHA, n (%)			
II ФК	9 (45)	4 (20)	0,09
III ФК	11 (55)	16 (80)	
Лабораторные показатели			
Креатинин, мг/дл	0,99 [0,75; 1,19]	1,05 [0,9; 1,22]	0,417
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 [56,5; 110,1]	82,2 [51,4; 90,9]	0,343
NT-proBNP, пг/мл	320,5 [270; 394,5]	307,5 [249; 369]	0,533
Эндотелин-1, пг/мл	0,86 [0,36; 1,05]	0,94 [0,49; 1,50]	0,261
Е-селектин, нг/мл	57,25 [43,35; 72,7]	40,5 [28,9; 59,5]	0,025
Эхокардиографические параметры			
ФВ ЛЖ, %	57 [54; 59]	46 [44; 47]	0,0000001
ИОЛП, мл/м ²	35,9 [34; 40,2]	37,2 [34,4; 42,3]	0,239
КДО ЛЖ, мл	105,5 [95,5; 118,5]	137,5 [109; 168]	0,011
КДР ЛЖ, мм	49,5 [47; 52,5]	56,5 [51; 60]	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	112 [102; 122]	112 [103; 130]	0,533
Сопутствующие заболевания, n (%)			
ИБС	19 (95)	18 (90)	0,54
Инфаркт миокарда	6 (30)	14 (70)	0,01
Сахарный диабет	11 (55)	14 (70)	0,32
Фибрилляция предсердий	6 (30)	13 (65)	0,026
ХОБЛ	3 (15)	2 (10)	0,632
Терапия, n (%)			
Ингибиторы АПФ, исключая периндоприл	17 (85)	15 (75)	0,42
БРА	3 (15)	5 (25)	0,42
Диуретики	2 (10)	5 (25)	0,21

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Таблица 2. Изменения морфофункциональных параметров стенки крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла на фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес

	Показатель	До терапии периндоприлом	Через 12 мес терапии периндоприлом	P
СНсФВ	ИО (норма >1,8)	1,45 [1,15; 1,75]	1,75 [1,55; 1,85]	0,004
	СФ, мс (норма >10 мс)	10,1 [6,65; 12,1]	10,9 [7,75; 13,75]	0,001
	aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,2 [6,9; 9,75]	8,0 [7,25; 9,05]	0,040
	RI, % (норма <30%)	38,3 [30,4; 57,75]	36,6 [29,1; 61,2]	0,204
СНпФВ	ИО (норма >1,8)	1,5 [1,4; 2,0]	1,75 [1,55; 2,2]	0,015
	СФ, мс (норма >10 мс)	8,35 [4,75; 10,6]	9,65 [6,9; 13,1]	0,002
	aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,4 [6,45; 10,45]	7,45 [6,7; 9,15]	0,038
	RI, % (норма <30%)	43,9 [28; 56,2]	48,3 [29; 60,1]	0,006

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИО – индекс окклюзии; СФ – сдвиг фаз; aSI – индекс жесткости; RI – индекс отражения; p – для межгрупповых различий; критерий Вилкоксона.

у пациентов с СНпФВ (табл. 1). В обеих группах наблюдалась высокая приверженность к терапии периндоприлом, в связи с чем все пациенты продолжили участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica 12.0. Количественные данные представлены медианой, верхним и нижним квартилями. Для оценки разницы между двумя зависимыми параметрами использовался критерий Вилкоксона. Критерий Манна–Уитни был применен для оценки различий между двумя независимыми группами. Корреляцию между параметрами оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в таблицах 1, 2, 3 и 4.

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние периндоприла на структуру и функцию эндотелия

На фоне терапии периндоприлом выявлено улучшение функционального состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с СНсФВ по данным компьютерной фотоплетизмографии. Сдвиг

фаз увеличился с 10,1 [6,65; 12,1] до 10,9 [7,75; 13,75] мс, $p=0,001$. Обнаружено увеличение ИО с 1,45 [1,15; 1,75] до 1,75 [1,55; 1,85], $p=0,004$.

Подобные изменения наблюдались также в группе СНпФВ. Сдвиг фаз увеличился с 8,35 [4,75; 10,6] до 9,65 [6,9; 13,1] мс, $p=0,002$. ИО повысился с 1,5 [1,4; 2,0] до 1,75 [1,55; 2,2], $p=0,015$.

В обеих группах произошло уменьшение жесткости крупных сосудов: индекс жесткости уменьшился с 8,2 до 8,0 м/с ($p=0,040$) и с 8,4 до 7,45 м/с ($p=0,038$) в группах с СНсФВ и СНпФВ соответственно, однако статистически значимые структурные изменения на уровне сосудов микроциркуляторного русла были выявлены лишь у пациентов с СНпФВ, $p=0,006$ (табл. 2).

Параметры ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом

Через 12 мес терапии периндоприлом изменений в индексе массы миокарда левого желудочка и конечного диастолического диаметра левого желудочка не наблюдалось. Конечный диастолический объем левого желудочка несколько уменьшился в группе СНпФВ, в то время как снижение данного параметра в группе СНсФВ не достиг-

Таблица 3. Параметры ремоделирования миокарда на фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

	Показатель	До терапии периндоприлом	По истечении 12 мес терапии периндоприлом	P
СНсФВ	ИОЛП, мл/м ²	35,9 [34; 40,2]	35,8 [31,8; 41,5]	0,910
	ИММЛЖ, г/м ²	112 [102; 122]	113,3 [99,3; 126,7]	0,478
	КДР ЛЖ, мм	49,5 [47; 52,5]	49 [47; 52,0]	0,444
	КДО ЛЖ, мл	105,5 [95,5; 118,5]	99,5 [94,5; 116,5]	0,112
	ФВ, %	57 [54; 59]	56,5 [54; 59]	0,609
СНпФВ	ИОЛП, мл/м ²	37,2 [34,4; 42,3]	36,1 [33,7; 42,7]	0,067
	ИММЛЖ, г/м ²	112 [103; 130]	113,3 [101; 130,4]	0,204
	КДР ЛЖ, мм	56,5 [51; 60]	55,5 [50; 59,5]	0,055
	КДО ЛЖ, мл	137,5 [109; 168]	134 [106,5; 164,5]	0,017
	ФВ, %	46 [44; 47]	48 [46; 49]	0,0002

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

Таблица 4. Динамика потенциальных маркеров дисфункции эндотелия и уровня NT-proBNP у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне терапии периндоприлом

Показатель		До начала терапии периндоприлом	Через 12 мес терапии периндоприлом	p
СНсФВ	Е-селектин, нг/мл	57,25 [43,35; 72,7]	42,4 [34,5; 65,6]	0,00008
	ЭТ-1, пг/мл	0,86 [0,36; 1,05]	0,70 [0,36; 0,88]	0,001
	NT-proBNP, пг/мл	320,5 [270; 394,5]	258 [195; 324]	0,00008
СНпФВ	Е-селектин, нг/мл	40,5 [28,9; 59,5]	35,7 [23,7; 48,8]	0,011
	ЭТ-1, пг/мл	0,94 [0,49; 1,50]	0,98 [0,61; 1,32]	0,525
	NT-proBNP, пг/мл	307,5 [249; 369]	243,5 [196,5; 291,5]	0,00008

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ЭТ-1 – эндотелин-1; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

до статистической значимости. Стоит отметить, что ИО левого предсердия уменьшился на фоне терапии в группе пациентов с СНпФВ с 37,2 до 36,1 мл/м², однако данные изменения статистически незначимы (p=0,067). У 4 из 20 пациентов с СНпФВ возросла ФВ, в связи с чем их можно было рассматривать в качестве пациентов с СН с улучшенной ФВ (табл. 3).

Динамика потенциальных биомаркеров дисфункции эндотелия

В группе пациентов с СНсФВ наблюдалось статистически значимое снижение уровней Е-селектина и ЭТ-1. Уровень Е-селектина снизился с 57,25 [43,3; 72,7] до 42,4 [34,5; 65,6] нг/мл; p=0,00008, в то время как ЭТ-1 – с 0,86 [0,36; 1,05] до 0,70 [0,36; 0,88] пг/мл; p=0,001.

В группе пациентов с СНпФВ отмечено уменьшение уровня Е-селектина с 40,5 [28,9; 59,5] до 35,7 [23,7; 48,8] нг/мл; p=0,011. На фоне терапии периндоприлом статистически значимых изменений уровня ЭТ-1 у пациентов с СНпФВ не выявлено.

Кроме того, наблюдалось снижение уровня NT-proBNP с 320,5 [270; 394,5] до 258 [197,5; 325,5] пг/мл у пациентов с СНсФВ (p=0,00008) и с 307,5 [249; 369] до 243,5 [196,5; 291,5] пг/мл у пациентов с СНпФВ, p=0,00008 (табл. 4).

Статистически значимые прямые корреляции между лабораторными маркерами и структурно-функциональными параметрами сосудов не обнаружены (p>0,05).

Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне терапии периндоприлом

Тест с 6-минутной ходьбой выявил снижение функционального класса СН у пациентов с СНпФВ и увеличение проходимого расстояния у пациентов с СНсФВ. Расстояние, проходимое пациентом с СНпФВ, увеличилось с 280 [260; 298] до 354 [328; 379] м; p=0,003, в то время как у пациентов с СНсФВ – с 300 [297; 419] до 374 [360; 476] м; p=0,0003.

Обсуждение

В настоящее время не доказана эффективность группы препаратов, используемых в лечении пациентов с СНпФВ, в отношении терапии пациентов с СНсФВ. Именно поэтому исследователями ведется поиск лекарственных средств, способных улучшить качество жизни и прогноз у пациентов данной категории [1].

Принимая во внимание новую парадигму и вклад в развитие СНсФВ коморбидных состояний, можно предположить, что именно контроль факторов риска (нормализация массы тела, АД, уровня глюкозы в крови, контроль ХОБЛ и ХБП) имеет большое значение в предотвращении прогрессирования СНсФВ.

С. В. Недогода и соавт. [18] оценивали эффект периндоприла в группе пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. В исследовании приняли участие 120 пациентов. Они были разделены на 4 группы по 30 пациентов, которым были назначены периндоприл в дозировке 10 мг, эналаприл 20 мг, лозартан 100 мг или телмисартан 80 мг. Через 24 нед оценивался эффект терапии по следующим параметрам: АД, уровень лептина, индекс массы тела, толщина интимы–медии, скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны. Наилучшие показатели АД и лептина были продемонстрированы в группе пациентов, находившихся на терапии периндоприлом. В этой группе пациентов отмечено также снижение скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны на 29% и толщины интимы–медии сонных артерий.

В исследовании PERSUADE 1502 пациентам с ИБС и СД назначался периндоприл или плацебо. Через 4,3 года в группе пациентов, принимавших периндоприл, отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности, а также частоты развития нефатального инфаркта миокарда и СН [19].

У пациентов с ХОБЛ эффективность периндоприла оценивалась лишь в отношении нормализации АД и наличия побочных эффектов [20]. Однако ввиду повышенного уровня окислительного стресса и РФК при ХОБЛ применение периндоприла, согласно исследованиям, позволяет уменьшить выраженность низкоуровневого вос-

паления и ДЭ, что может уменьшать риск развития СН у пациентов с ХОБА [21, 22].

В группе пациентов с ХБП также наблюдалось положительное влияние периндоприла. S.M. Nosrati и соавт. [23] выявили уменьшение уровня протеинурии и повышение уровня альбумина в крови у пациентов с нефротическим синдромом через год терапии периндоприлом. Данный эффект поддерживался при дальнейшем продолжении приема препарата.

Исследование PROGRESS подтвердило наличие положительного эффекта при приеме периндоприла у пациентов с ХБП. Периндоприл позволил снизить риск развития тяжелых сосудистых осложнений и инсульта на 30 и 35% соответственно [24].

В нашем исследовании наряду с перечисленными коморбидными состояниями и артериальной гипертензией большой вклад в развитие СНсФВ внесла ИБС. Основываясь на результатах ранее проведенных исследований, доказана эффективность периндоприла у пациентов с ИБС в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [19, 25].

СН развивается на фоне таких факторов риска, как артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, СД, ХОБА, ХБП. С учетом положительного влияния периндоприла в группах пациентов с факторами риска развития СН проведено исследование по оценке эффективности данного препарата у пациентов с СН. В исследовании PERSHF 107 пациентов были распределены в группу плацебо и 100 пациентов – в группу приема периндоприла. Через год наблюдались улучшение клинической картины, повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение количества госпитализаций по поводу СН [26]. Однако данные об эффективности периндоприла в отношении СНсФВ отсутствуют.

В указанном исследовании выявлены положительные эффекты периндоприла при лечении пациентов с СНсФВ и СНпФВ в виде увеличения уровня СФ и ИО в обеих группах пациентов, что свидетельствует об обратимости ДЭ. Сопоставимые результаты получены в наших предыдущих исследованиях, в которых пациенты с СНпФВ и СНсФВ рассматривались в рамках единой группы [27]. Наряду с улучшением функции эндотелия по данным фотоплетизмографии отмечено снижение уровня Е-селектина и ЭТ-1 в группе пациентов с СНсФВ. На фоне терапии периндоприлом также произошло увеличе-

ние проходимого пациентами расстояния по данным теста с 6-минутной ходьбой в обеих группах.

Группа пациентов с СНпФВ по наличию коморбидной патологии в основном не отличалась от группы с СНсФВ, что позволяет предположить возможность успешного применения периндоприла в группе как с СНпФВ, так и с СНсФВ. Вероятно, при назначении терапии следует обращать особое внимание не столько на ФВ, сколько на наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся активацией РААС и развитием нарушения функции эндотелия, с целью обратимости ДЭ как основного звена прогрессирования СНсФВ, улучшения функционального класса СН и прогноза заболевания.

Заключение

Результаты исследования позволяют судить о положительном действии периндоприла на структуру и функцию эндотелия, а также способности снижать уровень маркеров дисфункции эндотелия (Е-селектин и эндотелин-1) в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями и сердечной недостаточностью с сохранной и умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка. С учетом роли дисфункции эндотелия в прогрессировании сердечной недостаточности с сохранной и умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка обратимость нарушения функции эндотелия на фоне терапии периндоприлом может служить основной точкой приложения в лечении пациентов данной категории.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является малая выборка пациентов. Необходимо проведение больших рандомизированных исследований в данной области с целью подтверждения положительного влияния периндоприла на функцию эндотелия и прогноз у пациентов в группах с СНсФВ и СНпФВ.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-31-70001.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2018;271:132–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
- 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

4. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(6):665–71. DOI: 10.1136/hrt.2005.068296
5. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1569–73. DOI: 10.1002/ejhf.1058
6. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension Research*. 2011;34(6):665–73. DOI: 10.1038/hr.2011.39
7. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(7):1126–67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149
8. Viridis A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2016;23(2):83–5. DOI: 10.1007/s40292-016-0133-8
9. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. DOI: 10.3390/biom10020291
10. Hadi HAR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(6):853–76. PMID: 18200806
11. Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GYH. Diabetes Mellitus, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, and the Heart. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(16):1737–48. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1737
12. Goossens GH. The Renin-Angiotensin System in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Obesity Facts*. 2012;5(4):611–24. DOI: 10.1159/000342776
13. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2011;2(4):243–7. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x
14. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, Limana F, Safai B, Nadal-Ginard B et al. Hyperglycemia Activates p53 and p53-Regulated Genes Leading to Myocyte Cell Death. *Diabetes*. 2001;50(10):2363–75. DOI: 10.2337/diabetes.50.10.2363
15. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
16. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*. 2018;8(1):1–18. DOI: 10.1177/2045894018758528
17. Hoepers AT de C, Menezes MM, Fröde TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(3):231–9. DOI: 10.1111/1440-1681.12357
18. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan and Telmisartan in Overweight or Obese Patients with Hypertension. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(8):553–61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9
19. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *European Heart Journal*. 2005;26(14):1369–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi225
20. Kryuchkova O.N., Kostyukova E.A., Lebed E.I., Itskova E.A., Zakharova M.A., Turna E.Yu. Effectiveness of perindopril and amlodipine combination in hypertensives with COPD. *Russian journal of Cardiology*. 2015;19(11):67–9. [Russian: Крючкова О.Н., Костюкова Е.А., Лебедь Е.И., Ицкова Е.А., Захарова М.А., Турна Э.Ю. Эффективность комбинации периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(11):67–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-67-69
21. Marketou ME, Zacharis EA, Koukouraki S, Stathaki MI, Arfanakis DA, Kochiadakis GE et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on systemic inflammation and myocardial sympathetic innervation in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Human Hypertension*. 2008;22(3):191–6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002310
22. Tousoulis D, Kourtellis P, Antoniadis C, Vasiliadou C, Papageorgiou N, Tentolouris C et al. Effects of irbesartan and perindopril on forearm reactive hyperemia and inflammatory process, in normotensive patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2008;124(1):127–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.206
23. Nosrati SM, Khwaja S, El-Shahawy M, Massry SG. Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition by Perindopril on Proteinuria of Primary Renal Diseases. *American Journal of Nephrology*. 1997;17(6):511–7. DOI: 10.1159/000169180
24. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, Gallagher M, Jardine M, Cass A et al. Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Events, and the Effects of Perindopril-Based Blood Pressure Lowering: Data from the PROGRESS Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2766–72. DOI: 10.1681/ASN.2007020256
25. Deckers JW, Goedhart DM, Boersma E, Briggs A, Bertrand M, Ferrari R et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. *European Heart Journal*. 2006;27(7):796–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi809
26. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
27. Safonova J.I., Kozhevnikova M.V., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Zektser V.Yu., Shchendrygina A.A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Щендрыгина А.А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(8):65-70]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1216

Ahmet Seyda Yılmaz, Ömer Şatıroğlu, Mustafa Çetin

Recep Tayyip Erdogan University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Rize, Turkey

FRAGMENTED QRS PREDICTED MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, 10-YEARS OF FOLLOW-UP

<i>Aim</i>	Identifying high-risk groups in patient with coronary artery disease (CAD) is critical for predicting future adverse events. fQRS has been shown to be related to major cardiovascular adverse events (MACE) in patients with CAD. However, predictive value of fQRS for more than 5 yrs has not been evaluated. This study examined the predictive value of fQRS in patients with CAD and percutaneous coronary intervention during a 10-yr period.
<i>Material and methods</i>	Patients with CAD and percutaneous coronary intervention between March 2007 and May 2009 were included the study. An electrocardiogram was recorded following percutaneous coronary intervention and analyzed for the presence of fQRS. The fQRS pattern was defined as an additional spike inside the QRS complexes of at least two consecutive leads. Patients were followed for 10 yrs. A MACE was all-cause mortality or new-onset decompensated heart failure. Patients were divided into two groups according to presence or absence of MACE, and their clinical variables were compared.
<i>Results</i>	Of 1261 patients included in the study, MACE developed in 374 (29.6%). MACE (+) patients were older ($p < 0.001$), more likely to have diabetes mellitus ($p = 0.003$), fQRS ($p < 0.001$), and ST-elevated myocardial infarction (STEMI) ($p < 0.001$). Multivariable Cox regression analysis revealed that age ($p < 0.001$), STEMI ($p = 0.001$), fQRS ($p = 0.017$), and elevated serum creatinine ($p = 0.001$) were independent predictors of MACE.
<i>Conclusion</i>	The presence of fQRS predicted MACE during 10 yrs of follow-up of patients with CAD and percutaneous coronary intervention.
<i>Keywords</i>	Coronary artery disease; fragmented QRS; major adverse cardiovascular events
<i>For citations</i>	Ahmet Seyda Yılmaz, Ömer Şatıroğlu, Mustafa Çetin. Fragmented QRS predicted major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and percutaneous coronary intervention, 10-years of follow-up. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):72–79. [Russian: Ахмет Сейда Йылмаз, Омер Чатыроглу, Мустафа Четин. Фрагментированные комплексы QRS как предиктор серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и чрескожным коронарным вмешательством при 10-летнем наблюдении. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):72–79]
<i>Corresponding author</i>	Ahmet Seyda Yılmaz. E-mail: ahmetseydayilmaz@gmail.com

Introduction

Although diagnosis and treatment options have improved considerably in recent decades, coronary artery disease (CAD) still remains the leading cause of worldwide morbidity and mortality [1, 2]. Although, recent guidelines strongly recommend medical treatment for patients with stable coronary artery disease (SCAD), percutaneous coronary intervention (PCI) is extensively performed for both SCAD and acute coronary syndromes (ACS) [3]. Identifying high-risk patients for whom PCI was performed is crucial for predicting outcomes. Thus, many clinical risk scoring systems have been developed [4]. Since many of these scoring tools were evaluated in selected patient groups, have become outdated, consist of many clinical factors, or require a calculator, they are not practical for daily usage. Therefore, outcome predictors that are more practical, easy

to obtain, and applicable at bedside would facilitate clinical practice. To this end, some electrocardiographic (ECG) parameters have been evaluated in patients with CAD [5]. Nevertheless, these parameters were inconsistent predictors of adverse cardiovascular events during long-term follow-up. Besides, previous studies evaluated these predictors for less than 5 yrs [6, 7].

Fragmented QRS (fQRS) represents heterogeneous ventricular activation secondary to peri-infarction conduction block, or to depolarization abnormality caused by myocardial scar, fibrosis, or ischemia [8]. fQRS is defined as an R prime wave within the QRS complex, notching of the R or S wave, or the presence of more than one additional R waves in two consecutive leads [9]. fQRS was found to be associated with the severity and extent of coronary artery disease, cardiomyopathies and cardiac arrhythmias. Moreover, fQRS

was shown to predict mortality and sudden cardiac death in healthy individuals and in patients with CAD [10, 11]. However there have been conflicting results among some studies that evaluated the efficacy of fQRS during long term follow-up [12–14]. In the current study, we investigated the efficacy of fQRS for predicting major cardiovascular adverse events (MACE) during 10 yrs of follow up in PCI patients with CAD. A MACE was all-cause mortality or new-onset decompensated heart failure.

Material and methods

Study population

This retrospective and observational study analyzed data from CAD patients who received PCI between March 2007 and May 2009. The design of the study was approved by local ethical committees. Detailed medical histories and physical examinations were obtained by an experienced cardiologist and recorded in the hospital's database system. SCAD and ACS diagnoses were made according to current guidelines.

Diagnosis of ST-elevated myocardial infarction (MI; STEMI) was made according to the following criteria: The presence of typical angina symptoms and an elevation of the J point by at least 0.2 mV in two consecutive V₁, V₂, or V₃ leads or by 0.1 mV elevation in other leads. To confirm posterior MI, a posterior ECG was recorded from patients who had ST depression in leads V₁ through V₃ [14].

Patients with typical symptoms of myocardial ischemia and with ECG findings indicative of myocardial ischemia, i.e., new ST-T changes or pathologic Q waves, and segmental wall motion abnormality or viable myocardium loss by echocardiography or nuclear imaging were diagnosed with unstable angina pectoris (USAP). Such patients were diagnosed with non-ST-elevated MI (NSTEMI) if their cardiac biomarkers, e.g., troponin I, exceeded the 99th percentile of the upper reference limit [9].

Patients with typical cardiac symptoms related to effort but without acute ST-T changes and who had angiograms for suspicious obstructive CAD were defined as SCAD patients [2]. Patients who were revascularized were included in the study.

Cardiovascular risk factors

Patients were considered hypertensive if they had been diagnosed with hypertension according to the international diagnostic code and/or they were taking one or more of the following medications: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, or diuretics for at least 6 mos. Diabetes mellitus (DM) was diagnosed according to at least one of the following criteria: 1) History of DM and taking any anti-diabetic medication; 2) Randomly measured blood glucose value of 200 mg/dl or higher; 3) Blood glucose of 126 mg/dl or above after at least 8 hrs of fasting 4) A1c of 6.5% or higher [15]. Smoking was defined

if a regular smoker smoked at least one cigarette a day during the last month. Family history was defined as atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) or death from CVD in a first-degree relative, i.e., parent or sibling before age 55 for males or 65 for females. The presence of dyslipidemia was defined according to age and sex-adjusted percentiles from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III data. BMI was calculated as weight (kg)/height (m)².

ECG Recordings and fragmented QRS

A standard 12-lead ECG (150 Hz filter, 25 mm/s, 10 mm/mV; Schiller, Cardiovit AT-10, Baar, Switzerland) was obtained from all patients immediately after PCI. ECG measurements were interpreted by an independent, experienced cardiologist who was blinded to other clinical data. All ECGs were examined by eye for fQRS. QRS intervals were measured manually, and the longest interval on any lead was taken for consideration. fQRS was defined as an additional spike (RSR' pattern) embedded in QRS complexes of 12 leads without bundle branch block and with a QRS duration of less than 120 ms. An additional spike was determined as the presence of one or more R' waves and/or notching in the R or S waves in two consecutive anterior, inferior or lateral leads compatible with one of the major coronary artery areas (Figure 1).

Echocardiography and laboratory analysis

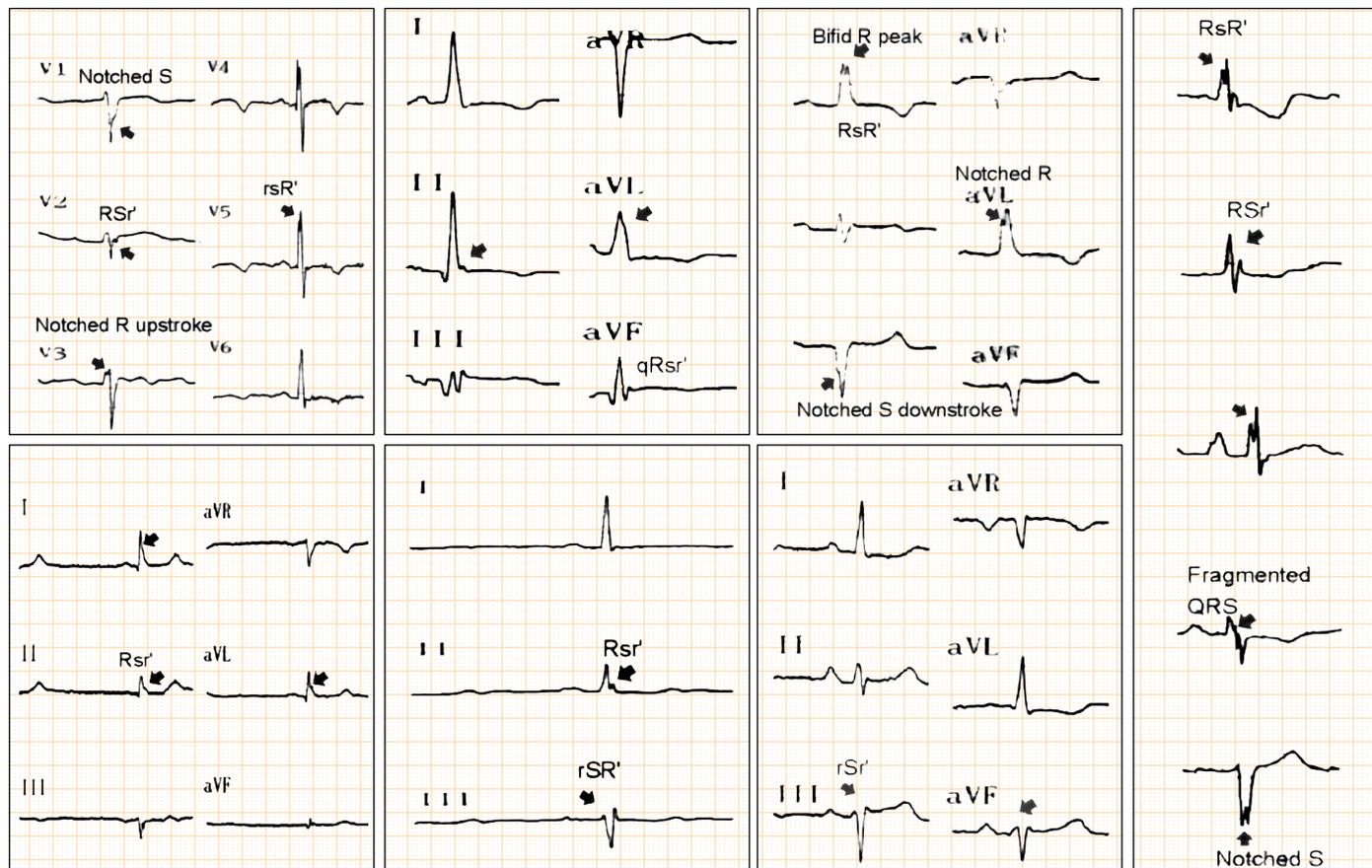
Detailed, two-dimensional echocardiography was performed on all patients before discharge and during routine follow (Philips Epiq 7 system with a 2.5–3.5-MHz transducer, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured by the modified Simpson method. The clinicians who evaluated the echocardiographic findings were unaware of the patients' other clinical data.

Routine biochemistry, hemogram, creatine kinase-myocardial band (CK-MB), troponin, and c-reactive protein (CRP) data were included in the analysis. Blood glucose and lipid parameters were measured after at least 8 hrs fast. Glucose, creatinine, and lipid profiles were determined by standard methods. White blood cell (WBC, leukocyte) counts were obtained from an automated cell counter (Coulter Gen-S, COULTER Corp, Miami, USA), and CRP was analyzed using a nephelometric technique (Beckman Coulter Image 800, Fullerton, CA, USA; normal range, 0–0.8 mg/dl).

Coronary angiography and percutaneous coronary intervention

Urgent coronary angiography (Judkins technique) was performed in all patients hospitalized for ACS. Routine angiography was performed for elective conditions during

Figure 1. Types of notched and fragmented QRS complexes used to select patients in this study. Different fQRS patterns are shown by arrows including rSr', rSR', Rsr', notched R up-stroke and notched S down-stroke, bifid R peak and bifid R nadir



the first working day following the hospitalization of patients with SCAD. Current guidelines for interventional and medical treatment [2, 3] were considered.

Left anterior descending (LAD) and circumflex (Cx) coronary arteries were viewed from at least four different angles. The right coronary artery (RCA) was viewed from at least two different angles. The images were transferred to digital media for quantitative analysis. Fluoroscopic image recordings were evaluated by two experienced interventional cardiologists. In case of disagreement regarding the visual assessment, the final decision was made with the consent of a third interventional cardiologist. In epicardial arteries with a diameter ≥ 1.5 mm, any lesion that caused at least 70% narrowing of the lumen compared to the closest segment was considered a significant stenosis. The revascularization strategies were determined by the attending physician's preference. Before stent implantation, patients received intracoronary 5000–10000 units of unfractionated heparin. After the interventional procedure, patients with ACS were transported to the coronary intensive care unit and followed until they were clinically stable.

Clinical follow-up

Patients were examined at the 1st, 3rd, 6th, 12th months and at each following year after the discharge. During these examinations, clinical, laboratory, and medical

findings were recorded to the hospital database system. This permitted following the patients for an average of 10 yrs.

The MACE of the study was consisted of all-cause mortality and new-onset decompensated heart failure (HF). Mortality and HF data were obtained by query of the hospital and national databases, during routine cardiology outpatient examination, from direct phone calls to patients or their relatives, family physician reports, and through face-to-face interviews. Patient medication was also assessed through the hospital database and national medical record system. Typical HF symptoms including shortness of breath, swelling of ankles, palpitations, weakness, jugular vein distension, pulmonary congestion, and peripheral edema were assessed during the examination. Patients with these symptoms and related physical examination findings and those with LVEF under 40% were considered to have congestive heart failure (CHF).

Exclusion criteria

Exclusion criteria were pulmonary embolism, previous myocardial infarction (MI), end-stage liver or kidney disease, malignancy, a cerebrovascular event, endocrine disorders, acute or chronic inflammatory disease, moderate to severe valvular heart disease, previous cardiovascular sur-

Table 1. Comparisons of patient physical and clinical data

Variable	MACE (-) (n=887)	MACE (+) (n=374)	All patients (n=1261)	p
Age (yr)	57.3±10.1	64.7±11.2	59.5±10.9	<0.001
Diagnosis				
SAP	498 (56.1)	133 (35.6)	631 (50)	<0.001
USAP/NSTEMI	119 (13.4)	79 (21.1)	198 (15.7)	
STEMI	270 (30.4)	162 (43.3)	432 (34.3)	
Male gender	681 (76.8)	303 (81)	984 (78)	0.097
Currently smoking	314 (35.4)	140 (37.4)	454 (36)	0.493
Diabetes mellitus	281 (31.6)	151 (40.4)	432 (34.2)	0.003
Hyperlipidemia	535 (68.2)	198 (60.9)	733 (66.1)	0.019
Hypertension	420 (47.3)	191 (51.1)	611 (48.4)	0.224
Family history of CAD	226 (32.9)	78 (28.3)	304 (31.6)	0.162
BMI (kg/m ²)	28.9±4.7	28.1±5.1	28.6±5.1	0.019
Presence of fQRS	281 (31.9)	172 (46.2)	453 (36.2)	<0.001
Coronary lesion obstruction				
Normal coronary	119 (13.7)	17 (4.7)	136 (11.1)	<0.001
Plaque	196 (22.6)	52 (14.4)	248 (23.9)	
Single vessel	203 (23.4)	86 (23.9)	289 (23.6)	
≥2 vessels	348 (40.2)	205 (56.9)	553 (45.1)	
Mortality	0 (0)	319 (85.3)	319 (25.3)	<0.001
CHF	0 (0)	54 (14.4)	54 (4.3)	<0.001
Glucose (mg/dl)	126.1±50.1	144.7±83	131.6±62	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.91±0.2	1.03±0.26	0.94±0.23	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	190±43.8	182±44	188±44	0.008
LDL-C (mg/dl)	121.6±36.1	116.9±35.9	120.2±36.1	0.065
HDL-C (mg/dl)	39.7±9.8	38.6±10.5	39.4±10.1	0.136
Triglycerides (mg/dl)	149.5±83.4	130.8±67.5	144.1±79	0.001
WBC (103/μm ³)	8.6±3.01	9.3±3.2	8.8±3.1	<0.001
Lymphocytes (103/μm ³)	2.3±0.91	2.29±0.99	2.3±0.39	0.170
Neutrophils (103/μm ³)	5.1±2.5	6.05±2.9	5.4±2.6	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	14.1±1.7	13.7±2.6	14.03±2.03	0.005
CRP (mg/dl)	1.02±2.01	1.8±3.6	1.25±2.6	<0.001
Medication at discharge				
ASA	737 (83.4)	346 (92.5)	1083 (86)	<0.001
Clopidogrel	550 (61.9)	279 (74.6)	829 (65.7)	<0.001
ACEI/ARB	475 (53.1)	213 (57)	688 (54.5)	0.143
Beta blockers	505 (56.9)	272 (72.7)	777 (61.9)	<0.001
Statins	614 (69.1)	289 (77.3)	903 (71.6)	0.002
Oral antidiabetic drugs/Insulin	275 (31)	145 (38.7)	420 (33.3)	0.004
CCB	121 (13.6)	51 (13.5)	172 (13.5)	0.216

Data are mean±SD or number (%). p value, MACE (-) vs MACE (+). SAP, stable angina pectoris; USAP, unstable angina pectoris; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; STEMI, ST elevation myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; fQRS, fragmented QRS; CHF, congestive heart failure; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; ASA, acetylsalicylic acid; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; CCB, calcium channel blocker.

gery for any indication, myocarditis, or cardiogenic shock. In addition, patients with QRS duration of more than 120 ms, antiarrhythmic drug usage prior to PCI, pacemaker rhythm, and complete or incomplete right or left bundle branch block were excluded from the study. Also excluded were patients with PCI-related complications including coronary dissection, acute or hyperacute stent thrombosis, those did not use medications regularly, with repeated revascularization, or whose clinical follow-up data were unavailable.

Statistical analysis

Data were analyzed with a SPSS software package (Version 23.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). A 2-tailed p-value of less than 0.05 identified statistically significant differences. Normality assumptions were assessed visually (histograms, probability plots) and by analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test). Levene's test was used to evaluate the homogeneity of variances. Continuous variables are reported as mean±standard deviation (SD), and categorical variables are reported as value

Table 2. Independent predictors of MACE

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age (year)	1.059	1.049–1.070	<0.001	1.042	1.027–1.057	<0.001
Male gender	1.136	0.883–1.463	0.321	–	–	–
STEMI diagnosis	1.321	1.181–1.478	<0.001	1.339	1.135–1.579	0.001
Diabetes mellitus	1.384	1.125–1.702	0.002	–	–	–
Hyperlipidemia	0.801	0.640–1.002	0.052	–	–	–
BMI	0.971	0.945–0.998	0.037	0.998	0.963–1.033	0.895
Severity of CAD	1.393	1.242–1.563	<0.001	1.112	0.927–1.334	0.253
fQRS	1.750	1.371–2.233	<0.001	1.421	1.035–1.064	0.017
Creatinine	4.991	3.370–7.391	<0.001	2.568	1.506–4.379	0.001
Triglycerides	0.997	0.996–0.999	0.001	0.998	0.996–1.000	0.086
LDL-C	0.997	0.994–1.001	0.121	–	–	–
WBCs	1.053	1.021–1.086	0.001	–	–	–
Neutrophils	1.090	1.050–1.131	<0.001	1.003	0.944–1.065	0.274
CRP	1.064	1.025–1.105	0.001	–	–	–

OR, odds ratio; CI, 95% confidence interval; STEMI, ST Elevation MI; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; fQRS, fragmented QRS; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

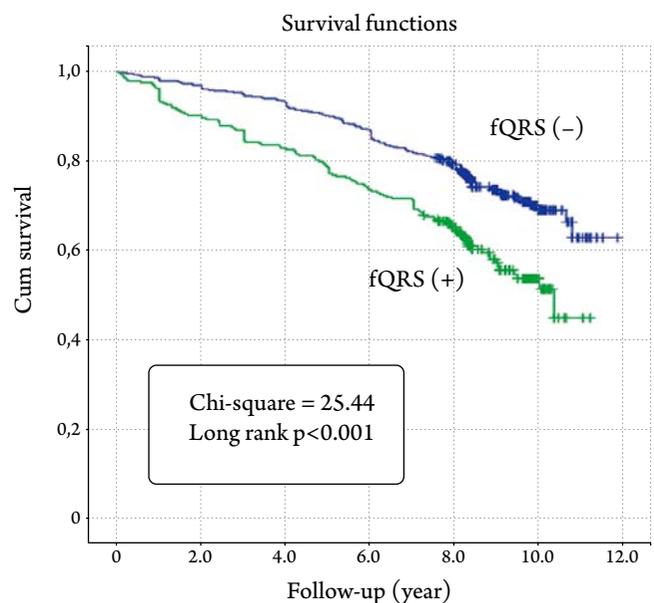
and percentage. A Chi-square or Fisher’s exact test was employed to compare groups of categorical variables. A two-tailed Student t-test was applied to normally distributed parameters, and a Mann–Whitney U test was applied to non-normally distributed, continuous variables. A univariate regression analysis was performed to assess the effects of various variables on MACE. Variables with $p < 0.05$ were considered as confounding factors and included in a Cox backward multivariable regression analysis to evaluate independent predictors of MACE. Cumulative data of those with and without fQRS were compared by Kaplan Meier analysis to demonstrate its effect on long term MACE.

Results

A total of 1261 patients were included in the present study. Their physical and clinical data are detailed in Table 1. The mean age was 59.5 ± 10.9 yrs and 984 (78%) of the patients were males. The patients were divided into two groups according to the presence of MACE. MACE developed in a total of 374 (29.6%) patients, and of those, 319 (85.3%) died, and 54 (14.4%) developed decompensated heart failure. Mean age, presence of fQRS, STEMI diagnosis, and DM were significantly higher, and hyperlipidemia was significantly lower in the MACE (+) group.

Backward multivariable Cox regression analysis revealed that age, STEMI diagnosis, presence of fQRS, serum glucose, and serum creatinine were significant independent predictors of MACE (Table 2). Kaplan–Meier curves demonstrated that the presence of fQRS increased the risk of MACE during the 10-yr follow-up (Figure 2).

Figure 2. Kaplan–Meier survival curves demonstrated that fQRS increased the risk of MACE during 10 yrs of follow-up



Discussion

The current study found that the presence of fQRS predicted MACE independently during 10 yrs of follow-up of CAD patients who had received PCI. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating fQRS for predicting MACE during more than 5 yrs of follow-up.

A twelve-lead ECG is the gold standard in CAD for determining diagnosis and treatment, risk classification, and patient follow-up, since it is easily obtainable, cheap, noninvasive, and provides data for imme-

diate triage [5]. Although various depolarization and repolarization parameters have been evaluated in previous studies, they have limitations, which include emerging at more advanced stages of ischemia and yielding conflicting predictions of MACE [3, 8]. Instead, fQRS was demonstrated to be a strong marker for predicting outcomes in various CAD patient groups. Nevertheless, some previous studies revealed conflicting results regarding MACE, and most of the trials followed patients for less than 5 yrs [12–14].

fQRS is a marker of inhomogeneous electrical activity and abnormal ventricular depolarization secondary to ischemia, fibrosis, and myocardial scar [16]. The association between fQRS and myocardial fibrosis and/or scar was demonstrated in both ischemic and non-ischemic cardiovascular diseases by gadolinium delayed enhancement of cardiac magnetic resonance imaging and by myocardial perfusion scintigraphy [17]. There are viable tissue clusters scattered within the fibrotic and/or scar tissue. Suppressed and delayed propagation of the depolarization wave front around areas of slow conduction and increased intracellular resistivity causes fragmentation. Thus, fQRS has often been found in chronic, healed MI sites [18]. fQRS is also considered to be a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia characterized by ventricular scarring [10]. In previous studies, fQRS rate varied between 28% and 54% since studies were carried out in different patient populations, and patients received different treatments [19]. This rate was 36% in the present study. Considering that all CAD groups were included, this ratio agrees with previous studies. Since fQRS is a permanent finding in individuals with previous MI, patients with previous CAD were excluded from this study. Thus, we think that we have provided more reliable results compared to previous studies.

Acute myocardial ischemia may also cause fQRS due to the rapid changes in myocardial depolarization. The location and morphology of fQRS change depending on the location of myocardial ischemia. In addition, Kocaman et al. reported that fQRS may disappear in STEMI patients following primary PCI, and this can indicate success of the reperfusion therapy [19]. Moreover, fQRS was associated with a higher atherosclerotic burden and with more severe coronary artery disease in all CAD subgroups. Although fQRS has been found to be correlated with systemic inflammation in patients with SCAD, adequate data on this is limited [20].

It is also established that the presence of fQRS is associated with heart failure in patients with CAD. Korhonen et al. showed that patients with acute MI had lower left ventricular ejection fraction (LVEF) if fQRS was present [21]. Also, Çetin et al. demonstrated that LVEF was lower in patients who underwent PCI for SCAD

in the presence of fQRS [5]. Furthermore, fQRS also predicted decreased LVEF and increased end-systolic and end-diastolic diameters in patients with non-ischemic and Takatsubo cardiomyopathies [22, 23]. Since conditions such as myocardial fibrosis, ventricular remodeling, recurrent MI, and subsequent ventricular dilatation and dysfunction evolve over a long time, it can be postulated that a much longer follow-up period would provide more reliable results in terms of heart failure, mortality, and other adverse events.

The relationship between all-cause mortality and fQRS in patients with various subgroups of CAD has been examined in numerous previous studies. One of the most common causes of mortality was postulated to be malignant ventricular arrhythmias [24, 25]. Areas of abnormally slow conduction and high intracellular resistivity are substrates for cardiac arrhythmias [16]. This association was shown in patients with CAD, non-ischemic cardiomyopathy (CMP), hypertrophic CMP, and essential hypertension [2, 11]. In addition, fQRS was shown to predict arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. fQRS was shown to predict mortality, sudden cardiac death (SCD), and implantable cardiac defibrillator shocks arising from ventricular arrhythmias in patients with ischemic CMP [3, 25, 26]. Furthermore, fQRS was also shown to be associated with sudden cardiac death in various populations, such as those with obesity and hypertrophic CMP [24]. In addition, the atrial fibrillation rate was higher in those with fQRS and various cardiovascular diseases [27]. Therefore, given the main findings of the current study, it can be assumed that the underlying arrhythmic events would be another cause of increased fQRS-related mortality and heart failure in patients with CAD.

On the other hand, previous studies have reported conflicting results regarding mortality and decompensated HF during short- and long-term follow-up of patients with ACS. Some studies stated that the STEMI patients had a higher rate of MACE, but on the other hand, some studies found the STEMI group had results similar to those of all CAD subgroups. One of the reasons for this discrepancy was thought to be that some of the patient groups were revascularized by PCI, whereas other ACS groups received only medical treatment [28, 29]). In addition, follow-up data are scarce in patients treated with PCI. All of these studies were carried for up to 5 yrs. Most of the previous studies also included individuals who received only medical treatment [30]. In the present study, only patients who underwent PCI were included. During 10 yrs of follow-up, the MACE rate was higher in patients with STEMI compared to the other CAD groups. Another substantial finding of the study was multivessel disease rate was higher in MACE group as expected.

The strong relationship between renal function and cardiovascular disease is also well-recognized. Renal dysfunction is one of the most common comorbidities, especially in patients with CAD and is associated with poor and short and long-term prognosis [31]. In the present study, as was seen in previous studies, impaired renal function, as estimated from serum creatinine, predicted long-term MACE [32].

Limitations

The main limitations of this study are as: 1) Acute and stable coronary artery disease were analyzed together. Assessments of these patients differ, and this could have affected the study findings. 2) Changes in patient-related cardiovascular risk factors, medications, device therapies, follow-up centers, and new interventions may have affected adverse event rates over the long term. 3) The use of drug eluting stents or bare metal stents, which likely affected MACE, was ignored.

Conclusion

The presence of fQRS at admission is a quickly obtainable and cheap method that is easily interpreted by clinicians. This cost-effective marker was found to be a predictor of 10 yrs MACE in patients with CAD who were treated with PCI. In this patient group, one of the main goals might be closer observation and consideration of more aggressive treatment

modalities. Those treatments might include implantable devices that would augment clinical surveillance.

Declarations

Ethics approval and consent to participate: Ethical permission was obtained from the Local Ethics Committee of Recep Tayyip Erdogan University Ethic Committee (04.02.2021–2021/26). Verbal consent was taken from patients, and this was approved by the ethics committee. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Author contributions

MÇ analyzed and interpreted the patient data regarding the relationship between coronary artery disease and the fragmented QRS. ASY performed data collection and was a major contributor in writing the manuscript. ÖŞ was also one of the major contributors in writing the paper and was supervisor of this study.

Funding

This research received no grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 10/05/2021

REFERENCES

- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- 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
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Bendor I et al. Comparison of the Predictive Value of Four Different Risk Scores for Outcomes of Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(1):6–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088
- Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, Levine BD, Viskin S, Chaitman BR et al. Assessment of the 12-Lead ECG as a Screening Test for Detection of Cardiovascular Disease in Healthy General Populations of Young People (12–25 Years of Age): A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2014;130(15):1303–34. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000025
- Wang DD, Tibrewala A, Nguyen P, Swadia T, Jacobsen G, Khan A et al. Fragmented QRS on surface electrocardiogram is not a reliable predictor of myocardial scar, angiographic coronary disease or long term adverse outcomes. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014;4(4):279–86. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.08.03
- Bekler A. Relationship between presence of fragmented QRS on 12-lead electrocardiogram on admission and long-term mortality in patients with non-ST elevated myocardial infarction. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2014;42(8):726–32. DOI: 10.5543/tkda.2014.79438
- Eyuboglu M, Ekinci MA, Karakoyun S, Kucuk U, Senarslan O, Akdeniz B. Fragmented QRS for Risk Stratification in Patients Undergoing First Diagnostic Coronary Angiography. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(4):299–304. DOI: 10.5935/abc.20160139
- Cho HJ, Yoon JY, Kim N, Jang SY, Bae MH, Lee JH et al. Predictive value of a fragmented QRS complex in diagnosing patients with myocardial ischemia. *Clinical Cardiology*. 2019;42(3):379–84. DOI: 10.1002/clc.23148
- Ozeke O, Cay S, Ozcan F, Karakurt M, Topaloglu S, Aras D. The fragmented QRS and epsilon wave in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Does before-and-after the end of the QRS complex matter? *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(9):1269–70. DOI: 10.1111/pace.13455
- Ma L, Ma S, Lv J, Zhang Y, Liu Z, Bu P et al. Fragmented QRS complex on ECG is associated with ventricular arrhythmias in patients with a prior myocardial infarction. *Acta Cardiologica*. 2016;71(6):671–7. DOI: 10.1080/AC.71.6.3178185
- Akbarzadeh F, Pourafkari, Ghaffari, Hashemi, Sadeghi-Bazargani H. Predictive value of the fragmented QRS complex in 6-month mortal-

- ity and morbidity following acute coronary syndrome. *International Journal of General Medicine*. 2013;399. DOI: 10.2147/IJGM.S40050
13. Das MK, Michael MA, Suradi H, Peng J, Sinha A, Shen C et al. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(12):1631–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.046
 14. Umopathy S, Yadav R, Goswami KC, Karthikeyan G, Parakh N, Bahl VK. Prognostic significance of fragmented QRS in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing revascularization. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 3):S126–32. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.07.014
 15. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(5):454–61. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq022
 16. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a QWave in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495–501. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892
 17. Hekmat S, Pourafkari L, Ahmadi M, Chavoshi MR, Zamani B, Nader ND. Fragmented QRS on surface electrocardiogram as a predictor of perfusion defect in patients with suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion imaging. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 3):S177–81. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.09.011
 18. Sadeghi R, Dabbagh V-R, Tayyebi M, Zakavi SR, Ayati N. Diagnostic value of fragmented QRS complex in myocardial scar detection: systematic review and meta-analysis of the literature. *Kardiologia Polska*. 2016;74(4):331–7. DOI: 10.5603/KP.a2015.0193
 19. Mahfouz RA, Arab M, Abdelhamid M, Elzayat A. Fragmented QRS complex is an independent predictor of plaque burden in patients at intermediate risk of coronary artery disease. *Indian Heart Journal*. 2019;71(5):394–9. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.11.254
 20. Cetin M, Kocaman SA, Canga A, Durakoglugil ME, Erdogan T, Satiroglu O et al. The independent relationship between systemic inflammation and fragmented QRS complexes in patients with stable angina pectoris. *Kardiologia Polska*. 2012;70(7):668–75. PMID: 22825938
 21. Korhonen P, Husa T, Konttila T, Tierala I, Mäkijärvi M, Väänänen H et al. Fragmented QRS in Prediction of Cardiac Deaths and Heart Failure Hospitalizations after Myocardial Infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2010;15(2):130–7. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2010.00353.x
 22. Lorgis L, Jourda F, Hachet O, Zeller M, Gudjoncik A, Dentan G et al. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart & Lung*. 2013;42(5):326–31. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2013.05.005
 23. Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, Fujii H, Sakurada H, Isobe M et al. J Wave and Fragmented QRS Formation During the Hyperacute Phase in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2014;78(4):943–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-1296
 24. Narayanan K, Zhang L, Kim C, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K et al. QRS Fragmentation and Sudden Cardiac Death in the Obese and Overweight. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(3):e001654. DOI: 10.1161/JAHA.114.001654
 25. Meng L, Letsas KP, Baranchuk A, Shao Q, Tse G, Zhang N et al. Meta-analysis of Fragmented QRS as an Electrocardiographic Predictor for Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:678. DOI: 10.3389/fphys.2017.00678
 26. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1385–92. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.06.024
 27. Canpolat U, Mohanty S, Trivedi C, Chen Q, Ayhan H, Gianni C et al. Association of fragmented QRS with left atrial scarring in patients with persistent atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2020;17(2):203–10. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.09.010
 28. Liu H, Jin Z, Yang S, Han W, Jing Q, Zhang L et al. Five-year outcomes of ST-elevation myocardial infarction versus non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents: Insights from the CREATE trial. *Journal of Cardiology*. 2017;69(1):149–55. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.02.012
 29. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, De-grandsart A et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *European Heart Journal*. 2007;28(12):1409–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm031
 30. Hirsch A, Verouden NJW, Koch KT, Baan J, Henriques JPS, Piek JJ et al. Comparison of Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention in Patients Treated for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Versus Those With Unstable and Stable Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(3):333–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.052
 31. Richter B, Sulzgruber P, Koller L, Steininger M, El-Hamid F, Rothgerber DJ et al. Blood urea nitrogen has additive value beyond estimated glomerular filtration rate for prediction of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;59:84–90. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.019
 32. Ogita M, Sakakura K, Nakamura T, Funayama H, Wada H, Naito R et al. Association between deteriorated renal function and long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart and Vessels*. 2012;27(5):460–7. DOI: 10.1007/s00380-011-0177-6

Ковалева А. Я.¹, Лукинов В. Л.², Лифшиц Г. И.¹

¹ ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия

² ФИЦ информационных и вычислительных технологий, Новосибирск, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ, МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

В статье обсуждаются вопросы развития когнитивного дефицита у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), приводятся данные о механизмах развития когнитивных нарушений на фоне ФП. Обсуждается вопрос о возможном снижении риска когнитивных нарушений на фоне антикоагулянтной терапии с целью профилактики инсульта при ФП и о том, что разные антикоагулянты обладают различными свойствами, которые могут иметь значение для пациентов. Так, пациенты с когнитивными нарушениями чаще забывают принимать препарат, что может повлечь за собой серьезные, возможно, смертельные последствия. В связи с этим удобство приема препарата может иметь ключевое значение. Препарат ривароксабан, имеющий однократный режим дозирования и календарную упаковку, может позволить пациенту лучше соблюдать рекомендации врача. Таким образом, ривароксабан может помочь соблюдению высокой приверженности к лечению, которая служит главным условием обеспечения комплексной защиты пожилого пациента с ФП, в которой он нуждается, включая также: защиту от инсульта при высоких показателях безопасности, снижение риска развития коронарных осложнений и ухудшения функции почек.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; антикоагулянтная терапия; прямые пероральные антикоагулянты; приверженность

Для цитирования Kovaleva A.Ya., Lukinov V.L., Lifshits G.I. Atrial fibrillation and cognitive impairment: features of the relationship, developmental and prevention mechanisms. *Kardiologiia*. 2022;62(1):80–88. [Russian: Ковалева А.Я., Лукинов В.Л., Лифшиц Г.И. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: особенности взаимосвязи, механизмов развития и профилактики. *Кардиология*. 2022;62(1):80–88]

Автор для переписки Ковалева Анна Ярославовна. E-mail: a.kovaleva@inbox.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая устойчивая форма нарушений ритма сердца. В настоящее время распространенность ФП у взрослых составляет от 2 до 4%, и ожидается, что она увеличится в 2–3 раза в связи с увеличением продолжительности жизни населения [1]. Риск развития ФП на протяжении жизни зависит от возраста, генетических и клинических факторов. Таким образом, наблюдаемое влияние клинических факторов риска и множественная коморбидность ФП предполагают, что раннее вмешательство и изменяемый контроль факторов риска могут снизить частоту возникновения ФП [1].

Достижения медицины в последние десятилетия и общее улучшение качества жизни привели к увеличению средней продолжительности жизни, а соответственно, к увеличению числа пожилых людей, в том числе страдающих когнитивными нарушениями и деменцией [2]. Когнитивные нарушения в начальных стадиях могут оказывать минимальное воздействие на функционирование человека, но в далеко зашедших стадиях (деменция) препятствуют выполнению бытовой и профессиональной деятельности, вплоть до полного социального неблагополучия. В недавно опубликованном отчете говорится, что во всем мире около 50 млн человек живут с деменцией, и к 2050 г. это число увеличится до 152 млн, особенно

в странах с низким и средним уровнем дохода, где проживает около 2/3 людей с деменцией [2].

Широко обсуждаемыми факторами риска развития деменции являются уровень образования, артериальная гипертензия, ожирение, потеря слуха, травматические повреждения головного мозга, злоупотребление алкоголем, курение, депрессия, гиподинамия, социальная изоляция, сахарный диабет и загрязнение воздуха [2]. Однако помимо указанных существуют и другие факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции. Так, в последние годы все больше поступает информации о том, что ФП является независимым фактором риска развития когнитивного дефицита и деменции.

Связь ФП с развитием когнитивных нарушений изучалась в многочисленных когортных и одномоментных исследованиях, в большинстве из которых показана положительная ассоциация ФП с развитием когнитивного дефицита [3]. В недавно опубликованном крупном мета-анализе A. Saglietto и соавт. [4] приводятся данные о риске развития деменции у пациентов с ФП с поправкой на наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. В мета-анализ вошло пять проспективных наблюдательных исследований, объединивших в общей сложности 61008 пациентов с медианой наблюдения 12,5 года. По полученным данным, ФП ассоциировалась с повышенным риском раз-

вития деменции (отношение шансов – ОШ 1,3; 95% доверительный интервал – ДИ 1,2–1,4) у пациентов как с исходным наличием ФП, так и с ФП, возникшей за время наблюдения. В других мета-анализах также получены данные, подтверждающие прогностическую значимость ФП в отношении развития когнитивных нарушений [5].

Роль гипоперфузии головного мозга и микроэмболий головного мозга в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ФП

Хорошо известно, что ишемический инсульт, ассоциированный с ФП, является фактором риска и предиктором снижения когнитивных функций. По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с ФП риск развития ишемического инсульта в 5 раз больше, чем у пациентов без ФП [6]. Однако последние исследования показали, что ФП может быть предиктором когнитивных нарушений и деменции даже без острых нарушений мозгового кровообращения [7, 8]. Гипоперфузия головного мозга, микрокровоизлияния, гиперинтенсивность белого вещества, нейровоспаление и генетические факторы рассматриваются как потенциальные механизмы, участвующие в патогенезе когнитивных нарушений, связанных с ФП [9]. Бессимптомный или субклинический инфаркт головного мозга часто встречается у пациентов с ФП и считается одной из возможных причин когнитивных нарушений. Так, по результатам обследования группы из 103 неврологически интактных пациентов (74% мужчин, средний возраст 63 года) с неклапанной ФП показано, что при магнитно-резонансной томографии головного мозга у 31 (30%) пациента были выявлены признаки скрытого инфаркта мозга [10]. При этом 61% поражений были множественными и небольшими (диаметром <15 мм; 84%). По результатам многофакторного анализа, наличие патологии левого предсердия повышало риск наличия бессимптомного инфаркта головного мозга в 4 раза, а обнаружение бляшек в дуге аорты – почти в 5 раз. Кроме того, независимыми предикторами бессимптомных инфарктов головного мозга были возраст и балльная оценка по шкале CHADS₂ [10].

Вторым важным механизмом повреждения головного мозга при ФП является гипоперфузия, которую можно связать с изменением ударного объема сердца вследствие неодинаковой длительности диастолы желудочков у пациентов с ФП и, как следствие, разного объема крови, поступающей в полости желудочков во время их диастолы. Неритмичное сокращение сердца с наличием пауз приводит к гемодинамически неэффективной насосной функции и снижению ударного объема сердца, что способствует гипоперфузии и ишемии вещества головного мозга и развитию когнитивных нарушений [9]. Высокая (>90 уд/мин) или низкая (<50 уд/мин) частота сокращений сердца (ЧСС) при наличии ФП служат предпосылка-

ми развития деменции (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,1–14,2), тогда как у пациентов с синусовым ритмом такие показатели ЧСС статистически значимого влияния на риск развития деменции не оказывают (ОШ 1,9; 95% ДИ 0,8–4,5) [11].

Роль факторов воспаления и протромботического состояния в развитии когнитивного дефицита у пациентов с ФП

Имеются данные, что ФП связана с активацией воспалительных механизмов, и это проявляется увеличением уровня ряда маркеров воспаления – С-реактивного белка, альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкинов-2, -6 и -8, связанных с протромботическим состоянием, вызванным ФП. Исследования на животных показали потенциальную роль пути передачи сигналов сфингозин-1-фосфата в развитии церебральной вазоконстрикции и деменции. Факторы, модулирующие активность сфингозинкиназы-1, которая фосфорилирует сфингозин до сфингозин-1-фосфата, могут способствовать критической гипоперфузии мозга [12]. Нарушение гемостатической функции крови, склонность к гиперкоагуляции, избыточное образование тромбина и фибрина также обуславливают предрасположенность к протромботическому состоянию у пациентов с ФП. В наблюдательном исследовании с участием 218 пациентов с ФП изучалась гипотеза, что у пациентов с ФП и развившейся деменцией в большей степени нарушается работа системы гемостаза, и длительная антикоагулянтная терапия защищает от этого осложнения [13]. Через 3 года наблюдения у 49 (22%) пациентов была диагностирована деменция. Маркеры коагуляции: D-димер (p=0,008), протромбиновый фрагмент 1+2 (p=0,006) и уровень комплекса тромбин-антитромбин (p=0,003) у пациентов с ФП и деменцией были выше, чем у пациентов без деменции. В многофакторном анализе наблюдалась тенденция к тому, что использование варфарина было независимо связано с более низкой распространенностью деменции (ОШ 0,5; p=0,08).

Современный подход к лечению пациентов с ФП

В течение последнего десятилетия произошло изменение парадигмы лечения пациентов с ФП от концепции «Антикоагулируй и забудь» (Anticoagulate and forget) до концепции «Комплексной защиты пациента с ФП» (Comprehensive AF care) [14]. В ранних исследованиях контроля синусового ритма у пациентов с ФП уже было показано, что агрессивный контроль одного или нескольких факторов риска сопровождался лучшей частотой поддержания синусового ритма и признаками обратного ремоделирования миокарда [15–18]. Соответственно, эти данные явились основой для нового на тот момент времени подхода к лечению пациентов с ФП, получившего название Atrial fibrillation Better Care (АВС, Лучшая забота о пациентах с ФП) [19]. Этот подход подразумевает проведе-

ние трехкомпонентного вмешательства, направленного на улучшение прогноза и качества жизни пациентов с ФП: антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта (А), контроля симптомов с помощью обсужденного с пациентом решения о проведении контроля ритма либо частоты сокращений сердца (В), контроля сердечно-сосудистых факторов риска и коморбидных заболеваний (С). Мотивом для внедрения комплексного подхода к лечению пациентов с ФП является то, что собственно ФП – это не просто изолированное нарушение ритма сердца с повышенным риском развития инсульта, но гораздо более сложное «гиперкоагуляционное состояние», ассоциированное с наличием множества коморбидных заболеваний [20]. Пациент с ФП может столкнуться с целым рядом проблем, каждая из которых требует особого внимания: высокий риск развития инсульта, повышенный риск кровотечений, угроза развития коронарных осложнений и снижения функции почек, но самое важное, у него может развиться когнитивный дефицит, который может приводить к низкой приверженности к лечению, что влечет невозможность нивелирования рисков, которым подвержен каждый пациент с ФП.

Эффективность комплексного подхода ABC в лечении пациентов с ФП в отношении риска развития неблагоприятных клинических исходов первоначально продемонстрирована в нескольких ретроспективных анализах данных отдельных исследований [21–23]. Одним из первых таких исследований явилось исследование AFFIRM, в котором было показано, что подход ABC к лечению пациентов с ФП сопровождался лучшими исходами в течение медианы длительности наблюдения 3,7 года [21]. У пациентов в группе достигнутого комплексного подхода к лечению отмечалось снижение риска смерти от всех причин на 65%, потребности в госпитализациях на 35% и совокупной частоты развития инсульта, больших кровотечений и сердечно-сосудистой смерти на 65%. В более позднем анализе данных исследования AFFIRM продемонстрирована эффективность комплексного подхода к лечению даже в наиболее «тяжелых» подгруппах пациентов с ФП, к которым были отнесены полиморбидные пациенты, пациенты, получающие большое количество лекарственных препаратов, и госпитализированные пациенты. Приверженность к подходу ABC в лечении ФП обеспечила даже в этих клинически сложных группах пациентов снижение риска смерти от всех причин и госпитализаций по любой причине на 32–41%. Более того, было показано, что с увеличением количества контролируемых критериев подхода ABC возрастала эффективность комплексного подхода к лечению [24].

Результаты проведенных к настоящему времени исследований, оценивавших подход ABC к лечению пациентов с ФП, суммированы в недавнем мета-анализе. Показано, что приверженность к комплексному лечению пациентов с ФП составила 21%, а применение подхода

ABC приводило к снижению риска смерти от всех причин на 58%, сердечно-сосудистой смертности на 63%, инсульта на 45%, больших кровотечений на 31% [25]. Таким образом, подход ABC к лечению пациентов с ФП к настоящему времени включен в несколько рекомендаций по лечению пациентов с ФП, в том числе в рекомендации Европейского общества кардиологов от 2020 г. [26]. Антикоагулянтная терапия ривароксабаном может позволить решить ряд проблем пожилого пациента с ФП, полностью реализуя концепцию комплексной защиты, включающей: профилактику тромбоэмболических событий при высоких показателях безопасности, которая может сопровождаться снижением риска кардиоваскулярных событий и защитой функции почек, возможными за счет высокой приверженности терапии [27–36].

Можно ли снизить риск развития деменции у пациентов с ФП?

Профилактика деменции требует активных действий как системы здравоохранения, так и пациента. Несколько механизмов могут быть использованы в попытке предотвратить или замедлить прогрессирование деменции у пациентов с ФП. Среди них – профилактика ишемического инсульта и поддержание синусового ритма/контроль ЧСС являются наиболее эффективными стратегиями.

Такие механизмы, как микрокровоизлияния в головной мозг, уменьшение объема мозга и его гипоперфузия являются схожими патофизиологическими факторами риска развития деменции, повлиять на которые может стратегия контроля ритма сердца. Во-первых, поскольку при ФП из-за потери вклада систолы предсердий в наполнение желудочков снижаются сердечный выброс и церебральный кровоток, восстановление синусового ритма может улучшить перфузию мозга, что приведет к лучшему когнитивному результату. Во-вторых, гипоперфузия головного мозга может быть связана с изменением ударного объема при ФП от удара к удару [37]. В наблюдательном проспективном исследовании оценивалось влияние эффективной абляции при ФП на риск развития когнитивных нарушений и деменции [38]. В исследование были включены 37908 пациентов, которые были разделены на 3 группы: перенесшие абляцию по поводу ФП (n=4212); контрольная группа того же возраста и пола с ФП без абляции (n=16848); контрольная группа того же возраста и пола без ФП (n=16848). В течение трехлетнего периода наблюдения у пациентов с ФП, подвергшихся абляции, было значительно ниже число диагностированных случаев сосудистой деменции (0,2%) по сравнению с пациентами с ФП, которым абляция не проводилась (0,9%), и пациентами без ФП (0,5%). У пациентов, подвергшихся катетерной абляции по поводу ФП, долгосрочный прогноз смерти, инсульта и деменции был аналогич-

чен таковому у пациентов без ФП. Другие типы деменции встречались реже у пациентов с абляцией по поводу ФП по сравнению с пациентами с ФП, которым абляция не проводилась (0,4 и 1,6%, соответственно); у пациентов без ФП этот показатель составил 0,7%.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения восстановление и поддержание синусового ритма могут представлять собой интерес в отношении предотвращения развития когнитивных нарушений и деменции, однако этот аспект еще требует более убедительных доказательств.

Может ли применение антикоагулянтной терапии влиять на риск развития когнитивных нарушений у пациентов с ФП?

Связь между применением антикоагулянтной терапии (АКТ) и снижением риска развития когнитивных нарушений показана в большом количестве исследований, проведенных в последние годы. В ретроспективном исследовании пациентов с ФП и без деменции показано, что пациенты, получавшие лечение прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), имели на 29% более низкий риск развития деменции по сравнению с пациентами без лечения ПОАК [39]. Интересные результаты были получены в недавнем крупном популяционном исследовании. В нем показано, что в течение 26 мес наблюдения у 347 (2,3%) из 15276 пациентов с ФП и у 1085 (1,4%) из 76096 пациентов без ФП впервые диагностирована деменция (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,2–1,5) [40]. При исключении из анализа пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе до начала периода наблюдения и цензурировании пациентов с развившимися нарушениями мозгового кровообращения результаты исследования остались прежними: скорректированное ОШ развития деменции составило 1,3 для пациентов с ФП, не получавших антикоагулянты, в сравнении с получавшими АКТ.

В недавнем ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, с участием 84521 пациента с ФП, показано, что в течение 5,9 года наблюдения деменция/когнитивные нарушения развились у 5295 пациентов. При анализе связи АКТ с риском развития деменции/когнитивных нарушений показано, что по сравнению с отсутствием лечения применение антикоагулянтов сопровождалось более низкой вероятностью развития когнитивного дефицита (отношение рисков – ОР 0,90; 95% ДИ 0,85–0,95), как и в сравнении с применением антиагрегантов (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79–0,90) [41]. К интересным выводам пришли V. Jacobs и соавт. [42], исследовав 2605 пациентов с ФП (54% мужчин, средний возраст 74 года), которые получали варфарин и не имели в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки и деменции. За первичную конечную точку приняли сочета-

ние различных типов деменции и их ассоциацию со временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне. В течение 4 лет наблюдения (медиана) деменция была диагностирована у 109 (4%) пациентов (среди них у 1,4% сенильная, у 0,3% сосудистая, у 2,5% болезнь Альцгеймера). Было показано, что с уменьшением времени пребывания в терапевтическом диапазоне МНО возрастает риск развития деменции. В сравнении с пациентами со временем пребывания в целевом диапазоне МНО >75% риск деменции возрастал в 5,3 раза при этом показателе <25%, в 4,1 раза при времени в целевом диапазоне МНО от 26 до 50% и в 2,6 раза при обсуждаемом показателе от 51 до 75%. В другом исследовании, проведенном этой же группой авторов [43], проанализированы данные 992 пациентов с ФП без нарушений мозгового кровообращения/деменции в анамнезе. В течение 4 лет наблюдения деменция развилась у 40 (4%) пациентов, самой частой формой деменции являлась болезнь Альцгеймера (54%). Было продемонстрировано, что время в терапевтическом диапазоне МНО является важным фактором, определяющим протективный эффект антагонистов витамина К в отношении развития деменции. Так, у пациентов с МНО >3 в течение >25% времени риск развития деменции увеличивался в 2,7 раза в сравнении с пациентами, у которых время нахождения в супратерапевтических уровнях МНО составило <10% (p=0,02 для тренда). Авторы пришли к выводу, что качество АКТ, выраженное временем нахождения МНО в целевом терапевтическом диапазоне, у пациентов с ФП без деменции было ассоциировано с развитием деменции.

Таким образом, пациенты с ФП, получающие антиромбоцитарную и антикоагулянтную терапию и в течение длительного времени подвергавшиеся чрезмерной антикоагуляции, попадают в группу повышенного риска развития деменции. Эти данные подтверждают важность подбора оптимальной АКТ, в том числе с точки зрения возможности снижения риска развития когнитивных нарушений и деменции.

Результаты проведенных к настоящему времени исследований не позволяют прийти к однозначному выводу о преимуществах терапии ПОАК перед терапией антагонистами витамина К в отношении риска развития когнитивного дефицита. Если в отдельных работах применение ПОАК сопровождалось более низким риском развития деменции в сравнении с варфарином [44, 45], то в других исследованиях и мета-анализах не продемонстрировано статистически значимых различий по риску развития деменции между группами ПОАК и варфарина [39, 46]. В недавнем обсервационном популяционном исследовании, в котором были проанализированы данные 53236 пациентов с ФП без деменции (59% муж-

чин, средний возраст 71 год), начавших АКТ, продемонстрировано, что в течение 20 мес наблюдения деменция развилась у 2 194 пациентов (3,6 случая на 100 пациенто-лет). При сравнении эффектов ПОАК и варфарина применение первых сопровождалось более низким риском развития деменции (ОР 0,8; 95% ДИ 0,7–0,9). При сравнении отдельных ПОАК с варфарином все 3 ПОАК были связаны с более низким риском развития деменции [47].

Таким образом, рассматривая результаты крупных исследований последних 3 лет, можно утверждать, что прием АКТ может быть связан с меньшим риском развития когнитивных нарушений по сравнению с отсутствием их назначения. В настоящее время два текущих рандомизированных контролируемых исследования сосредоточены на изучении влияния приема ПОАК в сравнении с варфарином на динамику нейрокогнитивных функций у пациентов с ФП (идентификаторы ClinicalTrials.gov NCT01994265 и NCT03061006).

Роль низкой приверженности к терапии в ухудшении прогноза пациентов с ФП

Вероятность корректного приема назначенных лекарственных препаратов лицами пожилого и старческого возраста снижается в 2–3 раза по сравнению с таковой у более молодых пациентов [48]. Существует множество причин низкой приверженности к лечению у пожилых пациентов. К ним относятся причины, связанные с пациентом, методом лечения (например, неудобный режим приема препаратов, необходимость многократного приема препаратов в течение дня), а также другие причины, которые могут быть связаны с недоверием к врачу и назначаемой им терапии. Поэтому при выборе антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с ФП важно учитывать индивидуальные потребности пациентов и особенности применения того или иного препарата. В частности, ПОАК имеют ряд преимуществ перед варфарином у пациентов с неклапанной формой ФП в виде отсутствия необходимости регулярного мониторингования гипокоагулянтного эффекта и более высокой предсказуемости фармакологического действия.

У пациентов с ФП и когнитивными нарушениями/деменцией проблема приверженности к лечению стоит особенно остро. Как было показано, снижение когнитивных функций сопровождается ухудшением памяти, в связи с чем выбранный режим терапии, в частности кратность приема лекарственных препаратов, может иметь большое значение для повышения приверженности к лечению. Не случайно отдельные авторы указывают, что в случаях, когда у пациента отмечается умеренный или тяжелый когнитивный дефицит, целесообразно начать прием ПОАК с кратностью приема один раз в сутки [49]. Аналогичные данные приводятся в Практическом руководстве Европейской ассоциации спе-

циалистов по нарушениям ритма сердца по применению пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (2021 г.). В нем отмечается, что «приверженность к приему пероральных антикоагулянтов имеет критически важное значение. Было показано, что как деменция, так и режим приема 2 раза в сутки влияют на приверженность к лечению ПОАК; поэтому препараты, принимаемые один раз в сутки, могут быть полезными» [50]. Обоснованием такого мнения служат результаты мета-анализа 29 исследований, посвященных изучению влияния кратности приема лекарственных препаратов на приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. В этой работе показано, что режим дозирования более одного раза в сутки сопровождается более низкой приверженностью к лечению в сравнении с однократным режимом. Дву- и трехкратная схема терапии ассоциируется с меньшим количеством принятых доз препарата (на 6,9 и 13,7% соответственно) и более частым изменением кратности приема препаратов (на 14,0 и 27,5% соответственно) [51]. Эти данные нашли подтверждение в результатах недавнего отечественного исследования применения ПОАК в клинической практике. В исследование был включен 431 пациент с ФП/трепетанием предсердий (средний возраст 83 года). Было показано, что применение ривароксабана позволило уменьшить вероятность случаев нарушения приверженности к лечению на 28,8% в сравнении с дабигатраном ($p < 0,01$) и на 23,9% в сравнении с апиксабаном ($p < 0,01$). При этом для ПОАК с двукратным режимом дозирования в сутки (дабигатрана и апиксабана) кратность приема нарушалась в 28 и 29% случаев соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) – в 1% [36]. Важность кратности приема ПОАК для улучшения приверженности к терапии и исходов лечения пациентов с ФП показана в недавнем исследовании у 900 пациентов с инсультом, развившимся на фоне терапии ПОАК, и 3570 пациентов без инсульта, принимавшими ПОАК (средний возраст 80 лет). Было продемонстрировано, что низкая приверженность к приему ПОАК с режимом 2 раза в сутки сопровождалась повышением риска развития ишемического инсульта на 42% (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,15–1,75), в то же время на фоне низкой приверженности к терапии ПОАК с однократным режимом дозирования повышение риска развития инсульта не выявлено [52].

Высокая приверженность к приему ривароксабана убедительно продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях в условиях клинической практики. В исследовании XANTUS [53], в котором изучалось применение ривароксабана у широкой когорты пациентов с неклапанной ФП ($n=6784$), выявлены высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением ривароксабаном: 80% больных продолжали принимать препарат в течение года, более 75% пациентов были удовлетворены лечением. При этом в общей сложно-



ОССН

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

сти у 6 522 (96,1%) пациентов не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления (большого кровотечения, инсульта, системной эмболии, смерти от любых причин) в процессе терапии. В проспективном неинтервенционном Дрезденском регистре лечение ривароксабаном в течение 2 лет наблюдения продолжали получать 79% пациентов [54], и более 50% пациентов продолжили прием ривароксабана в течение 5,5 года наблюдения [55].

Учитывая изложенное, можно высказать предположение, что терапия ривароксабаном, который следует принимать один раз в сутки у пациентов с ФП, может быть ассоциировано с большей приверженностью пациентов к лечению по сравнению с другими ПОАК. Кроме того, еще одним важным доводом в пользу выбора ривароксабана является форма выпуска в календарной упаковке, поскольку такая форма выпуска, как продемонстрировано в Кохрейновском систематическом обзоре [56], ассоциируется с увеличением количества принимаемых пациентом таблеток (разница средних 11%; 95% ДИ 6–17%).

Риск развития деменции/когнитивных нарушений возрастает особенно сильно в случае возникновения повторного инсульта. Для пациентов с инсультом в анамнезе особенно важен однократный прием препарата в сутки. Известно, что в течение первого года после инсульта у 4 из 10 пациентов развивается когнитивный дефицит [57], и это повышает вероятность забыть принять очередную дозу препарата. Кроме того, свой вклад в снижение приверженности к лечению пациентов с инсультом вносит постинсультная депрессия, которая выявляется примерно у каждого третьего пациента [58]. Еще одним из наиболее частых постинсультных нарушений является дисфагия (распространенность постинсультной дисфагии составляет от 20 до 64%) [59]. Дисфагия не только вызывает нарушение нормального потребления жидкости и пищи, но также затрудняет пациенту прием необходимых лекарственных средств. В этом аспекте имеют практическую ценность препараты малого размера (диаметр таблетки ривароксабана 6 мм по сравнению с размером капсулы дабигатрана 22 мм), что облегчает прием

препарата. В связи с этим у пациентов с инсультом в анамнезе очень важно выбрать наиболее эффективную тактику профилактики повторного инсульта [60].

Представленные данные позволяют характеризовать ривароксабан как потенциальный препарат для первичной и вторичной профилактики инсульта и его осложнений. Важно помнить, что приверженность к терапии является ключевым компонентом комплексной защиты пациентов с ФП от неблагоприятных событий.

Заключение

У пациентов с фибрилляцией предсердий отмечается снижение когнитивных функций по сравнению с пациентами без нарушения ритма сердца, что служит одной из причин снижения приверженности к лечению, приводя к прогрессированию заболевания (возрастает риск развития инсульта, системной эмболии) вплоть до фатальных исходов. Наличие когнитивного дефицита и особенно деменции не должно восприниматься как препятствие для назначения пероральных антикоагулянтов. Применение пероральных антикоагулянтов является приоритетным для пациентов с когнитивными нарушениями, а отсутствие необходимости постоянного контроля международного нормализованного отношения и однократность приема, характерные для ривароксабана, могут иметь значение для пациентов, склонных забывать принимать лекарственные препараты. Возможность комплексной защиты пациента в виде снижения риска развития инсульта при высоких показателях безопасности, снижения риска развития коронарных осложнений и уменьшения риска ухудшения функции почек, достигаемые в том числе за счет высокой приверженности к терапии ривароксабаном, являются важными аргументами в пользу выбора этого перорального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР» 01.2022(PP-M_RIV-RU-0064-1)

Статья поступила 15.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
3. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *American Heart Journal*. 2015;169(4):448–56. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.015
4. Sgallietto A, Matta M, Gaita F, Jacobs V, Bunch TJ, Anselmino M. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e000984. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000984
5. Liu D-S, Chen J, Jian W-M, Zhang G-R, Liu Z-R. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(3):298–306. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006
6. Caplan LR. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovascular Diseases*. 2018;45(3–4):149–53. DOI: 10.1159/000488063
7. Kim AT, Iwata S, Ishikawa S, Tamura S, Matsuo M, Yoshiyama T et al. Difference in risk factors of silent brain infarction between paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *IJC Heart & Vasculature*. 2021;33:100753. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100753

8. Herm J, Schurig J, Martinek MR, Höltingen R, Schirdewan A, Kirchhof P et al. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - a retrospective analysis of prospective studies. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):58. DOI: 10.1186/s12872-019-1035-1
9. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:65–74. DOI: 10.2147/VHRM.S81807
10. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Iwata S et al. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *American Heart Journal*. 2015;169(6):783–90. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.016
11. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos EJ, Melita H, Manolis AS. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? *Angiology*. 2020;71(6):498–519. DOI: 10.1177/0003319720910669
12. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *EP Europace*. 2018;20(3):408–19. DOI: 10.1093/europace/eux031
13. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1873–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00993.x
14. Hendriks JM, Gallagher C, Middeldorp ME, Lau DH, Sanders P. Risk factor management and atrial fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(Suppl 2):ii52–60. DOI: 10.1093/europace/euaa346
15. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2222–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028
16. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.002
17. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):985–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.488
18. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R et al. PREVENTion and regESSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *EP Europace*. 2018;20(12):1929–35. DOI: 10.1093/europace/euy117
19. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(11):627–8. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.153
20. van Doorn S, Tavenier A, Rutten FH, Hoes AW, Moons KGM, Geersing G-J. Risk of cardiac and non-cardiac adverse events in community-dwelling older patients with atrial fibrillation: a prospective cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021681. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021681
21. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(11):1359–1366.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.06.012
22. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(7):1261–7. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.10.022
23. Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(10):1695–703. DOI: 10.1055/s-0039-1693516
24. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive Management With the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway in Clinically Complex Patients With Atrial Fibrillation: A Post Hoc Ancillary Analysis From the AFFIRM Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(10):e014932. DOI: 10.1161/JAHA.119.014932
25. Romiti G, Pastori D, Rivera-Caravaca J, Ding W, Gue Y, Menichelli D et al. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *EP Europace*. 2021;23(Suppl 3):euab116.290. DOI: 10.1093/europace/ euab116.290
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
28. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376–82. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
29. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
30. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
31. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
32. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
33. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
34. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
35. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:107602961986853. DOI: 10.1177/1076029619868535
36. Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over

- 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10–8. [Russian: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приемственность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-20-07
37. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *EP Europace*. 2018;20(8):1252–8. DOI: 10.1093/europace/eux220
 38. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS et al. Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-Term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients Without Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(8):839–45. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x
 39. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(6):453–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx579
 40. Field TS, Weijs B, Curcio A, Giustozzi M, Sudikas S, Katholing A et al. Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the Role of Anticoagulation: A Population-Based Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(6):981–91. DOI: 10.1055/s-0039-1683429
 41. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, Tse G, Lau KK, Wei L et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Heart Rhythm*. 2020;17(5):706–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.01.007
 42. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2206–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013
 43. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(2):210–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.039
 44. Sogaard M, Skjøth F, Jensen M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB et al. Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients and Risk of Dementia: A Nationwide Propensity-Weighted Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(11):e011358. DOI: 10.1161/JAHA.118.011358
 45. Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, Claxton JS, Norby FL, Chamberlain AM et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009561. DOI: 10.1161/JAHA.118.009561
 46. Lin M, Han W, Zhong J, Wu L. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of oral anticoagulants on incidence of dementia in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(10):e14269. DOI: 10.1111/ijcp.14269
 47. Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184–95. DOI: 10.1093/europace/eaab192
 48. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler B, Breteler BH. Impaired cognitive function and compliance with antihyper-
 - tensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;70(6):561–6. DOI: 10.1067/mcp.2001.119812
 49. Pastori D, Miyazawa K, Lip GYH. Dementia and Atrial Fibrillation: A Dangerous Combination for Ischemic Stroke and Mortality. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;61(3):1129–32. DOI: 10.3233/JAD-170955
 50. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612–76. DOI: 10.1093/europace/eaab065
 51. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(5):669–80. DOI: 10.1185/03007995.2012.677419
 52. Smits E, Holthuis E, Enders D, Spentzouris G, Beier D. Stroke associated with non-adherence and non-persistence with direct oral anticoagulants in Germany. [Internet] Available at: <https://esc365.escardio.org/presentation/230677?query=Stroke%20associated%20with%20non-adherence%20and%20non-persistence%20with%20direct%20oral%20anticoagulants%20in%20Germany>
 53. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016;37(14):1145–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466
 54. Tittel L, Marten S, Naue C, Beyer-Westendorf J. 5-year outcomes from rivaroxaban therapy in atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis Research*. 2021;202:24–30. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.03.004
 55. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(05):939–49. DOI: 10.1160/TH15-10-0840
 56. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9:CD005025. DOI: 10.1002/14651858.CD005025.pub3
 57. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, Merriman NA, Donnelly N, Rohde D et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *European Stroke Journal*. 2019;4(2):160–71. DOI: 10.1177/2396987318825484
 58. Hackett ML, Pickles K. Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*. 2014;9(8):1017–25. DOI: 10.1111/ijcs.12357
 59. Rofes L, Muriana D, Palomer E, Vilardell N, Palomera E, Alvarez-Berdugo D et al. Prevalence, risk factors and complications of oropharyngeal dysphagia in stroke patients: A cohort study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30(8):e13338. DOI: 10.1111/nmo.13338
 60. Belozerceva LA, Voronina EN, Kokh NV, Tsvetovskaya GA, Mommot AP, Lifshits GI et al. Personalized approach of medication by indirect anticoagulants tailored to the patient - Russian context: what are the prospects? *EPMA Journal*. 2012;3(1):10. DOI: 10.1186/1878-5085-3-10

Остроумова О. Д.¹, Полякова О. А.¹, Листратов А. И.¹, Логунова Н. А.², Горохова Т. В.²

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

² Компания АО «Сервье», медицинский отдел, Москва, Россия

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ: КАК ПРАВИЛЬНО СДЕЛАТЬ ВЫБОР?

Для достижения целевого уровня артериального давления большинству пациентов с артериальной гипертензией (АГ) требуется назначение комбинированной терапии. При этом, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с АГ, комбинировать можно различные антигипертензивные препараты, тем не менее не все их сочетания имеют одинаковый профиль безопасности и клинической эффективности. В этом контексте особое внимание отводится комбинации ингибиторов ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и тиазидных (гидрохлоротиазид) или тиазидоподобных (хлорталидон, индапамид) диуретиков. Между диуретиками также существуют различия по механизмам действия, наличию плейотропных эффектов и органопротективных свойств, влиянию на прогноз, а также по доказательной базе. В данном обзоре литературы обсуждается место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с АГ, дается оценка основных различий, как в фармакологических, так и клинических эффектах препаратов, входящих в класс диуретиков.

Ключевые слова	Комбинированная антигипертензивная терапия; индапамид; хлорталидон; гидрохлоротиазид
Для цитирования	Ostroumova O.D., Polyakova O.A., Listratov A.I., Logunova N.A., Gorohova T.V. Thiazide and thiazide-like diuretics: how to make the right choice? <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):89–97. [Russian: Остроумова О.Д., Полякова О.А., Листратов А.И., Логунова Н.А., Горохова Т.В. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: как правильно сделать выбор? <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):89–97]
Автор для переписки	Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Диуретики на протяжении более 70 лет используются для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). Первый тиазидный диуретик хлорталидон был синтезирован в 1956 г., а самый современный представитель этой группы – индапамид – в 1974 г.; позднее, в 1987 г. появилась форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества (индапамид SR). Применение диуретиков при АГ обосновано патогенетически, поскольку в механизмах повышения артериального давления (АД) важную роль играют увеличение объема циркулирующей крови и задержка в организме ионов натрия [1, 2].

Диуретики входят в число основных пяти классов антигипертензивных препаратов (АГП), эффективность которых в предотвращении всех вариантов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижении смертности доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и которые могут применяться уже в начале антигипертензивной терапии (АГТ) [2, 3]. Исторически сложилось так, что и тиазидные, и тиазидоподобные диуретики, как правило, объединяются в одну группу «тиазиды», несмотря на существенные различия в механизме действия, клинических эффектах, профиле безопасности, а также доказательной базе [4].

Цель

Определение места тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в ведении пациентов с АГ, оценка основных различий как в фармакологических, так и клинических эффектах препаратов, входящих в класс диуретиков.

Особенности механизма действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Тиазидные диуретики, основным представителем которых является гидрохлоротиазид (ГХТЗ), действуют в основном на клетки дистального извитого канальца внутри, где блокируют реабсорбцию натрия хлорида. Это приводит к снижению объема циркулирующей крови, сердечного выброса и уровня АД. Этот эффект наступает через 1–2 ч и длится, как правило, 12–18 ч. Тиазиды – самые сильные калийвыводящие диуретики. Антигипертензивное действие тиазидных диуретиков характеризуется дозозависимым эффектом [5].

Тиазидоподобные диуретики, к которым относятся индапамид и хлорталидон, по структуре схожи с тиазидами, при этом наряду с незначительной диуретической активностью дают выраженный антигипертензивный эффект за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов [6]. При длительной терапии индапамидом отмечаются регресс гипертрофии мышечного слоя артерий и снижение сосудистого тонуса, т. е. развивается периферическая вазодилатация [7]. Индапамид традиционно относят к диуретикам, учитывая, что его применение в высоких дозах усиливает натрийурез и диурез. Однако в дозах, назначаемых для лечения АГ (0,625–2,5 мг/сут), он действует в основном как вазодилататор, при этом суточный объем мочи почти не изменяется. Тиазидоподобные диуретики обладают минимальными калийвыводящими свойствами. Являясь слабым антагонистом кальция, индапамид способен оказывать прямое

сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии: усиливает защитную функцию эндотелия, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и влияет на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, т.е. обеспечивает комплексную вазопротекцию [4]. При этом также важно отметить, что у тиазидоподобных диуретиков минимальны отрицательные метаболические и диабетогенные эффекты [8, 9].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Имеются существенные различия в основных фармакокинетических свойствах тиазидных (ГХТЗ) и тиазидоподобных (хлорталидон, индапамид) диуретиков.

Тиазидоподобные диуретики имеют существенно больший период полувыведения по сравнению с тиазидами: для ГХТЗ этот показатель составляет 6–14 ч, для хлорталидона – 40–60 ч, для индапамида – до 14–24 ч [10]. Длительность действия ГХТЗ варьирует, составляя в среднем 6–12 ч, для индапамида – ≥ 24 ч, для хлорталидона – 48–72 ч (табл. 1, адаптировано по [10]). ГХТЗ имеет дозозависимый характер влияния на уровень офисного АД, у индапамида такая зависимость не выявлена,

Таблица 1. Различия фармакокинетических свойств тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Параметр	Тиазидные диуретики		Тиазидоподобные диуретики	
	ГХТЗ	хлорталидон	индапамид	
Биодоступность, %	70	65	95	
Период полувыведения $T_{1/2}$, ч	6–14	40–60	14–24	
Продолжительность действия, ч	6–12	48–72	24	

ГХТЗ – гидрохлортиазид.

Таблица 2. Различия свойств и плейотропных эффектов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Параметр	Тиазидные диуретики		Тиазидоподобные диуретики	
	ГХТЗ	хлорталидон	индапамид	
Липофильность	Низкая	н.д.	В 5–80 раз выше, чем у тиазидных диуретиков	
↓ ответа на активацию симпатической нервной системы	Слабое	Сильное	Сильное	
↓ ответа на вызванную адреналином агрегацию тромбоцитов	Слабое	Сильное	Сильное	
Ингибирование изоферментов карбоангидразы	Слабое	Сильное	Сильное	
Доказанное ренопротективное действие	Нет	Да	Да	
Увеличение ИАП-1 (протромботическое действие)	Да	н.д.	н.д.	
Длительное действие	Нет	Да	Да	
Преимущественно снижают АД через вазодилатацию	Нет	Да	Да	
Минимальное влияние на уровни липидов и углеводов	Нет	Нет	Да	
Минимальное влияние на уровни Na^+ и K^+ в сыворотке	Нет	Нет	Да	

АД – артериальное давление; ГХТЗ – гидрохлортиазид; K^+ – калий; Na^+ – натрий; н.д. – нет данных; ИАП – ингибитор активатора плазминогена. ↓ – снижение.

в то время как для хлорталидона предполагается наличие как дозозависимого, так и дозозависимого механизма действия. Имеются сведения об эквивалентных дозах данных диуретиков: ГХТЗ в дозе 25 мг по своим клиническим эффектам соответствует 12,5 мг хлорталидона и 1,5 мг индапамида замедленного высвобождения [10]. Кроме того, индапамид обладает существенно более высокой биодоступностью по сравнению с ГХТЗ и хлорталидоном [1, 11].

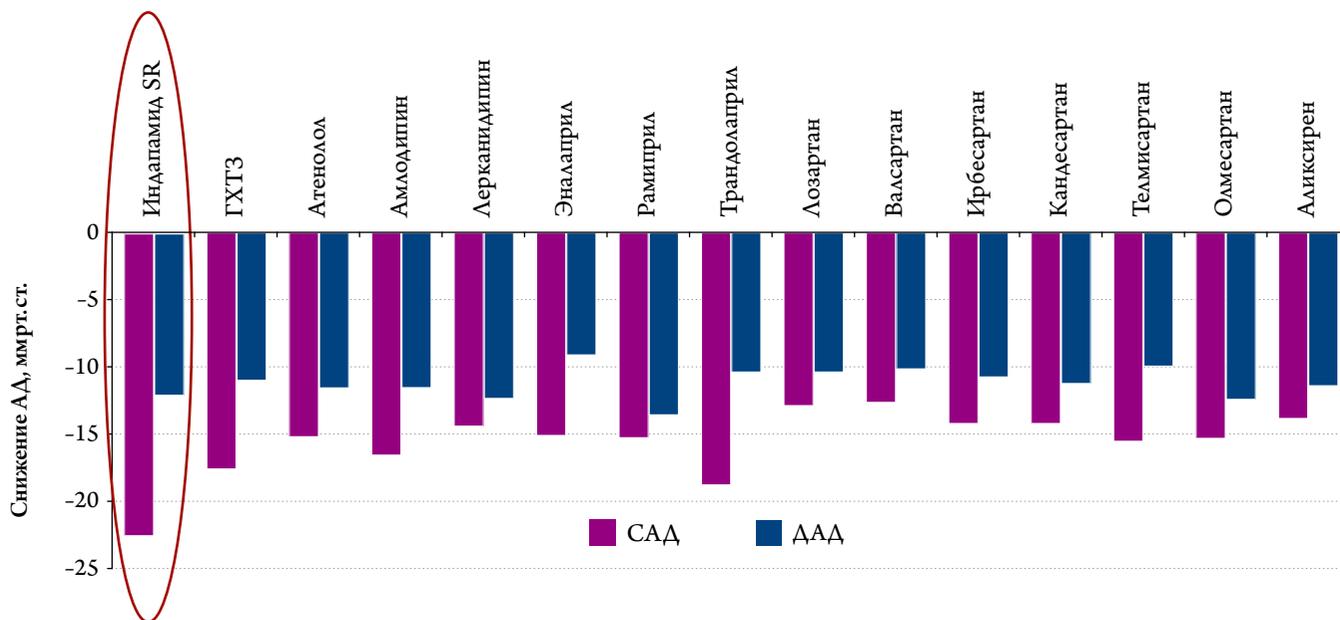
Диуретики различаются по структуре, липофильности, гидрофильности, плейотропным эффектам (табл. 2, адаптировано по [12]).

Эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в снижении артериального давления

Традиционно считается, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики в равной степени снижают АД. Однако вследствие различий в фармакокинетических свойствах, различия зависимости доза–эффект между этими группами препаратов по антигипертензивной эффективности становятся более очевидными. Ряд мета-анализов подтверждают эти различия между подклассами диуретиков. Так, в мета-анализах М. Ernst и соавт. [13, 14], по данным суточного мониторирования АД показано, что по своей антигипертензивной активности хлорталидон превосходит ГХТЗ в среднем на 4,5–6,2 мм рт. ст. по систолическому АД (САД) и на 2,9–6,7 мм рт. ст. по диастолическому АД (ДАД).

По данным мета-анализа J.P. Vague и соавт. [15], включавшего 80 исследований за период 1973–2007 гг. и 10818 пациентов, индапамид SR (форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества), в отличие от ГХТЗ, оказался наиболее эффективным антигипертензивным препаратом при сравнении с другими классами АГП. Кроме того, был еще раз убе-

Рисунок 1. Выраженность снижения АД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами



АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ГХТЗ – гидрохлортиазид; индапамид SR – форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества.

Таблица 3. Дозозависимые эффекты диуретиков на снижение офисного АД

Снижение АД, мм рт. ст.	Гидрохлортиазид, мг			Индапамид SR*, мг
	>25	12,5–50	50	1,5
САД	18,8	10,7	19,3	22,3
ДАД	11,0	7,9	14,0	11,7

АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; * – форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества.

дительно показан дозозависимый эффект ГХТЗ (рис. 1, табл. 3, адаптировано по [15]).

В Кокрейновском мета-анализе [10] показано, что снижение офисного САД на 8,7–11,9 мм рт. ст. достигается при использовании индапамида в дозе 1,5–5 мг, и в отношении снижения САД индапамид 1,5 мг эквивалентен ГХТЗ 25–50 мг. Из результатов мета-анализа следует, что антигипертензивный эффект индапамида 1,5 мг и хлорталидона 12,5–75 мг не зависит от дозы, в то время как на фоне использования ГХТЗ снижение АД возрастает с менее 5 мм рт. ст. в дозе 6,25 мг до 10,5 мм рт. ст. в дозе 50 мг.

Сходные данные в отношении антигипертензивного эффекта тиазидоподобных диуретиков получены в мета-анализе G. C. Roush и соавт., включавшем 14 РКИ [16]. Индапамид и хлорталидон превосходили ГХТЗ по степени снижения САД: на 5,1 ($p=0,004$) и 3,6 мм рт. ст. ($p=0,52$), соответственно.

В другом мета-анализе, W. Liang и соавт. [17], тиазидоподобные диуретики (индапамид, хлорталидон) по сравнению с тиазидными также продемонстрировали более высокую антигипертензивную эффективность в отноше-

нии снижения как САД на 5,59 мм рт. ст. ($p<0,001$), так и ДАД на 1,98 мм рт. ст. ($p=0,003$).

Другой клинически важный вопрос – длительность действия препаратов, так как уровень АД в период сна (ночные часы) наиболее значим по сравнению с уровнем АД в период бодрствования (в дневные часы) и офисными значениями АД [18]. В данном случае различия между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками также очевидны. Тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон имеют существенно более продолжительный период полувыведения (>24 ч) по сравнению с ГХТЗ (<24 ч) и реализуют свои фармакологические эффекты на протяжении более продолжительного периода времени. Вместе с тем есть данные, что ГХТЗ реализует свой клинический эффект только днем, не влияя на АД в ночные часы [19]. По данным исследования X-CELLENT, индапамид оказывал антигипертензивный эффект на протяжении всех суток как в дневное, так и ночное время [20]. Кроме того, в исследовании X-CELLENT показано нивелирующее влияние индапамида на повышенную вариабельность АД, которая ассоциирована с развитием ССО и прогрессированием поражения органов-мишеней [21].

Органопротективные свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Выбор того или иного АГП у конкретного пациента основывается не только на антигипертензивной эффективности препарата, но и зависит от его органопротективных свойств, позволяющих снизить риск развития ССО и улучшить прогноз для пациента, поскольку поражения органов-мишеней повышают вероятность развития неблагоприятных коронарных, цереброваскулярных и почечных исходов [16, 22–25]. Так, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) в 1,6–3,5 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сердечно-сосудистой смертности и смертности от любой причины [16], в 8 раз увеличивает риск развития сердечной недостаточности [16] и в 2–3 раза – риск развития инфаркта миокарда и инсульта [22]. Повышение экскреции альбумина с мочой примерно в 3 раза увеличивает риск развития ССО [23]. При наличии когнитивных нарушений в 6,6 раза повышается риск развития деменции [24], а уменьшение средней оценки по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) на каждые 5 баллов ассоциировано с увеличением смертности от любой причины на 34% [25].

Различия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков прослеживаются в отношении их влияния на основные органы-мишени АГ (сердце, почки, головной мозг).

Маркером субклинического поражения сердца при АГ служит ГМЛЖ. Имеются данные, демонстрирующие различия во влиянии на регресс ГМЛЖ между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в РКИ (n=151) [26] только терапия индапамидом в отличие от ГХТЗ способствовала уменьшению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), несмотря на сопоставимое снижение ДАД после 6 мес терапии.

В мета-анализе G. Roush и соавт. [16], включавшем 12 РКИ, также продемонстрированы различия между диуретиками в отношении регресса ГМЛЖ. Индапамид, хлорталидон и калийсберегающие диуретики, в отличие от ГХТЗ в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обеспечили статистически значимое снижение массы миокарда ЛЖ.

Различные диуретики по-разному влияют и на состояние функций почек. В исследовании S. Wang и соавт. [27] при добавлении индапамида 1,5 мг или ГХТЗ 12,5 мг к терапии лозартаном у пациентов с плохо контролируемой АГ через 24 нед наблюдения отмечалась более выраженная положительная динамика маркеров поражения почек (альбумин-креатининовое отношение, уровень в моче липокалина, являющегося маркером острого повреждения почек, индекса резистивности в почечной артерии) в группе индапамида, в отличие от группы ГХТЗ.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании NESTOR (n=570) [28] изучалось влияние терапии индапамидом 1,5 мг или эналаприлом 10 мг на выраженность микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом (СД); продемонстрировано статистически значимое снижение в моче отношения альбумин/креатинин по сравнению с исходными значениями через 1 год терапии: в группе индапамида – на 35%, в группе эналаприла – на 39%. Различия между группами по этому параметру отсутствовали. В группе индапамида наблюдалось статистически значимо (p=0,02) более выраженное снижение офисного САД по сравнению с таковым в группе эналаприла на 23,8±13,3 и 21,0±14,3 мм рт. ст., соответственно. Для хлорталидона подобного нефропротективного действия в литературе не описано.

Влияние АГТ на риск когнитивных нарушений и деменции является также важным аспектом ведения пациентов с АГ. В исследовании SHEP (n=4736) у пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ (ИСАГ) терапия хлорталидоном и ателололом не продемонстрировала статистически значимого влияния на частоту возникновения новых случаев деменции [29]. Подгрупповой анализ исследования HYVET-COG [30] (n=3336) у пациентов старше 80 лет без деменции через 2,2 года наблюдения продемонстрировал существенное снижение смертности в группе лечения индапамидом по сравнению с плацебо без значимых различий по риску развития новых случаев деменции.

В исследовании PROGRESS [31] у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (n=6105; средний возраст 64 года) АГТ на основе периндоприла и индапамида через 3,94 года наблюдения при оценке состояния когнитивных функций с помощью шкалы MMSE приводила к статистически значимому снижению частоты развития когнитивных нарушений на 19% (p=0,01). Кроме того, изучаемая АГТ с индапамидом привела к статистически значимому снижению риска наступления таких комбинированных конечных точек, как ухудшение когнитивных функций в сочетании с повторным инсультом на 45% (p<0,001) и деменция с повторным инсультом на 34% (p=0,03). Отмечался тренд к более выраженному эффекту комбинированной АГТ в профилактике деменции – снижение риска на 23% (p=0,05) по сравнению с монотерапией ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – уменьшение риска на 8% (p=0,6) [31].

Данные мета-анализов также демонстрируют снижение риска когнитивных нарушений на фоне АГТ с применением диуретиков. Так, мета-анализ данных 4 РКИ (PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET, n=14946) пока-

Таблица 4. Различия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков по основным органопротективным свойствам

Параметр	Тиазидные диуретики		Тиазидоподобные диуретики	
	ГХТЗ	хлор-талидон	индапамид	
Влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка	Нет [16]	Да [33]	Да [34]	
Влияние на альбуминурию	Нет [35]	Нет [36]	Да [28]	
Замедление темпов прогрессирования когнитивных нарушений/снижение риска развития деменции	Нет [37]	Нет [38, 39]	Да [31]	

ГХТЗ – гидрохлортиазид.

зал снижение риска развития новых случаев деменции на 13% ($p=0,045$) [30].

В мета-анализе P. Tully и соавт. [32] ($n=52599$; 3444 случая деменции, средний возраст 76,1 года, средняя длительность наблюдения 6,1 года) применение диуретиков статистически значимо снижало риск развития деменции на 17% ($p<0,0001$), в том числе деменции при болезни Альцгеймера на 18% ($p=0,004$).

Данные по основным органопротективным эффектам тиазидных и тиазидоподобных диуретиков представлены в табл. 4 [16, 28, 31–39].

Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на сердечно-сосудистые исходы

Ряд РКИ демонстрируют кардио- и церебропротективные эффекты тиазидоподобных диуретиков. Так, в исследовании HYPVET [40] у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше ($n=3845$) АГТ, основанная на индапамиде, приводила к снижению риска смерти от всех причин на 21% ($p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности – на 23% ($p=0,06$), инсульта – на 30% ($p=0,06$), ССО – на 34% ($p<0,001$), хронической сердечной недостаточности – на 64% ($p<0,001$). В исследовании PATS [41] у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе ($n=5665$; средний возраст около 60 лет) через 2 года наблюдения, на фоне монотерапии индапамидом 2,5 мг, частота развития новых случаев инсульта была статистически значимо ниже в группе активного лечения на 29% ($p=0,0009$).

В систематическом обзоре и мета-анализе, в котором представлены такие РКИ, как HYPVET, PATS, ADVANCE и PROGRESS ($n=12113$) [42] длительная терапия, включавшая индапамид, приводила к снижению риска смерти от всех причин на 15% ($p=0,0012$), сердечно-сосудистой смертности – на 21% ($p<0,01$) и развития фатального инсульта – на 37% ($p<0,01$) [42].

С точки зрения влияния на «твердые» конечные точки (смерть, инсульт) наиболее показательны данные ряда мета-анализов, поскольку они демонстрируют суще-

ственные различия между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

В мета-анализе P. Chen и соавт. [43] по оценке кардиопротективных эффектов тиазидоподобных (индапамид и хлорталидон) и тиазидных диуретиков (хлортиазид и ГХТЗ) по сравнению с плацебо, в который было включено 19 РКИ ($n=112113$), средняя длительность периода наблюдения 3,91 года, показано статистически значимое снижение риска развития ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, стенокардия напряжения, аритмия, сердечная недостаточность) на 14% ($p=0,007$). Дальнейший подгрупповой анализ выявил статистически значимое снижение риска развития ССО в подгруппе тиазидоподобных диуретиков на 22% ($p<0,001$), в подгруппе тиазидных диуретиков статистически значимого снижения частоты развития ССО не отмечалось. Применение тиазидоподобных диуретиков также ассоциировалось с 43% статистически значимым снижением риска развития сердечной недостаточности и 18% снижением риска развития инсульта, в то время как у тиазидных диуретиков статистически значимого снижения частоты развития сердечной недостаточности и инсульта не отмечено [43].

В мета-анализе R. H. Olde Enberink и соавт. [44] лечение тиазидоподобными, но не тиазидными диуретиками сопровождалось статистически значимым снижением смертности от всех причин по сравнению с таковой в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,84; 95% доверительный интервал – ДИ 0,74–0,96). В другом мета-анализе C. Thomopoulos и соавт. [45] только терапия индапамидом приводила к статистически значимому снижению риска смерти от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,99).

Профиль безопасности и переносимости тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Важным аспектом АГТ является ее профиль безопасности и переносимости, и здесь тиазидоподобные диуретики по сравнению с тиазидными имеют ряд преимуществ. В частности, в объединенном анализе клинических исследований III фазы ($n=1195$) [41] показано, что индапамид не оказывает значимого влияния на лабораторные показатели (уровень липидов, глюкозы, мочевой кислоты в крови). Уровень мочевой кислоты транзитно повышался, однако быстро вернулся в референсный диапазон.

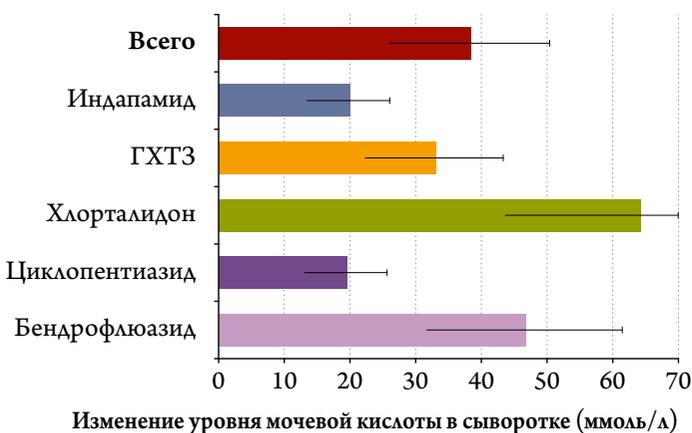
Метаболическая нейтральность индапамида была также продемонстрирована у пожилых пациентов и пациентов с СД 2-го типа в исследованиях NESTOR и HYPVET [28, 40]. В исследовании NESTOR [28] длительное применение (на протяжении 12 мес) индапамида у пожилых пациентов с микроальбуминурией и СД 2-го типа ($n=187$,

Таблица 5. Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на биохимические показатели крови и функцию почек

Показатель	ГХТЗ	Хлорталидон	Индапамид SR*
Калий сыворотки крови	↓+	↓++	↓
Глюкоза сыворотки крови	↑	↑	Нейтрально**
Липиды сыворотки крови	↑	Смешанные данные	Нейтрально
Мочевая кислота	↑	↑+	↑+
Функция почек	↓	↓	Нейтрально

ГХТЗ – гидрохлортиазид; SR – замедленное высвобождение; +, ++, +++ – интенсивность влияния от мягкого до умеренного и интенсивного. * – форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества; ** – Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Арифон® Ретард (АО «Сервье», Франция), возможно повышение концентрации глюкозы в крови (частота неизвестна), также имеется указание на необходимость контроля уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, а также особенно при наличии гипокалиемии. ↑ – повышение; ↓ – понижение.

Рисунок 2. Изменение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (ммоль/л) по данным Кокрейновского обзора



ГХТЗ – гидрохлортиазид.

возраст 65–80 лет) сопровождалось положительными метаболическими эффектами: уровень липидов, глюкозы в плазме крови натощак и гликированного гемоглобина оставались без значимых изменений в течение всего периода наблюдения. Различия между группами индапамида и эналаприла отмечены только в отношении уровня калия и мочевой кислоты.

Как было показано в Кокрейновском систематическом обзоре по диуретикам [10], хлорталидон и ГХТЗ, в отличие от индапамида, оказывают более выраженное влияние на метаболические параметры, в частности, на уровень мочевой кислоты (табл. 5 [4, 10] и рис. 2, адаптировано по [10]).

Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о повышении риска развития новых случаев подагры на фоне приема хлорталидона и ГХТЗ [46]. Так, ретроспективный когортный анализ, проведенный в США, включавший 1011 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет, без диагноза подагры в прошлом, получавших по поводу лечения АГ хлорталидон, и 2022 пациента, получавших ГХТЗ, выявил развитие новых случаев подагры у 17 (1,68%) пациентов в группе хлорталидона и 22 (1,29%) в группе ГХТЗ

($p=0,27$). Среднедневная доза для хлорталидона составляла 22,7 мг, для ГХТЗ – 24,3 мг.

В мета-анализе М. А. Peterzan и соавт. [47] показано, что снижение уровня калия в крови на 0,4 ммоль/л было достигнуто при использовании хлорталидона в дозе, в 4 раза меньшей, чем ГХТЗ, как на фоне расчетной дозы (11,9 и 40,5 мг соответственно), а повышение содержания уратов в плазме крови (на 36 мкмоль/л) отмечалось при использовании ГХТЗ в дозе 12,3 мг, хлорталидона – в дозе 8,9 мг.

При прямом сравнении ГХТЗ 25 мг и индапамида 1,5 мг выявлены преимущества в профиле переносимости в пользу последнего [48], который проявлял метаболическую нейтральность, тогда как на фоне терапии ГХТЗ отмечалось повышение уровня глюкозы и липидов в крови. В другом исследовании [49] у пожилых пациентов ($n=524$) после 12 нед лечения умеренная/тяжелая гипокалиемия (уровень калия $<3,0$ ммоль/л) в группе ГХТЗ 25 мг (2,3%) развивалась чаще, чем в группе индапамида 1,5 мг (0,6%).

Данные ряда работ также свидетельствуют о статистически значимом повышении уровня креатинина в крови на фоне применения ГХТЗ и хлорталидона [50, 51]. При вторичном анализе данных исследования Syst-Eur ($n=4406$) [45] у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ добавление ГХТЗ 12,5–25 мг/сут к терапии нитрендипином 10–40 мг/сут и, при необходимости, эналаприлом 5–20 мг/сут способствовало статистически значимому повышению уровня креатинина на 6,7 мкмоль/л ($p<0,001$) по сравнению с исходным, хотя следует отметить, что ГХТЗ назначался лишь 3-м препаратом, если на фоне терапии нитрендипином в комбинации с эналаприлом не были достигнуты целевые уровни АД. В исследовании SHEP [51] применение хлорталидона в дозе 12,5–25 мг (с добавлением атенолола при необходимости) на протяжении 3 лет привело к повышению уровня креатинина на 2,8 мкмоль/л по сравнению с таковым в группе плацебо.

Таблица 6. Позиции тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в зарубежных руководствах по АГ

Руководства	Год	Позиция в руководствах
ISH [52]	2020	Тиазидоподобный диуретик более предпочтителен, чем тиазидный
NICE [53]	2019	Тиазидоподобные диуретики, такие как индапамид, более предпочтительны, чем традиционные тиазидные, такие как бендрофлуметиазид или гидрохлоротиазид
ADA [54]	2018	Отмечается превосходство тиазидоподобных диуретиков вследствие их более длительного действия и положительного влияния на прогноз
ACC/АНА [55]	2017	Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, но предпочтительнее хлорталидон
Канадские рекомендации по АГ [56]	2020	Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, но предпочтительнее тиазидоподобные диуретики более длительного действия
ESH/ESC [2]	2018	Тиазидные/тиазидоподобные диуретики в одинаковой степени рекомендуются
LASH [57]	2017	Тиазидные диуретики, индапамид, хлорталидон в одинаковой степени рекомендуются; индапамид рассматривается как приоритетный препарат у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе

ISH – International Society of Hypertension (Международное общество по АГ); NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании); ADA – American Diabetes Association (Американская ассоциация диабета); ACC/АНА – American College of Cardiology/American Heart Association (Американская ассоциация сердца/Американский колледж кардиологов); LASH – Latin American Society of Hypertension (Общество по АГ Латинской Америки); ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (Европейское общество по АГ/Европейское общество кардиологов); АГ – артериальная гипертензия; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Позиции тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в клинических рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией

Во многих зарубежных рекомендациях по АГ отдается предпочтение именно тиазидоподобным диуретикам перед классическими тиазидными представителями диуретиков [52–57]. Основные положения ведущих руководств по ведению пациентов с АГ представлены в табл. 6.

В Российских клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [3] подчеркивается важность применения диуретиков в лечении пациентов с АГ, поскольку их эффективность и безопасность в предотвращении всех вариантов ССО и смертности подтверждены в РКИ и мета-анализах. При этом отмечается, «в отсутствие прямых сравнительных исследований между различными типами диуретиков и с учетом того, что ГХТЗ является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, хлорталидона и индапамида». Тем не менее обращается внимание на важный дифференцирующий момент для тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в отношении повышения уровня мочевой кислоты: «подагра и гиперурикемия служат абсолютным противопоказанием к назначению ГХТЗ и хлорталидона и относительным противопоказанием к назначению индапамида».

В отношении назначения фиксированных комбинаций (ФК) АГП Российские рекомендации по АГ также поддерживают ведущие зарубежные рекомендации, в которых считают, что комбинация АГП рекомендована уже в начале АГТ, предпочтительно в виде ФК [2, 3, 52–57]. Основным ее преимуществом является использование

минимальных и средних доз нескольких препаратов, потенцирующих антигипертензивное действие друг друга и нивелирующих побочные эффекты.

Диуретики вызывают компенсаторную активацию РААС и симпатико-адреналовой системы, которая может быть минимизирована сочетанным использованием диуретиков с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

Основным аргументом в пользу применения диуретиков в составе комбинированной терапии АГ является их способность увеличивать антигипертензивную эффективность других препаратов.

В рекомендациях по АГ подчеркивается, что у пациентов, не достигших целевого уровня АД при приеме моно- или комбинированной АГТ, не включавшей диуретики, рекомендуется назначение низких доз тиазидных или тиазидоподобных диуретиков в составе комбинированной терапии с БРА, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция для усиления антигипертензивного эффекта и достижения целевого уровня АД [2, 3].

Заключение

Таким образом, при выборе диуретика представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного препарата при лечении пациентов с артериальной гипертензией с учетом их фармакологических свойств, длительности действия, наличия органопротективных и метаболических эффектов, а также влияния на сердечно-сосудистый прогноз.

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании АО «Сервье».

Статья поступила 02.10.2021

- Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(4):527–47. DOI: 10.1517/14656566.2014.879118
- 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
- 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., Шляхто 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
- Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension*. 2019;37(8):1574–86. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002088
- Radchenko A.D. Thiazide or thiazide-like diuretics in treatment of arterial hypertension? *Arterial'naya gipertenziya*. 2018;6(56):31–49. [Russian: Радченко А.Д. Тиазидные или тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии? Артериальная гипертензия. 2017;6(56):31–49]. DOI: 10.22141/2224-1485.6.56.2017.120323
- Campbell DB. The possible mode of action of indapamide: a review. *Current Medical Research and Opinion*. 1983;8(Suppl 3):9–24. DOI: 10.1185/03007998309109832
- Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Akimov A.E., Gnidkina N.A., Kochetov A.G. Indapamide retard in complex therapy of patients with chronic heart failure and arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(2):43–7. [Russian: Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Акимов А.Е., Гнидкина Н.А., Кочетов А.Г. Опыт применения индапамида ретард в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(2):43–7]
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension*. 2006;48(2):219–24. DOI: 10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
- Shafi T, Appel LJ, Miller ER, Klag MJ, Parekh RS. Changes in Serum Potassium Mediate Thiazide-Induced Diabetes. *Hypertension*. 2008;52(6):1022–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119438
- Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5:1–185. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2
- Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(1):5–13. DOI: 10.1177/1074248413497257
- DiNicolantonio JJ. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012;13(6):807–14. DOI: 10.1517/14656566.2012.670636
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH. Meta-Analysis of Dose-Response Characteristics of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone: Effects on Systolic Blood Pressure and Potassium. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(4):440–6. DOI: 10.1038/ajh.2010.1
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JGG, Phillips BB, Zimmerman MB et al. Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure. *Hypertension*. 2006;47(3):352–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3
- Bague J, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure: Clinical Drug Investigation. 2007;27(11):735–53. DOI: 10.2165/00044011-200727110-00001
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Kostis JB, Ernst ME, Sica DA. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2018;36(6):1247–55. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001691
- Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(11):2634–42. DOI: 10.1111/jcmm.13205
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McCloskey S et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46(1):156–61. DOI: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a
- Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole AV, Kshirsagar PP et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(4):379–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.083
- Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of Antihypertensive Agents on Blood Pressure Variability: The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension*. 2011;58(2):155–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383
- Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologia*. 2017;57(12):62–72. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. Кардиология. 2017;57(12):62–72]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *European Heart Journal*. 1992;13(Suppl D):82–8. DOI: 10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82
- Samuelsson O. Hypertension in middle-aged men. Management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Medica Scandinavica. Supplementum*. 1985;702:1–79. PMID: 3866485
- Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317–25. DOI: 10.1212/WNL.000000000000055
- An J, Li H, Tang Z, Zheng D, Guo J, Liu Y et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e008252. DOI: 10.1161/JAHA.117.008252
- Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993;22(Suppl 6):S106–110. PMID: 7508055
- Wang S, Li J, Zhou X, Liu K, Zhang X, Meng Q et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31(12):848–54. DOI: 10.1038/jhh.2017.51
- Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. *Journal of Hypertension*. 2004;22(8):1613–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107

30. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(8):683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
31. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S et al. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1069. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
32. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *Journal of Hypertension*. 2016;34(6):1027–35. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000868
33. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Neaton JD et al. Comparison of Five Antihypertensive Monotherapies and Placebo for Change in Left Ventricular Mass in Patients Receiving Nutritional-Hygienic Therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995;91(3):698–706. DOI: 10.1161/01.CIR.91.3.698
34. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. PMID: 11057435
35. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ*. 1993;306(6871):175–82. DOI: 10.1136/bmj.306.6871.175
36. Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, Figueiredo Neto JA, Scala LCN, Whelton PK, Mosele F et al. Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amiloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(12):e004248. DOI: 10.1161/JAHA.116.004248
37. Tedesco M, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 1999;12(11 Pt 1):1130–4. DOI: 10.1016/S0895-7061(99)00156-9
38. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(19):2154–60. PMID: 7944835
39. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, Wan JY, Ferrucci L et al. Dementia and Disability Outcomes in Large Hypertension Trials: Lessons Learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Trial. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(1):72–8. DOI: 10.1093/aje/153.1.72
40. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
41. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese Medical Journal*. 1995;108(9):710–7. PMID: 8575241
42. Chalmers J, Mourad JJ, De Champvallins M, Mancia G. Benefit of indapamide-based treatment on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2019;37:e57. DOI: 10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8
43. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(12):1453–63. DOI: 10.1093/ajh/hpv050
44. Olde Engberink RHG, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born B-JH. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
45. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – Overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):195–211. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000447
46. Wilson L, Nair KV, Saseen JJ. Comparison of New-Onset Gout in Adults Prescribed Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(12):864–8. DOI: 10.1111/jch.12413
47. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637
48. Semenkin A.A., Zhivilova L.A., Golevtsova Z.Sh., Protskiy I.A., Nazarov A.G., Potapov V.V. et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologiya*. 2006;46(5):35–9. [Russian: Семенкин А.А., Живилова Л.А., Голевцова З.Ш., Процкий И.А., Назаров А.Г., Потапов В.В. и др. Сравнительная оценка гипотензивных, метаболических и эндотелиальных эффектов индапамида-ретарда и гидрохлортиазиды у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2006;46(5):35-9. PMID: 16858352]
49. Emeriau J-P, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *Journal of Hypertension*. 2001;19(2):343–50. DOI: 10.1097/00004872-200102000-00023
50. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Journal of Hypertension*. 2001;19(3):511–9. DOI: 10.1097/00004872-200103000-00020
51. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(7):741–51. DOI: 10.1001/archinte.158.7.741
52. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of Hypertension*. 2020;38(6):982–1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002453
53. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *British Journal of General Practice*. 2020;70(691):90–1. DOI: 10.3399/bjgp20X708053
54. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86–104. DOI: 10.2337/dc18-S009
55. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Denison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
56. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):596–624. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
57. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *Journal of Hypertension*. 2017;35(8):1529–45. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001418

Шарапова Ю.Ш., Ускач Т.М., Нарусов О.Ю., Сафиуллина А.А.,
Сапельников О.В., Makeev M.I., Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Терещенко С.Н.
ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Опыт комплексного применения модуляции сердечной сократимости устройством Optimizer Smart и эндоваскулярной реконструкции митрального клапана системой MitraClip в лечении сердечной недостаточности

На фоне оптимальной медикаментозной терапии пациентке 58 лет с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и митральной регургитацией было имплантировано устройство Optimizer Smart для модуляции сердечной сократимости и проведена транскатетерная пластика митрального клапана с помощью системы MitraClip. Комплексная терапия привела к значительному клиническому улучшению и положительной динамике эхокардиографических показателей.

<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; митральная регургитация; модуляция сердечной сократимости; Optimizer Smart; транскатетерная реконструкция митрального клапана; MitraClip
<i>Для цитирования</i>	Sharapova Yu.Sh., Uskach T.M., Narusov O.Yu., Safullina A.A., Sapelnikov O.V., Makeev M.I. et al. Experience of complex application of cardiac contractility modulation by Optimizer Smart System and endovascular mitral valve repair by the MitraClip System in the treatment of heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):98–105. [Russian: Шарапова Ю.Ш., Ускач Т.М., Нарусов О.Ю., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В., Makeev M.I. и др. Опыт комплексного применения модуляции сердечной сократимости устройством Optimizer Smart и эндоваскулярной реконструкции митрального клапана системой MitraClip в лечении сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2022;62(1):98–105]
<i>Автор для переписки</i>	Шарапова Юлдуз Шамсиддиновна. Email: yulduzsharapova@mail.ru

Введение

Современное лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) направлено как на улучшение прогноза пациентов, так и на повышение качества жизни и снижение частоты госпитализаций [1–6]. Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН его основу составляет медикаментозная терапия, которая, кроме давно применяющихся ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и диуретиков, включает такие эффективные препараты, как антагонисты рецепторов ангиотензина II и неприлизина ингибиторы (АРНИ), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2), доказавшие в рандомизированных контролируемых исследованиях благоприятное влияние на прогноз [7–9].

Помимо оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), в последнее время у пациентов с ХСН все чаще применяются имплантация кардиовертера-дефибрилятора (ИКД), сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), модуляция сердечной сократимости (МСС), эндопротезирование клапанов и др. [2, 7].

С учетом отсутствия эффекта от СРТ у пациентов с сердечной недостаточностью и узким комплексом QRS, в настоящее время возрастает интерес к альтернативному электрофизиологическому методу лечения – имплантируемым устройствам для МСС. Основным механизмом данного метода является нанесение электрических

импульсов в межжелудочковую перегородку в абсолютно рефрактерный период сокращения, что приводит к положительному инотропному эффекту без увеличения потребности миокарда в кислороде [10, 11].

Одной из значимых патологий, часто обусловленной перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), является ишемическая митральная регургитация (МР) [12], которая занимает одно из лидирующих мест среди клапанных поражений сердца и способствует развитию или усугублению тяжести ХСН и ассоциируется с плохим прогнозом [13]. По мере прогрессирования митральная регургитация может приводить к гемодинамически значимой структурно-функциональной перестройке клапанного аппарата, диктующей необходимость хирургического вмешательства [14]. В связи с расширением возможностей хирургического лечения МР, в том числе неуклонным ростом малоинвазивных транскатетерных операций на митральном клапане, важным является определение четких показаний к оперативному лечению [15]. MitraClip – система для транскатетерной реконструкции митрального клапана, которая является вариантом лечения для отдельных групп пациентов с первичной или вторичной митральной регургитацией. Имплантация устройства показана пациентам с высоким риском открытой операции [16, 17].

Приводим клинический случай применения у пациентки с ХСН МСС-терапии устройством Optimizer Smart и эндоваскулярной реконструкцией митрального клапана системой Mitra-clip.

Клинический случай

Пациентка Ж., 58 лет, впервые была госпитализирована в НМИЦ Кардиологии с декомпенсацией ХСН в апреле 2019 года. Пациентка предъявляла жалобы на одышку при минимальной физической активности и в покое, патозность нижних конечностей, выраженную слабость.

За год до госпитализации (весной 2018 года) перенесла ИМ с подъемом сегмента ST переднераспространенной локализации с формированием аневризмы верхушки левого желудочка и ишемической митральной недостаточности. В остром периоде была выполнена ангиопластика со стентированием ствола левой коронарной артерии. Также у пациентки было диагностировано нарушение ритма сердца в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) и впервые выявлен сахарный диабет 2 типа. Через месяц после ИМ пациентка перенесла массивную двустороннюю тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), по поводу чего проводился системный тромболизис. Обращало на себя внимание, что тромбоэмболия развилась на фоне регулярного приема многокомпонентной антитромботической терапии, в связи с чем проводился диагностический поиск по поводу тромбофилических состояний. Тромбофилии, в том числе антифосфолипидный синдром, были исключены. В дальнейшем, в течение полугода у пациент-

ки было 4 госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, с явлениями застоя по обоим кругам кровообращения, гидротораксом. Неоднократно проводилась пункция плевральной полости с эвакуацией жидкости. Туберкулез и онкологическая патология были исключены. С очередной декомпенсацией ХСН была направлена в НМИЦ Кардиологии Минздрава России.

При поступлении состояние пациентки было тяжелым, ХСН соответствовала IV функциональному классу (ФК) по NYHA, наблюдалась одышка при минимальной двигательной активности и в положении лежа, отеки голеней. Отмечалось повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) – до 2688,6 нг/мл (N локальной лаборатории 0–125 нг/мл). На электрокардиограмме (ЭКГ) (рис. 1) определялось выраженное изменение предсердного компонента с признаками P-mitrale, с продолжительностью комплекса QRS 88 мс, на рентгенограмме был выявлен правосторонний гидроторакс и венозный застой 2-й степени.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) определялись зона гипокинеза по передней стенке (практически на всем протяжении) с переходом на боковую стенку и верхушку левого желудочка (ЛЖ), увеличение левых камер сердца (левое предсердие (ЛП) – 4,4 см, объем ЛП – 85 мл, конечно-диастолический размер (КДР) – 5,8 см, конечно-

Рисунок 1. На ЭКГ ритм синусовый, регулярный с ЧСС 66 уд. в минуту. Изменение предсердного компонента с признаками P-mitrale. Отклонение электрической оси сердца влево. Признаки рубцовых изменений в грудных отведениях

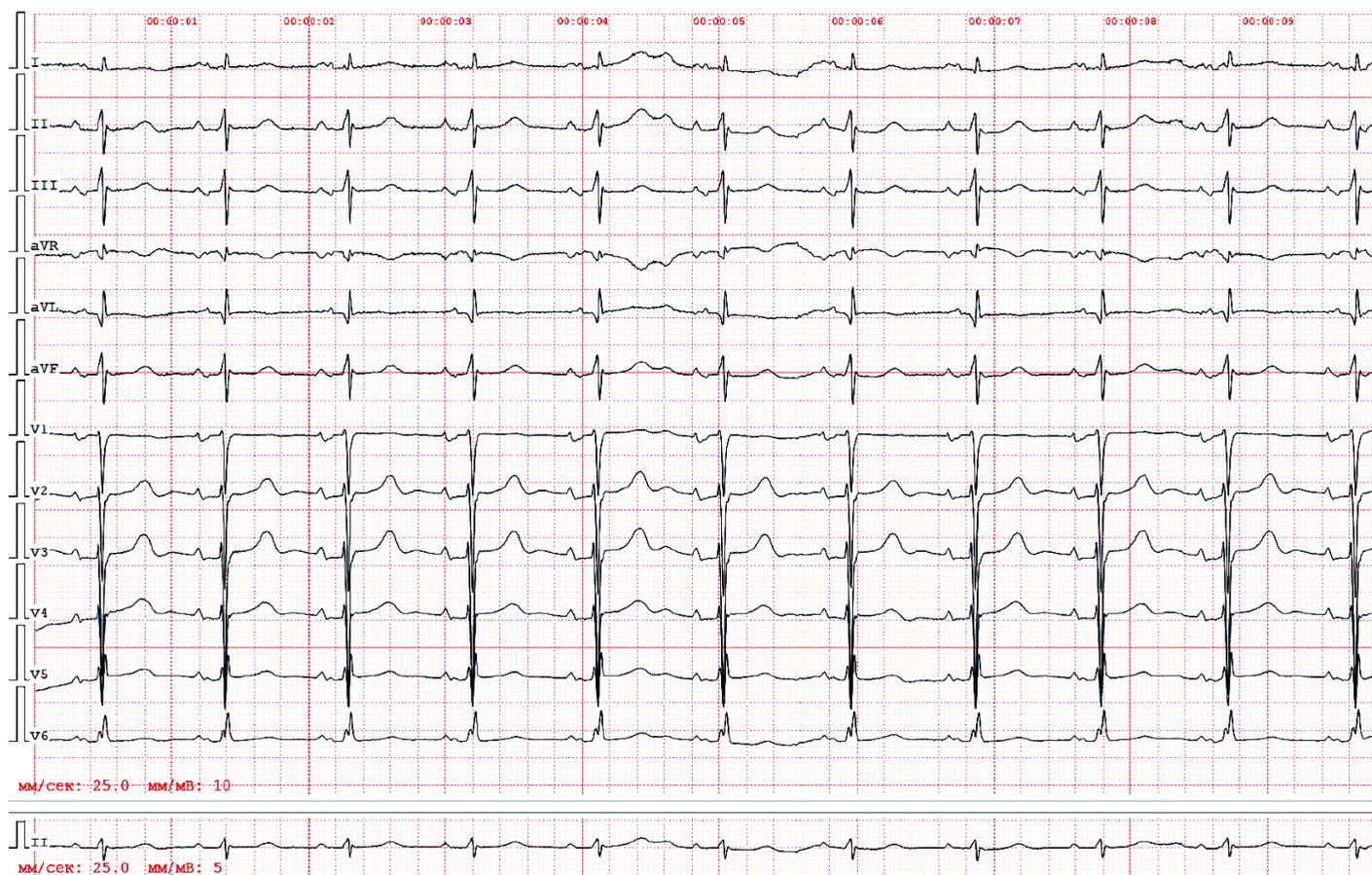
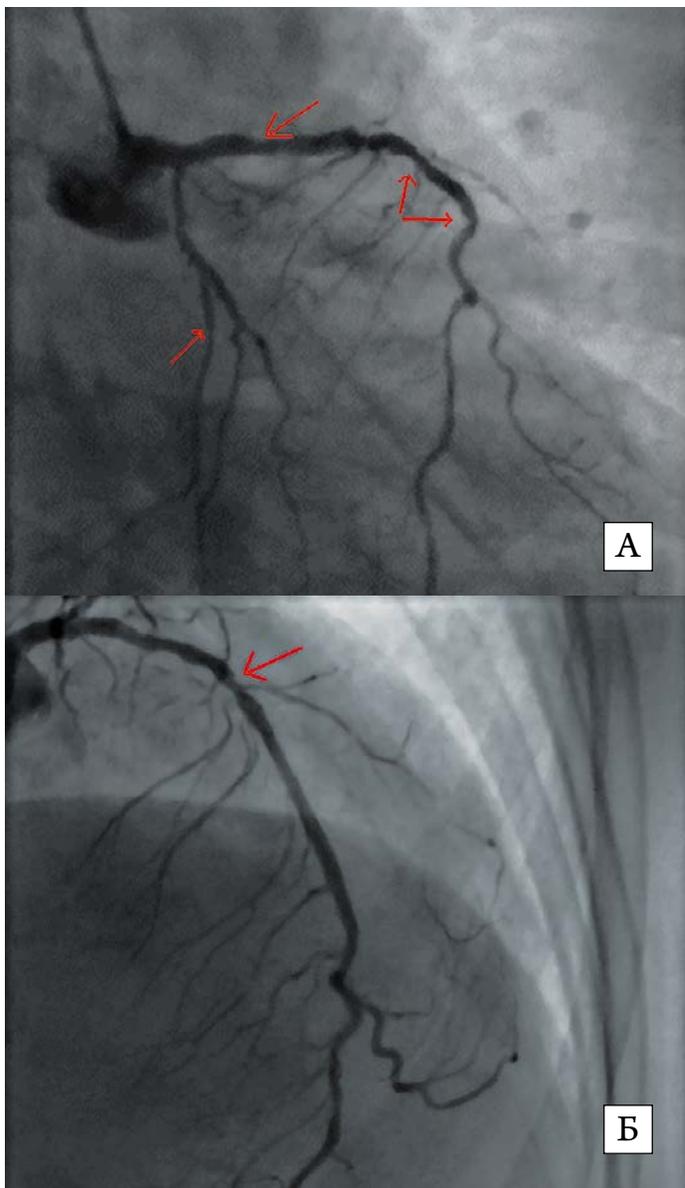


Рисунок 2. Данные коронарной ангиографии (А) левая коронарная артерия, (Б) правая коронарная артерия, стрелками указаны участки стеноза



диастолический объем (КДО) – 150 мл), снижение сократительной способности миокарда, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 32%, высокая легочная гипертензия – давление в легочной артерии (СДЛА) – 100 мм рт. ст., а также митральная регургитация (МР) 3-й степени.

При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 65 уд./мин (минимально – 54 уд./мин и максимально – 85 уд./мин). Зафиксирована 401 одиночная желудочковая экстрасистола, 55 одиночных и 2 куплета наджелудочковых экстрасистол. Достоверной ишемической динамики сегмента ST не было выявлено (исследование проводилось на фоне терапии карведилолом 6,25 мг и амиодароном 200 мг в сутки).

Проведена коронароангиография, при которой в стволе левой коронарной артерии визуализировался ранее установленный стент с переходом в проксимальный сег-

мент передней нисходящей артерии (ПНА). В среднем сегменте ПНА выявлен эксцентрический стеноз на 70–80%, в дистальном сегменте в области верхушки – стеноз на 85%. Огибающая артерия (ОА) была на всем протяжении диффузно изменена. Правая коронарная артерия (ПКА) в устье была стенозирована на 50%, в проксимальном сегменте на 60% (рис. 2).

Определение фракционного резерва кровотока правой коронарной артерии по методике iFR показало гемодинамически незначимый стеноз с индексом – 0,94.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием определялось обширное очагово-рубцовое поражение миокарда переднебоковой локализации с образованием аневризмы в области верхушки ЛЖ, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ (ФВ=28%), акинез передней стенки на всем протяжении, боковой стенки в среднем и апикальном сегментах, апикального сегмента нижней стенки, МР 3-й степени, а также тромб в полости ЛЖ и расширение ЛП, ствола и ветвей легочной артерии (ЛА).

Пациентке по данным проведенных обследований был выставлен клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ передне-распространенной локализации от 2018 г). Баллонная ангиопластика со стентированием ствола левой коронарной артерии от 2018 г. Осложнения: Хроническая аневризма верхушечной локализации. Недостаточность митрального клапана 3-й степени. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ, II Б стадии, IV ФК по NYHA. Высокая легочная гипертензия. Нарушения ритма сердца: пароксизмальная форма ФП. Сопутствующие заболевания: Тромбоэмболия легочной артерии (2018 г). Фоновое заболевание – сахарный диабет 2 типа, стадия компенсации.

Была проведена терапия карведилолом 6,25 мг/сут., сакубитрил-валсартаном 100 мг/сут., фуросемидом 40 мг/сут., спиронолактоном 50 мг/сут., аторвастатином 80 мг/сут., аписабаном 10 мг/сут., амиодароном 200 мг, эмпаглифлозином 10 мг/сут. На фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) состояние улучшилось, и пациентка была выписана с рекомендацией контрольного обследования через 3 месяца для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При следующем обследовании – клинические признаки ХСН на уровне III ФК по NYHA, на рентгенограмме признаков венозного застоя в легких не наблюдалось. За время, прошедшее после первой госпитализации, скопления жидкости не определялось. На ЭхоКГ выявлено снижение ФВ ЛЖ по сравнению с предыдущим до 24%, СДЛА 70 мм рт. ст.

С учетом сохраняющейся высокой легочной гипертензии, перенесенной ранее массивной двусторонней ТЭЛА, была проведена катетеризация правых отделов сердца и установлено, что гипертензия обусловлена постинфарктной левоже-

Рисунок 3. Крупноочаговый дефект перфузии КДО ЛЖ – 164 мл, КСО ЛЖ – 113мл, ФВАЖ – 31%

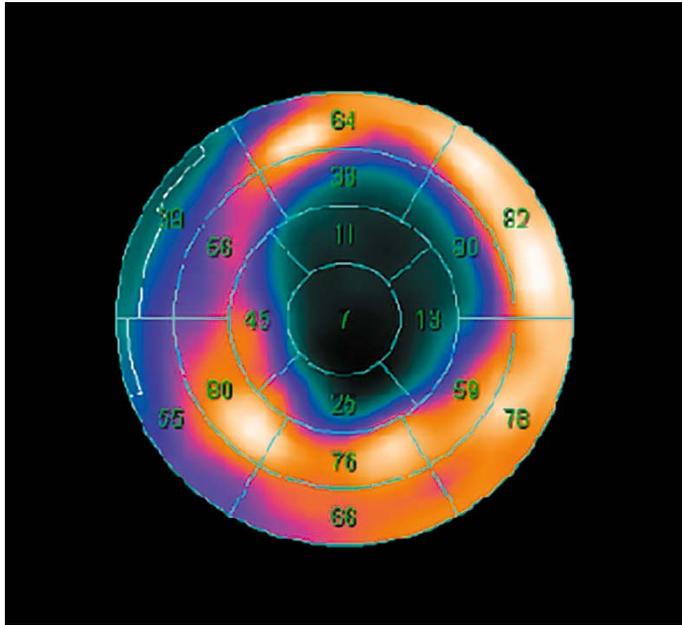


Рисунок 4. Динамика изменения дистанции теста 6-мин. ходьбы за время наблюдения. ТШХ – тест 6-мин. ходьбы

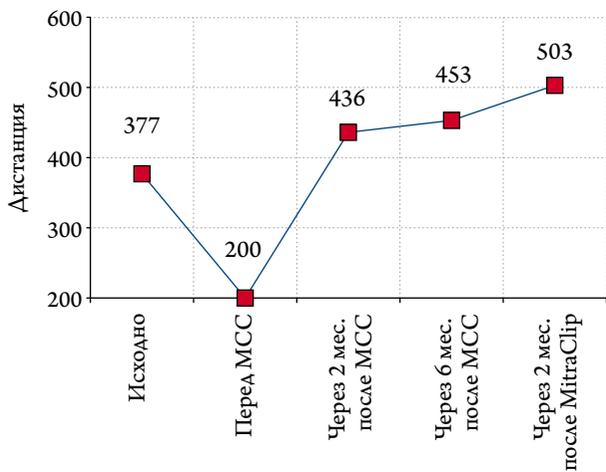


Рисунок 5. Динамика изменения сократительной функции ЛЖ: (А) исходно: КДО ~160 мл, КСО ~110 мл, ФВ ~22%, (Б) после МСС: КДО ~154 мл, КСО ~103 мл, ФВ ~33%, (В) после имплантации МСС и MitraClip: КДО ~166 мл, КСО ~107 мл, ФВ ~36%



лудочковой недостаточностью, осложненной ишемической недостаточностью митрального клапана тяжелой степени.

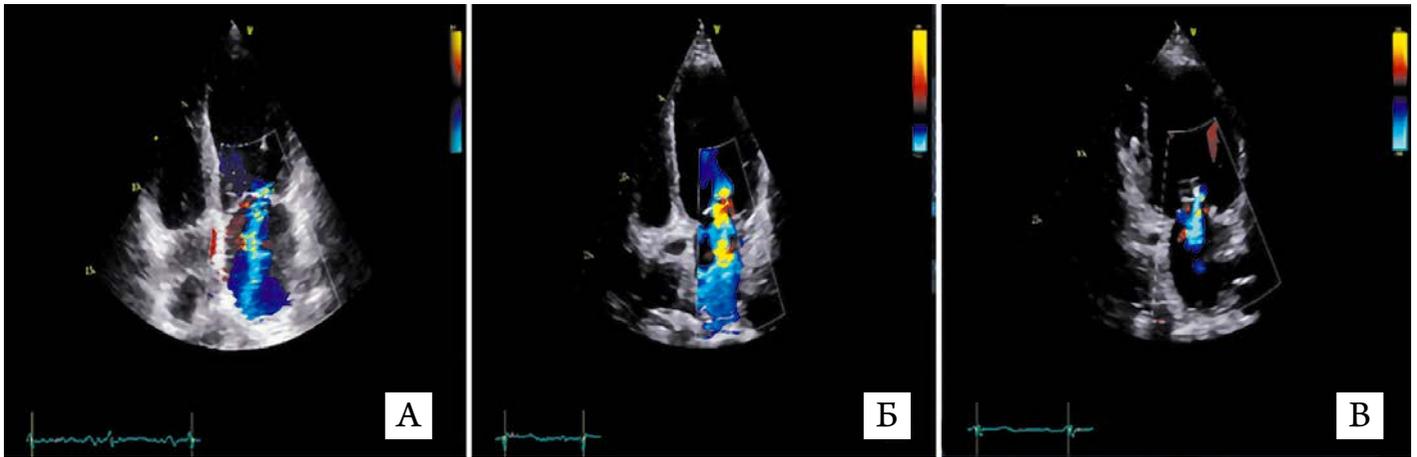
По данным перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) полость ЛЖ увеличена. На серии томографических срезов в миокарде ЛЖ визуализировался крупноочаговый дефект перфузии (трансмуральный ПИКС с интрамуральным компонентом) верхушки, всех сегментов передней, переднебоковой и нижнебоковой стенок ЛЖ общей площадью около 45% от площади ЛЖ (рис. 3).

Учитывая сохраняющуюся низкую ФВ (22–24%), нормальный комплекс QRS (98 мс) и симптомы ХСН, пациентке была предложена имплантация модулятора сердечной сократимости в рамках проводимой клинической апробации. Получено информированное согласие. Была имплантирована система OPTIMIZER Smart IPG Model CCM X10 SN 12586. Оперативное вмешательство прошло без осложнений.

Через 2 месяца после имплантации прибора МСС был достигнут II ФК ХСН по NYHA, клинический эффект в виде увеличения дистанции при 6-минутном тесте ходьбы до 453 м (от исходного 200 м), улучшение параметров ЭхоКГ: прирост ФВ ЛЖ до 32–34%, уменьшение СДЛА до 65 мм рт.ст. В течение года наблюдения у пациентки сохранялось стабильное состояние, уже через 6 месяцев уровень BNP снизился более чем в 2,5 раза (до 911,4 пг/мл от исходного перед имплантацией МСС 2579,8 пг/мл), уровень NTproBNP также снизился в 3 раза (от 10147 пг/мл до 3173 пг/мл), на ЭхоКГ ФВ ЛЖ повысилась до 36%. В связи с этим рассматривавшийся ранее вопрос об имплантации ИКД был отложен.

Однако при физической нагрузке одышка сохранялась, пациентка вела малоподвижный образ жизни. Сохранялась выраженная МР, по данным ЭхоКГ определялось рестриктивное натяжение створок митрального клапана (МК) с увеличением глубины кооптации и развитием недостаточности 3-й степени, увеличение размера ЛП –

Рисунок 6. Динамика изменения митральной регургитации: (А) исходно – МР 3-й ст. (vena contracta 0,7 см), (Б) после МСС: МР 3-й ст. (несколько струй, PISA r максимальной струи 0,68 см), (В) после имплантации МСС и MitraClip: МР 2-й ст. (vena contracta 0,42 см)



4,2 см, объема ЛП – 89 мл, повышенное СДЛА, PISA r – 0,7 см, ERO – 0,25 см², объем регургитации – 43 мл, фракция регургитации – 45%, также через 3 месяца было зафиксировано снижение ФВ ЛЖ до 33%.

Учитывая тяжелую митральную недостаточность по данным ЭхоКГ и сохраняющиеся клинические признаки ХСН на уровне II ФК по NYHA на фоне ОМТ и МСС-терапии, пациентке было предложено проведение транскатетерной коррекции митральной недостаточности с наложением клипсы MitraClip на створки митрального клапана. В августе 2020 года была выполнена транскатетерная пластика митрального клапана системой MitraClip NT. Операция прошла без осложнений.

При контрольном обследовании через два месяца после оперативного вмешательства пациентка отметила уменьшение общей слабости, одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, при осмотре периферические отеки отсутствовали. При проведении теста 6-мин ходьбы дистанция была увеличена до 503 метров, что соответствовало I ФК по NYHA (рис. 4).

На фоне оперативного вмешательства на МК по данным ЭхоКГ через 2 месяца определялась МР 2-й степе-

ни. Ниже представлены ЭхоКГ показатели исходно, после имплантации МСС и транскатетерной пластики МК (рис. 5, 6, 7, 8).

В данном примере можно увидеть положительную динамику показателей ЭхоКГ на фоне МСС – терапии в виде увеличения ФВ ЛЖ с 24 до 36%, снижение давления в легочных артериях и степени митральной регургитации после транскатетерной пластики МК (табл. 1), что согласуется с результатами проведенных научных исследований [11, 17].

На фоне комплексного лечения наблюдалось улучшение общего состояния пациентки, положительная динамика в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, снижения мозговых натрийуретических пептидов VNP и NT-proBNP, которые указывали на эффективность лечения и улучшения прогноза пациентов с ХСН (рис. 9).

Обсуждение

В представленном клиническом примере у пациентки исходно были крайне неблагоприятные прогностические показатели: поражение ствола ЛКА с развити-

Рисунок 7. Динамика изменения объема ЛП: (А) исходно – 99 мл, (Б) после МСС – 92 мл, (В) после имплантации МСС и MitraClip – 72 мл

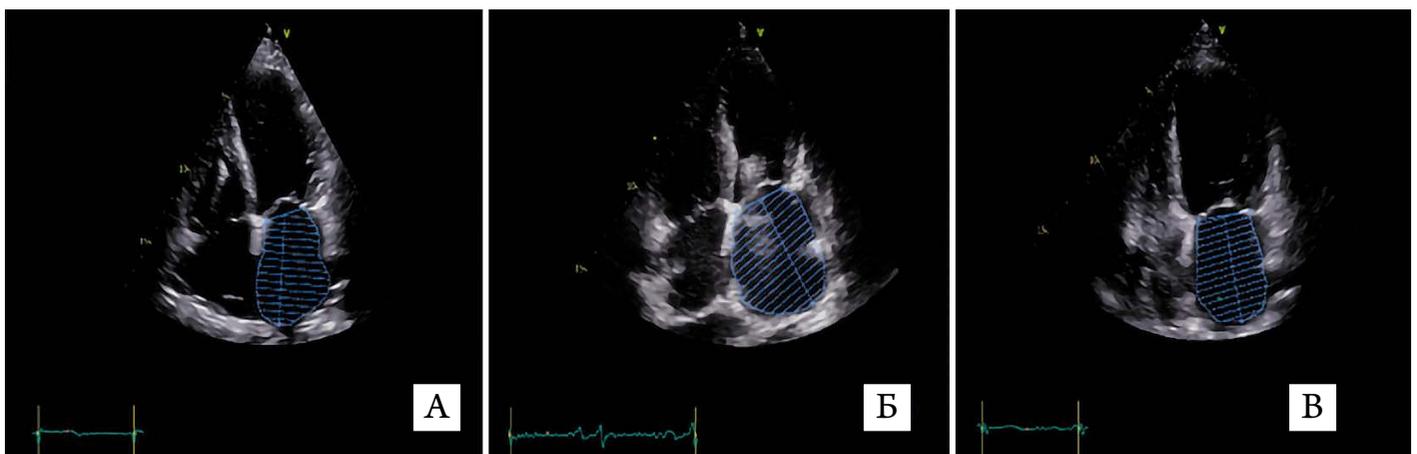
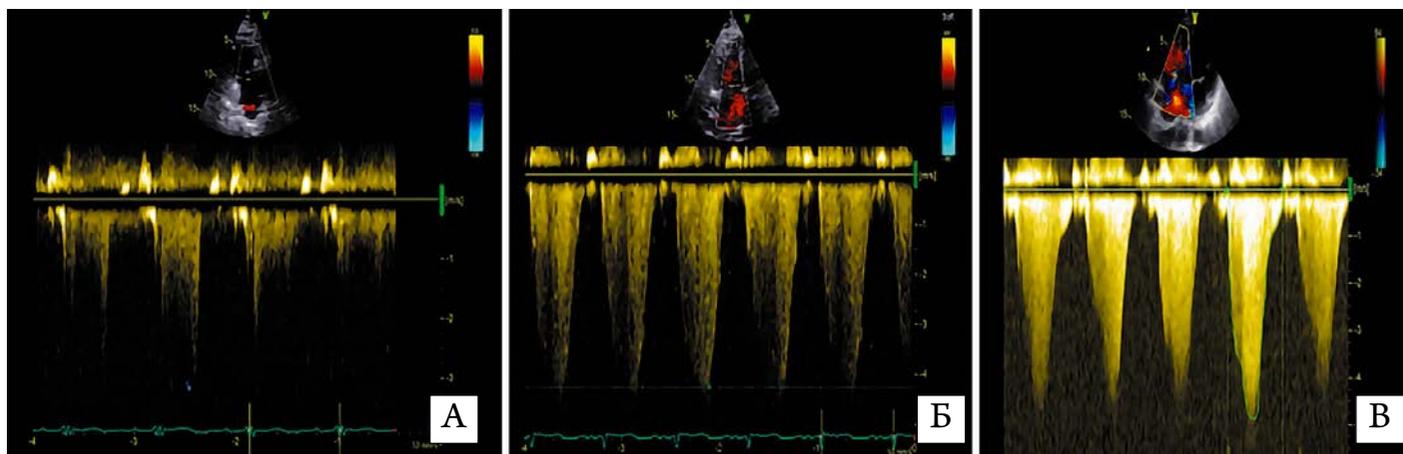


Рисунок 8. Динамика изменения давления в легочной артерии: (А) исходно – мГдсТК – 90 ммрт. ст., СДЛА- 100 ммрт. ст.; (Б) после МСС: мГдсТК – 72 ммрт. ст., СДЛА – 75 ммрт. ст.; (В) после имплантации МСС и MitraClip: мГдсТК 40 ммрт. ст., СДЛА – 45 ммрт. ст. В динамике отмечается снижение плотности спектра трикуспидальной регургитации, обусловленное уменьшением ее степени на фоне лечения



ем инфаркта миокарда, осложненного аневризмой ЛЖ, выраженной систолической дисфункцией и МР. Развившаяся в течение короткого времени после ИМ ТЭЛА и клинически выраженная сердечная недостаточность еще больше усугубили течение болезни. Четыре госпитализации с декомпенсацией ХСН за 6 месяцев, сопровождавшиеся быстрым накоплением жидкости в плевральной полости, свидетельствовали о высоком риске развития неблагоприятного исхода заболевания у пациентки. Согласно данным проведенных исследований установлено, что смертность значительно увеличивается после каждой госпитализации по поводу ХСН и количество госпитализаций является важнейшим предиктором смерти от всех причин. Средняя выживаемость после первой, второй, третьей и четвертой госпитализаций составляет соответственно 2,4, 1,4, 1,0 и 0,6 года. Четвертая госпитализация значительно увеличивает смертность у пациентов ХСН во всех возрастных группах [18, 19]. Также высокий уровень натрийуретических пептидов является самостоятельным независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН, поскольку повышение уровня ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а снижение – с улучшением прогноза [20, 21]. В данном примере уже на фоне ОМТ было достигнуто состояние компенсации.

Современные достижения в области кардиологии позволяют изменить естественное течение ХСН. Применение широкого спектра медицинских устройств, в частности, МСС-терапии, способствующей увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению сократительной способности миокарда ЛЖ, дает возможность повысить качество жизни пациентов. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано уменьшение клинических симптомов, увеличение толерантности к физическим

Рисунок 9. Динамика снижения мозговых натрийуретических пептидов на фоне комплексной терапии



нагрузкам по результатам теста 6-мин ходьбы, а также повышение ФВ ЛЖ в группе МСС [22, 23]. Значительное улучшение наблюдалось у пациентов с ФВ ЛЖ >25% по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ ≤25%. Качество жизни оценивали по Миннесотскому опроснику, наблюдалось его улучшение в группе МСС по сравнению с контрольной группой [23, 24], более значимое улучшение была получено у пациентов с ХСН ишемической этиологии. В недавнем исследовании FIX-HF-5C2 [25], где оценивалась эффективность Optimizer Smart с 2 отведениями по сравнению с 3-электродными устройствами, показаны уменьшение клинических симптомов, повышение пикового потребления кислорода, снижение частоты госпитализации и смертности, ФК по NYHA. Именно этот прибор был имплантирован в представленном клиническом случае.

Однако внутрисердечная гемодинамика пациентки оставалась нарушенной в связи с тяжелой МР 3-й степени, которая способствовала прогрессированию ХСН. Известно, что объемная перегрузка из-за МР

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ

Показатели	Первая госпитализация	Повторная госпитализация	Перед импл. МСС	Через 6 мес. после импл. МСС	Через 9 мес. после МСС, до Mitra-clip	Через 1 мес. после импл. Mitra-clip)	Через 3 мес. после импл. Mitra-clip
ФВ, %	32	35	24	36	33	36	36
КДР, см	5,8	5,9	6,0	6,1	6,2	6,3	6,2
КСР, см	3,5	4,0	5,1	4,7	5,3	4,5	4,6
КДО, мл	150	155	172	140	164	170	165
КСО, мл	100	100	135	90	110	113	105
СДЛА, мм рт. ст.	100	70	75	75	49	60	45
МР, степень	3	3	3	3	3	2	2

ФВ – фракция выброса ЛЖ по Симпсону (%), КДР-конечно-диастолический размер, КСР- конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка (мл); КСО – конечно-систолический объем левого желудочка (мл); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МР – митральная регургитация.

приводит к «порочному кругу»: чем более выражено ремоделирование ЛЖ, тем тяжелее МР, что приводит к дальнейшей дилатации ЛЖ и тем самым ухудшает МР, следствием чего является повышение давления в ЛП и легочная гипертензия [26, 27]. Сохраняющаяся на фоне ОМТ митральная недостаточность тяжелой степени, согласно актуальным клиническим рекомендациям, является показанием к транскатетерной пластике митрального клапана с использованием устройства MitraClip [28].

Согласно новым рекомендациям Американского колледжа кардиологов хирургическое лечение рекомендуется в случаях тяжелой хронической МР, приводящей к ХСН или отягощающей ее течение, и только на фоне ОМТ перед использованием чрескожной транскатетерной пластики [7]. В 2018 году были опубликованы результаты 2-х крупных рандомизированных клинических исследований чрескожного восстановления митрального клапана. В исследованиях MITRA-FR (чрескожное восстановление с помощью устройства MitraClip для тяжелой функциональной/вторичной МР) и COAPT (оценка сердечно-сосудистых исходов чрескожной терапии MitraClip для пациентов с сердечной недостаточностью и функциональной МР) были получены разные результаты. При одинаково высоком уровне технического успеха вмешательства в исследовании MITRA-FR не было продемонстрировано положительного влияния на клинические исходы, тогда как в исследовании COAPT уменьшение степени митральной регургитации привело к снижению частоты госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и смертности у пациентов с симптоматической ХСН II–IV ФК. К таким различиям результатов могла привести значительно большая гетерогенность популяции больных в исследовании MITRA-FR в силу менее строгих критериев

отбора и контроля оптимизации медикаментозной терапии на момент включения [16, 17].

Применение МСС и транскатетерной коррекции митральной регургитации должно выполняться только при недостаточной эффективности максимально активной лекарственной терапии, так как инвазивные методы лечения ХСН являются не альтернативой, но дополнением к ОМТ.

В течение года после проведенных вмешательств состояние пациентки остается стабильным, декомпенсаций не отмечалось, наблюдается улучшение самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке.

Заключение

Таким образом, у пациентки с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным тяжелой сердечной недостаточностью, ишемической митральной регургитацией на фоне комплексной терапии (ОМТ, МСС-терапия устройством Optimizer Smart, эндоваскулярная пластика митрального клапана системой Mitral Clip) было достигнуто улучшение клинического состояния. В течение наблюдаемого периода симптомы ХСН не рецидивировали и не требовались повторные госпитализации. Таким образом, продемонстрированы возможности современной кардиологии в лечении пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом. Сочетание медикаментозных и хирургических методов терапии ХСН может кардинально улучшить течение заболевания и продлить жизнь пациентов. С учетом вышеизложенного весьма актуальным остается вопрос правильной тактики оптимальной медикаментозной терапии и рационального применения современных методов лечения ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.03.2021

- Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2-Volume Set 11th Edition. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors -Philadelphia, PA: Elsevier;2019. - 1944 p. ISBN 978-0-323-46342-3
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(10):1169–86. DOI: 10.1002/ejhf.1531
- Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1414–23. DOI: 10.1002/ejhf.887
- Tereshchenko S.N., Romanova N.V., Zhironov I.V., Osmolovskaya Yu.F., Golitsyn S.P. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):418–26. [Russian: Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(6):418–26]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2276
- 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
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
- 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
- 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
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *European Heart Journal*. 2015;36(30):1983–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242
- Borggrefe M, Mann DL. Cardiac Contractility Modulation in 2018. *Circulation*. 2018;138(24):2738–40. DOI: 10.1161/CIRCULATION.118.036460
- Salukhe TV, Henein MY, Sutton R. Ischemic Mitral Regurgitation and Its Related Risk After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2005;111(3):254–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000154574.46566.D5
- Grigioni F, Detaint D, Avierinos J-F, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2):260–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.030
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Saidova M.A., Andrianova A.M. Ischemic Mitral Regurgitation: Echocardiographic Algorithm, the Place of Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *Kardiologiia*. 2020;60(2):54–60. [Russian: Саидова М.А., Андрианова А.М. Ишемическая митральная недостаточность: алгоритм эхокардиографического обследования, место трехмерной чреспищеводной эхокардиографии. *Кардиология*. 2020;60(2):54–60]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n839
- Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients with Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(24):2969–79. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.017
- Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Grayburn PA et al. NYHA Functional Classification and Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure: The COAPT Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(20):2317–28. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.06.058
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
- Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, Granger CB, Michelson EL, Östergren J et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(1):33–40. DOI: 10.1002/ejhf.29
- York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients with and Without Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):2079–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.071
- Porapakham P. B-Type Natriuretic Peptide–Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(6):507–14. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35
- Borggrefe M, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(8):1019–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020
- Abraham WT, Kuck K-H, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(10):874–83. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.010
- Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2014;175(2):352–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005
- Wiegand P, Chan R, Jost C, Saville BR, Parise H, Prutchi D et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(4):e006512. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
- Silbiger JJ. Novel Pathogenetic Mechanisms and Structural Adaptations in Ischemic Mitral Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(10):1107–17. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.003
- Piérard LA, Lancellotti P. The Role of Ischemic Mitral Regurgitation in the Pathogenesis of Acute Pulmonary Edema. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(16):1627–34. DOI: 10.1056/NEJMoa040532
- Imaev T.E., Komlev A.E., Kuchin I.V., Akchurin R.S. Transcatheter methods of treatment of mitral valve pathology: current state of the problem. Part 1. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(1):4–13. [Russian: Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Акчурин Р.С. Транскатетерные методы в лечении патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 1. *Кардиологический вестник*. 2020;15(1):4–13]. DOI: 10.36396/MS.2020.16.1.001

Демко И. В.¹, Пелиновская Л. И.¹, Крапошина А. Ю.¹,
Селин В. Е.¹, Рязанов А. Е.², Вериге Я. И.², Мосина В. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

СЛУЧАЙ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗОЛИРОВАННОГО ПЕРВИЧНОГО АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА

Представлен случай прижизненной диагностики тяжелого редкого заболевания сердца – изолированного первичного амилоидоза. Клинически заболевание дебютировало сердечной недостаточностью (СН), которая была рефрактерна к лечению, химиотерапия была неэффективной и плохо переносилась больной. В основу диагностики легло сочетание рефрактерной СН с изменениями по данным эхокардиографии (дилатация предсердий, малый размер полости левого желудочка, гипертрофия межжелудочковой перегородки с наличием в ней гиперэхогенных включений по типу «зернистого свечения») и изменениями по данным контрастной магнитно-резонансной томографии сердца. Диагноз амилоидоза был подтвержден результатами патогистологического исследования материала, полученного при аутопсии.

Ключевые слова Первичный амилоидоз сердца; диагностика; лечение

Для цитирования Demko I.V., Pelinovskaya L.I., Kraposhina A.Yu., Selin V.E., Ryazanov A.E., Verigo Ya.I. et al. Case of lifetime diagnosis of isolated primary amyloidosis of the heart. *Kardiologiya*. 2022;62(1):106–108. [Russian: Демко И.В., Пелиновская Л.И., Крапошина А. Ю., Селин В. Е., Рязанов А. Е., Вериге Я.И. и др. Случай прижизненной диагностики изолированного первичного амилоидоза сердца. *Кардиология*. 2022;62(1):106–108]

Автор для переписки Пелиновская Лилия Ивановна. E-mail: peliiv@mail.ru

Сердце часто служит мишенью при системном амилоидозе, однако встречается и изолированное его поражение. Это поражение сердца отмечают у большинства больных амилоидозом AL-типа и у отдельных пациентов с амилоидозом ATTR-типа; при AA-типе амилоидоза этот синдром практически не встречается. Общим признаком, объединяющим все формы амилоидоза, является отложение белка бета-амилоида – фибриллярной структуры в органах и тканях.

AL-амилоидоз (первичный, идиопатический амилоидоз) – тяжелое, редко диагностируемое при жизни заболевание с высокой летальностью. Амилоидоз сердца относят к рестриктивным кардиомиопатиям (КМП), при которых нарушается эластичность миокарда. Известно, что средний период продолжительности жизни пациентов с AL-амилоидозом составляет от 1 до 2 лет, а с момента возникновения сердечной недостаточности (СН), которая всегда отличается быстрым прогрессированием и рефрактерностью к лечению, уменьшается до 6 мес [1–3]. Неспецифичность клинических симптомов делает сложной диагностику заболевания, а поздняя диагностика затрудняет проведение современного эффективного лечения. Диагностика первичного амилоидоза (ПА) сердца встречается в литературе нечасто, поэтому представляет интерес описание случая прижизненной диагностики этого тяжелого заболевания.

Больная К., 1950 года рождения, находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении на протяжении года 6 раз. Причиной госпитализаций были эпизоды очередной декомпенсации СН. Основные жалобы больной

были практически однотипными, нарастая по интенсивности при каждой последующей госпитализации: одышка при ходьбе и других физических усилиях, отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота, общая слабость, снижение артериального давления (АД). Заболела осенью 2018 г., клинически заболевание начало проявляться с одышки при работе на даче, затем при быстрой и спокойной ходьбе, спустя 2 мес стали опухать нижние конечности. В декабре 2018 г. была госпитализирована в кардиологическое отделение Краевой клинической больницы с клиническими признаками застойной СН, более выраженной в большом круге кровообращения. При осмотре кожные покровы обычного цвета, отеки нижних конечностей до уровня колен. Частота сердечных сокращений 82–84 уд./мин, ритм правильный. Систолическое АД 90–86 мм рт. ст. Границы сердца не изменены, тоны сердца ритмичные, шумов нет. В легких дыхание везикулярное, число дыхательных движений 22 в минуту в положении лежа. Пальпировалась печень, выступающая на 3–4 см из-под реберного края, мягкой консистенции, селезенка не пальпировалась, асцит во время первой госпитализации при осмотре и по данным ультразвукового исследования (УЗИ) не определялся.

По данным лабораторных исследований крови: СОЭ 62 мм/ч; лейкоциты $4,95 \times 10^9$ /л; эритроциты $4,10 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 126 г/л. Уровень тропонина I в крови в 10 раз выше нормы. Анализ мочи без патологии, показатели азотистого обмена не изменены.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, правильный. На протяжении всего периода записи холтеров-

ского мониторинга ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 64–82 уд/мин, одиночные наджелудочковые экстрасистолы, пароксизмальных нарушений ритма, ишемических изменений не зарегистрировано.

Эхокардиография: полости обоих предсердий дилатированы. Левое предсердие (ЛП) в В-режиме – 4,9×6,6 см (объем 97 см³), правое предсердие (ПП) в В-режиме – 4,3×6,5 см (объем 89 см³). Полость левого желудочка (ЛЖ) уменьшена – конечный диастолический размер 3,8 см, полость правого желудочка (ПЖ) не изменена. Выявлено утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ до 1,6–1,8 см с незначительным ограничением подвижности МЖП. Целенаправленные поиски выявили гиперэхогенные включения – так называемое «зернистое свечение» миокарда МЖП. Сократимость ЛЖ удовлетворительная – фракция выброса 60%. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по рестриктивному типу. Систолическое АД в легочной артерии 45 мм рт. ст. Сделано заключение о наличии рестриктивной КМП и необходимости исключения амилоидоза. Следующими исследованиями были стерильная пункция и биопсия подкожной жировой клетчатки живота для прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала на амилоидоз. При цитологии костного мозга выявлена умеренная плазмоклеточная инфильтрация – 5,8%. В биопсийном материале подкожной жировой клетчатки живота: срезы кожи и подкожной клетчатки без выраженных изменений, при окраске препаратов конго красным с просмотром препаратов в поляризованном свете отложения амилоида не обнаружены.

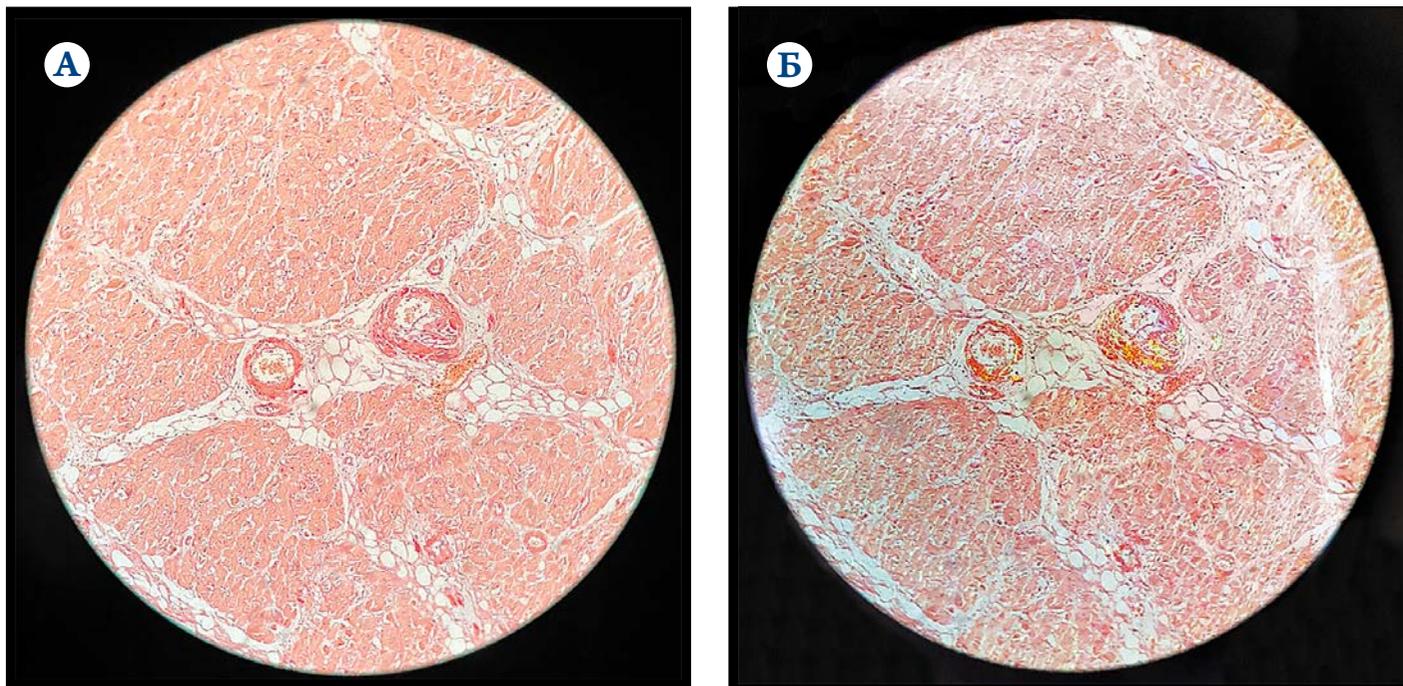
Значимыми для диагноза ПА сердца стали данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастным усилением: на постконтрастных сканах на 5 и 10 мин в 4- и 2-камерной позиции по короткой оси отмечается диффузное выраженное неоднородное контрастирование миокарда ЛЖ и ПЖ, изменяющееся по времени, в МЖП – по типу «зебры». На 10-й минуте контрастирования – пятнистое накопление гадолиния в межпредсердной перегородке и стенке ЛП. Заключение: МР-картина амилоидоза сердца, признаки симметричной гипертрофии ЛЖ и ПЖ. Расширение полости ЛП сердца.

На протяжении неоднократных госпитализаций проведенные дополнительные исследования исключили поражение амилоидозом других органов: почек (отсутствие протеинурии, азотемии), селезенки (пальпаторно и по данным УЗИ спленомегалия не выявлена), печени (застойная гепатомегалия без холестаза и ферментемии), неврологами исключена периферическая полинейропатия, по данным мультиспиральной компьютерной томографии не выявлено поражения кожи и мышц, легких и плевры. По результатам биопсии подкожной жировой клетчатки амилоид не обнаружен.

Наиболее распространенной для лечения пациентов с ПА сердца является схема МДа: мелфалан с дексаметазоном [2, 4], с которой и было начато лечение больной. Пациентка перенесла хорошо два курса химиотерапии, оставаясь между курсами лечения на постоянном приеме 10 мг преднизолона из-за выраженной гипотонии. После окончания второго курса терапии у больной появилась прогрессирующая тромбоцитопения, которая стала препятствием для дальнейшей химиотерапии. Следующие 3 госпитализации были обусловлены неуклонным прогрессированием СН: одышка была при минимальных физических усилиях, нарастали явления застоя: помимо отеков нижних конечностей, появились полостные отеки (асцит, гидроторакс), развилась полная блокада левой ножки пучка Гиса. По данным литературы [4, 5], предиктором скоротечного течения СН у больных с AL-типом амилоидоза является высокий уровень тропонинов. Исследование уровня тропонина I у больной выявило его 10-кратное увеличение уже при первой и последующих госпитализациях. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, как и диуретиков в полноценной дозировке, в лечении СН ограничивала выраженная гипотония, по поводу которой больная постоянно принимала 10 мг преднизолона. Через год после впервые появившихся симптомов СН больная умерла. На секции диагноз ПА сердца, приведшего к развитию рестриктивной КМП, был подтвержден при гистологическом исследовании с окрашиванием материала конго красным. В ходе поляризационной микроскопии в поляризованном свете был получен эффект двойного лучепреломления, характерного только для амилоидоза (рис. 1). Поражения других органов амилоидозом, как клинически, так и по данным аутопсии, не выявлено.

В нашей практике этот случай прижизненной диагностики ПА сердца третий за последние 4 года. Первые два случая описаны [5], наиболее трудной была диагностика у первого больного, так как амилоидоз сердца – редкое заболевание, и опыт его диагностики у нас отсутствовал. При диагностике двух других случаев включился известный подход в медицине «диагностика по аналогии». Общими симптомами у всех больных были прогрессирующая рефрактерная к лечению застойная СН, которая появилась в дебюте заболевания, слабость, гипотония в сочетании с характерными однотипными изменениями при ЭхоКГ. По данным ЭхоКГ выявлялись выраженное утолщение стенок ЛЖ и МЖП, уменьшение или нормальный размер камер обоих желудочков с одновременной дилатацией полостей обоих предсердий. У всех троих больных выявлена гиперэхогенность миокарда – так называемое «зернистое свечение». Эндомиокардиальная биопсия с гистологическим исследованием с окрашиванием конго красным является «золотым стандартом» диагно-

Рисунок 1. Фрагмент биоптата миокарда передней стенки левого желудочка



А – окраска конго красным; Б – окраска конго красным в поляризованном свете при поляризующей микроскопии.

стики амилоидоза сердца. В настоящее время ценным неинвазивным методом диагностики рестриктивной КМП и ее предполагаемых причин, по данным литературы [6–9], является контрастная МРТ сердца, что подтверждается и нашим материалом. МРТ была проведена двоим больным, и у обоих были получены данные в пользу диагностики амилоидоза как возможной причины рестриктивной КМП, что в последующем было подтверждено на аутопсии. Приведенный случай является напоминани-

ем врачам о необходимости включать в дифференциальный диагноз ПА сердца при прогрессирующей, рефрактерной к лечению СН неясной этиологии, так как только ранняя диагностика и раннее начало терапии могут продлить жизнь больным.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ukholkina G.B., Kuchin G.A., Bychkova O.P., Chikhirev O.A. Cardiac amyloidosis in clinical practice. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(1):57–68. [Russian: Ухолкина Г.Б., Кучин Г.А., Бычкова О.П., Чихирев О.А. Амилоидоз сердца в клинической практике. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(1):57–68]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.1.2201
2. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. British Journal of Haematology. 2015;168(2):207–18. DOI: 10.1111/bjh.13156
3. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(10):1014–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.033
4. Zhdanova E.A., Gudkova K.V., Rameev V.V., Safarova A.F., Moiseev S.V. Modern Conceptions of Cardiac Amyloidosis. Kardiologiya. 2013;53(12):70–8. [Russian: Жданова Е.А., Гудкова К.В., Рамеев В.В., Сафарова А.Ф., Моисеев С.В. Современные представления об амилоидозе сердца. Кардиология. 2013;53(12):70–8]
5. Demko I.V., Pelinovskaya L.I., Mosina V.A., Kraposhina A.Yu., Gordееva N.V., Solovyova I.A. et al. Case of primary amyloidosis with involvement of the heart and pericardium in cardiology practice. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(2):103–5. [Russian: Демко И.В., Пелиновская Л.И., Мосина В.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Соловьева И.А. и др. Случай первичного амилоидоза с поражением сердца и перикарда в практике кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2017;22(2):103–5]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-103-105
6. Merzhina E.A. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnosis of cardiomyopathies. Therapy. 2019;5(4(30)):70–8. [Russian: Мершина Е.А. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике кардиомиопатий. Терапия. 2019;5(4(30)):70–8]
7. Zhironov I.V., Safiullina A.A., Nevolina A.V., Sergienko V.B., Tereshchenko S.N. Isolated atrial amyloidosis - current state. Clinical pharmacology and therapy. 2018;27(3):48–52. [Russian: Жиров И.В., Сафиуллина А.А., Неволина А.В., Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н. Изолированный предсердный амилоидоз - состояние проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(3):48–52]
8. Galeeva Z.M., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galimzyanova L.A., Rafikov A.Yu., Gizatullina N.F. et al. The Case of Amyloidosis in Cardiological Practice. Kardiologiya. 2019;59(1):93–6. [Russian: Галеева З.М., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галимзянова Л.А., Рафиков А.Ю., Гизатуллина Н.Ф. и др. Случай амилоидоза в кардиологической практике. Кардиология. 2019;59(1):93–6]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10221
9. Tereshchenko Yu.A., Panchenko T.L., Matveeva I.V. Primary amyloidosis: difficulty in diagnostics. Siberian Medical Review. 2010;5(65):73–6. [Russian: Терещенко Ю.А., Панченко Т.Л., Матвеева И.В. Первичный амилоидоз: трудности диагноза. Сибирское медицинское обозрение. 2010;5(65):73–6]



Риолма®

эплеренон 25 мг, 50 мг



❁ Для снижения смертности и числа госпитализаций^{1,2}

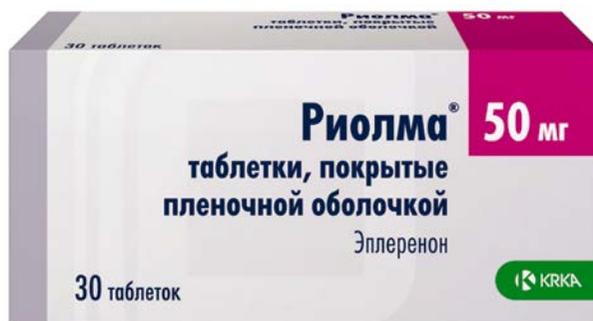
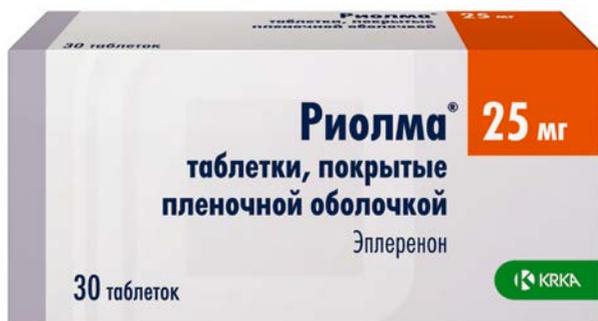
❁ Для защиты органов-мишеней¹

❁ Качество компании КРКА

Риолма® показана пациентам с ХСН и ИМ с признаками ХСН²



ПОМОГАЯ СЕРДЦУ



Список сокращений:

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда

Источники информации: 1. Орлова Н. В., Спирыкина Я. Г. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 36–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.36-40. 2. Полная информация о показаниях препарата Риолма® содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

* Новинка в ассортименте препаратов под товарным знаком КРКА

НАЙТИ В АПТЕКАХ
ВАШЕГО ГОРОДА



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



С помощью Ксарелто® Вы можете защитить пожилого пациента с ФП и высоким риском кровотечения комплексно!

ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО®, В ОТЛИЧИЕ ОТ ДРУГИХ ПОАК, МОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП И ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНО, ПРОДЕМОНСТРИРОВАВ:



Снижение риска инсульта* у пожилых пациентов с ФП и наиболее высоким риском инсульта, типичных для российской практики#1-4



Снижение риска коронарных событий#8-10



Лучшую^ приверженность пациентов к терапии за счет удобства однократного приема и календарной упаковки#11,12



КСАРЕЛТО® МОЖЕТ СНИЗИТЬ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОЧЕЧНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФП*, О ЧЕМ УКАЗАНО В РЕКОМЕНДАЦИЯХ#7,13-15



Изученный профиль безопасности у пациентов с ФП и с самым высоким риском кровотечения:

- У пожилых пациентов с ФП и высоким риском кровотечений¹
- У пациентов с ФП старческого возраста⁵
- У пациентов с нарушением функции почек⁶
- У пациентов с тяжелой ХБП и анемией⁷

ФП - фибрилляция предсердий, ПОАК - прямые пероральные антикоагулянты, * по сравнению с варфаринем, # среди получавших КПК ПОАК, согласно среднему баллу по CHADS2 и доле пациентов с 2 и более баллами по CHADS2 - в широкой популяции пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по различным показаниям, в сравнении с группой контроля (варфарин, энноксипарин, плазидол), # в сравнении с другими ПОАК, 1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. 2. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):951-952. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(11):2119-2129. 4. Марченко С.Ю. и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52. 5. Hanon O, et al. Heart 2020;117-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923. 6. Fox K.A.A., Piccini J.F., Wojdyla D. et al. Eur Heart J. 2011;32:2387-94. 7. Chazhkina M. et al. European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement 2, 2020. ehaa946.3323. 8. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 9. Loke Y.K. et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707-717. 10. Chatterjee S, Coron Art Dis. 2013 Dec;24(8):628-635. 11. Троров АН и соавт. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16:10-18. 12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457. 13. Yao X et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621-2632.14. Coleman CI et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:107602901986855. 15. Jansky CT, et al. J Am Coll Cardiol 2015;74(1):104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.011>.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. - профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин: инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагрипидином - клипидогрелем или тикагрелором (для таблеток 2,5 мг); - профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг); - профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергавшихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); - профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТБГВ) или тромбоземболии легочной артерии (ТБЛЭ) после как минимум 6 месяцев лечения ТБГВ или ТБЛЭ (для таблеток 10 мг); - профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий некальциевого происхождения (для таблеток 15/20 мг); - лечение тромбоза глубоких вен в тромбоземболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТБГВ и ТБЛЭ (для таблеток 15/20 мг). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние, заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); депрессия и подострый тиреоидит; или же когда НОГ назначаются в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактазная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). Дополнительно для таблеток 2,5 мг: лечение ОКС, при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг: широкое лечение и нарушение функции печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью. Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющийся или недавно перенесенный желудочно-кишечный язва, наличие злокачественных новообразований) с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутречерепное кровоизлияние, дилатация коронарной или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие артериальные сосуды головного или спинного мозга); ССТОРОЖНОСТЬЮ. При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронектазах или легочном кровоотечении и анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). Ривароксабан

не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоназолем) или ингибиторами протеза ВПЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеза ВПЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеза ВПЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или совместным применением с препаратами, влияющими на гемостаз. Проклятия, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необычных отеков, одышки или шума в ушах, развитие которых нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоподтеки в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровоизлияние, кровоизлияние десны, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние). Боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровоизлияние из уретрального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевинной крови), лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), гематома. *наблюдались после больших ортопедических операций. * ретрибуировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет. Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002319. Актуальная версия инструкции от 22.05.2020. Для таблеток 10 мг: ЛП-002620/09. Актуальная версия инструкции от 23.12.2020. Для таблеток 15 / 20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.09.2021. Владелец, РУ: Байер АД, Германия. Производители для 10 и 2,5 мг - Байер АД, Германия; для 15 и 20 мг - Байер АД, Германия и ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.



АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.
Телефон: (495) 231-12-00. Факс: (495) 231-12-02
www.pharma.bayer.ru
PP-XAR-RU-0854-1

