

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

4'2022

Том 62

ЗНАЧИМОСТЬ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ
В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ

ЭПОХА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФП
В РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКЕ
ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РФ

ПЯТИЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ КАРДИОМОНИТОРИНГА
НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ
ИБРУТИНИБОМ

ШИРИНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ
КАК ПРЕДИКТОР НИЗКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ
К ФН У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

ПРИМЕНИМОСТЬ НАГРУЗОЧНОЙ
ДИНАМОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ
И СПЕКТРАЛЬНОЙ СЛЕДЯЩЕЙ ЭХО-КГ
В ДИАГНОСТИКЕ СНСФВ

МЕСТО КПНТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛГ

IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN HEART
RATE RECOVERY AND BP IN WHITE COAT
HYPERTENSION?

РОЛЬ БЛОКАТОРОВ ГЛИКОПРОТЕИНА
IIb / IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ
ПРИ СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ С ОКС

БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ И СН
КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ТРЕТИЧНОГО
СИФИЛИСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции¹.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни².

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
2. <https://www.heartfailurematters.org/ru>

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 417046/LCZ696/All/0322/1

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

4'2022

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.ossn.ru

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
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)	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 18.04.2022. 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

- Значимость кардиореабилитации в эпоху
современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний
Погосова Н. В. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий
в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации
Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю.,
Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Галявич А.С.,
Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю.,
Мальчикова С.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. 12

- Пятилетнее исследование влияния кардиомониторинга
на общую выживаемость больных хроническим лимфолейкозом,
получающих таргетную терапию ибрутинибом
Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. 20

- Ширина распределения эритроцитов как предиктор низкой толерантности
к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Каранадзе Н.А., Беграмбекова Ю.Л., Борисов Е.Н., Орлова Я.А. 30

- Применимость нагрузочной динамометрической пробы
и спектральной следящей эхокардиографии в диагностике
сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса
Серезина Е.К., Обрезан А.Г. 36

- Место кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке эффективности
лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
Симакова М.А., Злобина И.С., Березина А.В., Марукян Н.В.,
Осадчий А.М., Зугуров И.Х., Гордеев М.А., Моисеева О.М. 44

- Is there a relationship between heart rate recovery and blood pressure in white coat hypertension?
Ferhat Eyyupkoca, Ajar Kocak, Onur Yildirim, Mehmet Sait Altintas,
Karabekir Ercan, Cengiz Sabanoglu, Sercan Okutucu 55

ОБЗОРЫ

- Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов
при современном лечении больных с острым коронарным синдромом
Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Мазуров А.В., Власик Т.Н.,
Соловьева Н.Г., Кострица Н.С., Шахнович Р.М., Явелов И.С. 64

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Боль в грудной клетке и сердечная недостаточность
как манифестация третичного сифилиса: клинический случай
Резник Е.В., Дубинин Н.М., Халатова Е.,
Назаров И.С., Кац В.А., Брылев Л.В., Дворников А.С. 73

Погосова Н. В.

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

ЗНАЧИМОСТЬ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ В ЭПОХУ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Несмотря на то что кардиореабилитация (КР) имеет класс показаний IA в международных и национальных рекомендациях как вмешательство, эффективность которого в отношении снижения сердечно-сосудистой и общей смертности у различных категорий кардиологических пациентов доказана, это одна из самых недостаточно используемых современных технологий лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире. В статье представлены состояние проблемы КР в эпоху высокотехнологичных методов лечения сердечно-сосудистой патологии, частота использования КР в разных странах мира, традиционно используемые и новые методологические подходы, включая телемедицинские технологии, клинические и прогностические эффекты КР у разных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова	Кардиореабилитация; физические тренировки; психологическая поддержка; показатели смертности; прогноз; качество жизни
Для цитирования	Pogosova N.V. The Importance of Cardiorehabilitation in the era of modern treatment of cardiovascular diseases. Kardiologiia. 2022;62(4):3–11. [Russian: Погосова Н.В. Значимость кардиореабилитации в эпоху современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2022;62(4):3–11]
Автор для переписки	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Нужна ли кардиореабилитация (КР) в эпоху современного лечения и применения высокотехнологичных вмешательств при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)? Ответ на этот вопрос вовсе не однозначен даже в профессиональной среде, в том смысле, что он однозначно положителен, по мнению большинства ведущих специалистов, и в то же время он сомнителен или даже отрицателен, по мнению некоторых кардиологов и терапевтов. Доказательством тому служит то, что доля пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), направленных на КР в 24 странах Европы, составила 51%, т.е. каждому второму пациенту врачи не дали такой рекомендации после госпитализации [1]. Некоторые коллеги искренне убеждены в том, что если в остром периоде ИМ проведено ЧКВ, восстановлен кровоток в коронарной артерии, установлен стент, и пациент благополучно выписан через несколько дней в удовлетворительной физической форме, то такой пациент не нуждается в реабилитации.

Если реабилитацию понимать как лечение, направленное на восстановление утраченных физических функций, то это действительно так – большинство пациентов, которым в остром периоде ИМ выполнено ЧКВ, не нуждаются в восстановлении физической формы – пациенты могут себя обслуживать, совершать прогулки и даже подниматься по лестнице. Тем не менее это люди с высоким и экстремально высоким риском развития новых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти. Так, по данным шведского национального регистра, каждый десятый (12,3%) пациент, перенесший острый ИМ, умирает в те-

чение года после индексного события, смертность в каждый последующий год составляет около 7%, а в целом в течение 3 лет после острого ИМ каждый пятый пациент либо умирает, либо переносит повторный ИМ или мозговой инсульт [2].

Эту удручающую статистику можно было изменить, если бы каждый пациент, перенесший ИМ, проходил программу КР, которая не ограничивалась бы мероприятиями по восстановлению физической формы, а включала изменение образа жизни пациента в правильном направлении и достижение целевых уровней факторов риска (ФР) развития ССЗ. По данным исследования EUROASPIRE V, каждый пятый (18,5%) российский пациент с ИБС после перенесенных ССО продолжает курить, у каждого второго (48%) имеется низкий уровень физической активности, у 85,4% – избыточная масса тела, у 46% – ожирение, у 60,4% – абдоминальное ожирение, у 22% – сахарный диабет (СД) 2-го типа. Несмотря на наличие большого числа высокоэффективных гиполипидемических, антигипертензивных и противодиабетических препаратов, у 72,4% пациентов не достигается целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – ЛНП (<1,8 ммоль/л), у 36% – целевой уровень артериального давления (АД), у 52,9% пациентов с СД отмечается ненадлежащий контроль уровня гликемии [3]. Очевидно, что приведение такого большого числа параметров к целевым значениям требует комплексного подхода, который как раз и предполагает КР.

Современная программа КР – это комплексное мультидисциплинарное вмешательство, направленное на снижение риска развития ССО, повышение качества жизни (КЖ), улучшение прогноза и увеличение продолжитель-

ности жизни пациентов с ССЗ. Программа КР должна включать 6 основных компонентов:

- 1) оценку состояния пациента с определением персональных показаний и противопоказаний к проведению КР;
- 2) образовательную программу с учетом персональных ФР;
- 3) физические тренировки (контролируемые или домашние);
- 4) контроль основных ФР (курения, дислипидемии, повышенного АД, гипергликемии/СД, избыточной массы тела и ожирения) посредством оказания медицинской помощи по отказу от курения, диетологического консультирования и лекарственной терапии;
- 5) психологическую поддержку;
- 6) медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Клинические и прогностические эффекты кардиореабилитации

За последние десятилетия накоплены убедительные доказательства положительного влияния программ КР на клиническое состояние и прогноз у пациентов с ИБС [4–7]. Это касается пациентов с ИБС, перенесших как ЧКВ [8], так и операцию АКШ [9]. Участие в КР обеспечивает позитивную динамику ключевых ФР, включая отказ от курения, повышение физической работоспособности, контроль массы тела, уровня АД и липидов в крови [6, 10], большую приверженность к медикаментозному лечению, существенное улучшение психологического состояния и КЖ пациентов с ИБС [4, 10]. Мета-анализ 18 исследований показал, что 53% пациентов, участвующих в КР, отказываются от курения [11].

Классическая программа КР должна включать физические тренировки (контролируемые или домашние), которые назначаются по результатам нагрузочной пробы, при невозможности ее выполнения, по результатам теста 6-минутной ходьбы. Опасения многих специалистов о том, что физические тренировки сопряжены с высоким риском осложнений, на самом деле не обоснованы, напротив, физические тренировки обеспечивают множество доказанных преимуществ [4, 6, 7].

Одним из очевидных медико-социальных эффектов КР является существенное снижение числа госпитализаций. Показано их снижение у пациентов с ИБС на 18% [4], на 23% [5], аналогичные данные получены еще в ряде исследований [6, 10, 12]. В некоторых работах установлено снижение числа повторных ИМ [6, 10]. Эффективность программ КР продемонстрирована и для пациентов с ИБС старших возрастных групп [13].

Но наиболее впечатляющие результаты программ КР касаются показателей сердечно-сосудистой и общей смертности. У пациентов, участвовавших в программах

КР, сердечно-сосудистая смертность снижалась на 26% [4], 36% [10], 47% [8]. Исследование OMEGA наглядно продемонстрировало снижение общей смертности в течение 1 года наблюдения у пациентов, вовлеченных в программу КР после перенесенного острого ИМ [14]. Ранее схожие результаты были представлены P.R. Lawler и соавт. [12] в систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния программ КР на прогноз у пациентов после ИМ. Установлен долгосрочный эффект реабилитации: снижение смертности в течение 5 лет после завершения программ КР [4, 10, 12].

На основании всего вышеперечисленного КР была включена в Европейские и Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, как лечебное вмешательство, рекомендованное к применению с наивысшим уровнем доказательности – IA при целом ряде ССЗ/состояний (в частности, при перенесенном ИМ, кардиохирургических вмешательствах, ЧКВ, а также стенокардии, периферическом атеросклерозе) [15, 16]. Американская ассоциация сердца (АНА) и Американский колледж кардиологов (АСС) также считают КР показанием класса IA [17]. КР как обязательный компонент включена в клинические рекомендации по ведению пациентов с различными ССЗ: острым ИМ с подъемом сегмента ST, острым ИМ без подъема сегмента ST, периферическим атеросклерозом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), пороками сердца и другими. Вместе с тем следует отметить, что периодически появляются публикации, указывающие на отсутствие или неоднозначность положительных эффектов КР. Одна из них – исследование RAMIT [18], в котором не выявлено преимуществ в группе КР по общей смертности, числу ССО, уровню физической активности и КЖ больных по результатам 2-летнего наблюдения после острого ИМ. Авторы пришли к выводу, что вопрос о целесообразности применения КР в том виде, в котором она предоставляется в Великобритании, остается открытым. Однако стоит обратить внимание на особенности проведения КР в этой стране, в частности на то, что абсолютное большинство программ КР реализуются медицинскими сестрами, а в реабилитационной бригаде, как правило, нет кардиолога и врачей иных специальностей (например, врача ЛФК, диетолога).

Еще один контраргумент для широкого внедрения КР в клиническую практику связан с неуклонным прогрессом в сфере лечения ССЗ. Широкое внедрение в клиническую практику вмешательств по ранней реваскуляризации миокарда и современных высокоэффективных лекарственных средств по контролю отдельных ФР – дислипидемии (высокоэффективные статины, ингибиторы PCSK9), повышенного АД (высокоэффективные антигипертензивные препараты 5 классов, фиксированные ком-

бинации препаратов), гипергликемии и СД (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа и агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа) – породили сомнения в целесообразности проведения КР на данном этапе. Более того, высказывалась точка зрения, что старые исследования, продемонстрировавшие клиническую и прогностическую ценность КР, не следует более принимать во внимание, особенно те из них, которые были выполнены до повсеместного использования в клинической практике высокоэффективных статинов.

Именно поэтому так были важны результаты исследования CROS [19] и CROS II [20]. CROS (Cardiac Rehabilitation Outcome Study) – это первый крупный систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, ретроспективных и проспективных контролируемых когортных исследований с участием более 219 тыс. пациентов, перенесших ИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ, проведенный в эру широкого использования ранней реваскуляризации миокарда и эффективной медикаментозной терапии. Он показал существенно более низкую общую смертность среди пациентов, включенных в программы КР после острого ИМ: относительный риск (ОР) 0,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,69, по данным проспективных контролируемых когортных исследований, и ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84 по данным ретроспективных исследований. При этом В. Rauch и соавт. отмечают значительные различия в программах КР, оценке результатов и учете факторов, которые потенциально могли повлиять на результат. Важно отметить, что общая смертность была существенно ниже также у пациентов, прошедших КР после операции АКШ (ОР 0,62, 95% ДИ 0,54–0,70), и в смешанной популяции пациентов с ИБС [19]. Дополнительный анализ с включением еще 6 исследований, опубликованных вплоть до сентября 2018 г., и 8 671 пациент аналогичной категории (общее число – 228 337 пациентов, перенесших ИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ) в рамках исследования CROS-II подтвердил ранее полученные результаты: снижение общей смертности (первичная конечная точка) после кардиореабилитации у пациентов, перенесших ИМ или иной ОКС, на 80% по данным проспективных контролируемых когортных исследований (отношение шансов (ОШ) 0,20; 95% ДИ 0,08–0,48) [20]. Более того, результаты крупного когортного исследования [21], опубликованные уже после CROS-II в ноябре 2021 г., и полученные на основе анонимизированной электронной медицинской документации более чем 18 тыс. пациентов с хроническими коронарными синдромами, показали, что сочетание перенесенного ЧКВ с последующей программой КР имеет явные преимущества по сравнению с группой ЧКВ без КР: снижение общей смертности (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,29–0,47), повторных госпитализа-

ций (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,27–0,32), новых сердечно-сосудистых заболеваний. При этом не было установлено достоверных различий по сравнению с группой пациентов, которые участвовали в программах КР, но не проходили ЧКВ (смерть от всех причин ОШ 1,00; 95% ДИ 0,63–1,60), повторные госпитализации ОШ 1,00; 95% ДИ 0,82–1,23), инфаркты миокарда (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,68–1,81) и инсульты [ОШ 0,71; 95% ДИ 0,39–1,31).

Качество программ кардиореабилитации и их доступность

При составлении систематических обзоров и мета-анализов стало очевидным, что программы КР значительно различаются не только в разных странах, но и внутри стран в отношении содержания, продолжительности, интенсивности и объема реабилитационных мероприятий. К сожалению, в настоящее время в мире не существует общепринятых стандартов для оценки качества программ КР, а различные подходы к проведению реабилитации при ССЗ, несомненно, оказывают влияние на оценку краткосрочной эффективности программ и их отдаленных результатов.

КР классически состоит из трех этапов. I этап относится к стационарной реабилитации во время острого периода ССЗ, например, ИМ, или после кардиохирургической операции либо коронарного вмешательства. Проводится в блоке реанимации и интенсивной терапии и в кардиологическом отделении. В связи со все более сокращающимися сроками пребывания пациентов в стационаре (до 3–7 дней в отсутствие осложнений), реализация этого этапа стала затруднительной. Данный этап реабилитации приобрел скорее вводный характер. Он ориентирован на раннюю мобилизацию пациента, которую начинают сразу после достижения стабильности гемодинамики и купирования симптомов ишемии, аритмии или сердечной недостаточности, с последующим постепенным расширением физической активности (ходьбы, лечебной физкультуры). II этап проводится в подостром периоде болезни и в стадии выздоровления под контролем специалистов в лечебном учреждении стационарного типа, например, в отделении реабилитации стационара, реабилитационном центре или специализированном санатории (преимущественно в России) или в лечебном учреждении амбулаторного типа (преимущественно в странах Запада). После этого пациенты могут перейти к III этапу КР, который представляет собой длительную амбулаторно проводимую программу [10, 22, 23]. Часть пациентов с нетяжелым течением ССЗ могут быть направлены на III этап реабилитации, минуя II этап.

Исследования свидетельствуют о значительной гетерогенности программ КР в мировом масштабе и в странах Европы. В 86% европейских стран проводится I фаза КР в остром периоде ССЗ (с различной степенью доступности для пациентов), менее чем в половине стран, в 46%

стран обязательной является II фаза КР, при этом только в трети стран эти программы финансируются государством, еще менее доступны программы III фазы КР [24]. Исследование, проведенное А. Abreu и соавт. почти спустя 10 лет [25], с большим числом включенных стран, показало, что есть некоторая позитивная динамика, но в целом ситуация далека от идеальной. КР была доступна в том или ином виде в 40 (90,9%) из 44 европейских стран, принявших участие в исследовании. Важно отметить, что в отношении объемов программ КР, их основных компонентов и команды специалистов Европа показала более благоприятный профиль, чем неевропейские страны с высоким уровнем дохода. Обнадёживающе выглядит и соответствие программ КР европейским рекомендациям: в среднем на одного пациента назначается 17 ч кардиореабилитационных мероприятий, программы носят комплексный многокомпонентный характер и проводятся мультидисциплинарной командой специалистов (в среднем более 6 сотрудников разного профиля, включая кардиолога, специалиста ЛФК, диетолога и других). При этом показания к КР равномерно распределены между различными европейскими регионами, причем СН как показание к КР реже встречалась в странах Южной Европы. По сравнению с неевропейскими странами с высоким уровнем дохода, существенных различий в показаниях к КР не наблюдалось, за исключением клапанных процедур, которые в Европе рассматривались как показания к КР значительно чаще. Что касается ИБС, то общая европейская плотность проведения КР составляла в среднем 1 место на 7 пациентов в год, с сильным расхождением между странами в зависимости от континентальной зоны: 1 место на 2 пациента в странах Северной Европы, 1 место на 4 пациента в странах Западной Европы, 1 место на 13 пациентов в странах Южной Европы и 1 место на 21 пациента в странах Восточной Европы. Эти данные свидетельствуют о том, что только для пациентов с ИБС требуется более 3 млн дополнительных мест в год, без учета других показаний к КР, таких как СН, имплантируемые устройства для коррекции нарушений ритма сердца или относительно новых показаний, таких как транскатетерная замена клапанов аорты.

Гораздо ниже доступность КР в странах с низким и промежуточным доходом. Здесь реабилитация реализуется только в 39,9% стран (в 55 из 138, включенных в исследование), доступна лишь для 1 из 66 пациентов с ИБС, нуждающихся в ней, хотя и проводится в соответствии с основными принципами организации современных программ КР [26].

Программы КР могут различаться даже в пределах одной страны. Так, 78 реабилитационных центров в Швеции предоставляют пациентам, перенесшим острый ИМ, программы КР разной продолжительности – от 2 до 14 нед – и разного наполнения. При этом 97% программ проводятся командой, в которую входят кардиолог, спе-

циалист по ЛФК и медицинская сестра, участие других специалистов существенно варьирует [19].

Значительные различия отмечаются и в отношении обучения и аккредитации специалистов. Так, только в 32% европейских стран проводится специфическое обучение для специалистов, занимающихся КР, 29% стран имеют систему аккредитации специалистов по КР, и лишь в 35% европейских стран на регулярной основе ведутся регистры по КР пациентов с ССЗ [27].

Показания к кардиореабилитации

КР может применяться при большом спектре ССЗ. Наибольшая доказательная база в отношении ее клинической эффективности имеется при перенесенном ИМ, ЧКВ, операции АКШ, хирургической коррекции клапанов сердца, а также при ХСН [15–17]. За последние годы существенно расширились показания к проведению КР, и они выглядят следующим образом: ИМ с подъемом сегмента ST; ИМ без подъема сегмента ST; ЧКВ, коронарное шунтирование; стабильная ИБС; ХСН; операции на клапанах сердца; имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, устройство для ресинхронизирующей терапии; фибрилляция предсердий; периферический атеросклероз (перемежающаяся хромота); СД и метаболический синдром; имплантированные искусственные левый желудочек и правый желудочек; трансплантация сердца.

Стоит отметить, что если реабилитационные мероприятия у пациентов, перенесших ИМ, являются для нашей страны привычными, поскольку многие специалисты хорошо знакомы с системой трехэтапной реабилитации этих пациентов, созданной в 80-е годы в Советском Союзе, то такие показания к проведению КР, как стабильная ИБС, фибрилляция предсердий или ХСН, и сегодня вызывают вопросы и порождают сомнения. Хотя данные исследований и клинический опыт ряда стран подтверждают, например, эффективность стационарных кардиореабилитационных мероприятий вскоре после госпитализации по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности, на переходном этапе для преодоления «уязвимой» фазы заболевания с особенно высоким риском развития осложнений [28]. Согласно принятым рекомендациям, все пациенты с ХСН, в том числе со сниженной фракцией выброса левого желудочка, должны включаться в программы КР (класс рекомендаций IA), поскольку у больных этой группы существенно улучшаются физическая работоспособность и КЖ. К сожалению, на практике данный подход реализуется нечасто. КР у пациентов с установленным кардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором, устройством для ресинхронизирующей терапии проводится лишь в небольшой части случаев. Между тем реабилитация для пациентов с сердечной недостаточностью и имплантированными элек-

тронными устройствами – это уникальная возможность не только оптимизировать лечение, повысить физическую работоспособность пациентов посредством тренировок и улучшить клиническое состояние, но и контролировать правильное функционирование имплантированных устройств. Ресинхронизирующая терапия уменьшает клинические симптомы и немного увеличивает физическую работоспособность больных. Позитивные изменения у этих тяжелых пациентов объясняются как улучшением функции сердца, которое обеспечивается правильным функционированием имплантированного устройства, так и периферическими (мышечными и сосудистыми) и сердечными эффектами физических тренировок. Дополнительный ожидаемый прирост физической работоспособности за счет физических тренировок в этой популяции пациентов составляет от 14 до 25% [29]. Преимущества КР у пациентов с тяжелой ХСН, которым были имплантированы желудочковые вспомогательные устройства, существенны. И первая цель состоит в постепенном уменьшении физических и функциональных нарушений у этих пациентов, чтобы они могли возобновить повседневную деятельность [30].

Мета-анализ 6 исследований по оценке эффектов реабилитации длительностью 6–10 нед у пациентов с имплантированными устройствами поддержки левого желудочка показал улучшение пикового поглощения кислорода, увеличение физической работоспособности и отсутствие нежелательных явлений [31].

Доказано, что КР, включающая физические тренировки, сокращает время аритмии у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. При персистирующей фибрилляции предсердий реабилитация может снизить частоту желудочковых сокращений в состоянии покоя и тем самым уменьшить выраженность симптомов, связанных с аритмией, при этом отсутствует риск нежелательных побочных эффектов [32].

Рекомендуется адаптировать программы КР под специфические нужды отдельных категорий пациентов. В такой адаптации нуждаются пожилые пациенты (программы строятся с учетом синдрома «хрупкости» пациентов), женщины, пациенты с ожирением (для них необходимо использовать специальные тренажеры и обязательно проведение диетологического консультирования с целью коррекции массы тела).

Прогресс в медицине существенно изменил эпидемиологическую картину ССЗ в сторону увеличения распространенности хронических состояний, характеризующихся мультиморбидностью. При проведении КР необходимо учитывать имеющиеся у пациентов сочетанные заболевания – СД, ранее перенесенный мозговой инсульт, хроническую обструктивную болезнь легких, онкологи-

ческие заболевания, заболевания опорно-двигательной системы и др.

Как основное показание к проведению КР, так и наличие сочетанной патологии существенно влияют на вовлеченность пациентов в реабилитационные мероприятия. Так, по данным исследования с включением всех пациентов, перенесших ЧКВ и направленных на КР в штате Мичиган, посетили реабилитационные центры и приняли участие хотя бы в одном занятии в течение 90 дней после выписки из стационаров только 31,5% пациентов. При этом достоверно чаще в программах реабилитации участвовали пациенты, перенесшие острые осложнения, такие как острый ИМ или другой ОКС (в сравнении с пациентами, перенесшими плановые ЧКВ), и достоверно реже – пациенты с большим числом сочетанных заболеваний. Вероятность участия была также выше в случаях близости реабилитационного центра от места проживания пациентов и при их более высоком образовательном уровне [33].

Барьеры к участию пациентов в кардиореабилитации

Признанными барьерами к участию пациентов в программах КР служат очень молодой и пожилой возраст, низкий уровень образования, принадлежность к социально неблагополучной категории граждан, наличие тяжелых сочетанных заболеваний, особенно расстройств депрессивного спектра [33, 34]. Гораздо хуже вовлекаются в реабилитационные мероприятия женщины.

Важно отметить, что пожилой возраст не является противопоказанием к проведению реабилитации. Напротив, люди старших возрастных групп, число которых увеличивается во всем мире в связи со старением населения, считаются приоритетными кандидатами для проведения КР, поскольку реабилитация обеспечивает у них многочисленные положительные эффекты, включая расширение функциональных возможностей, повышение когнитивных функций, качества и длительности активной жизни [35, 36].

Организационные и финансовые аспекты кардиореабилитации

КР является одним из наиболее важных научно обоснованных вмешательств по вторичной профилактике ССЗ, тем не менее лишь меньшинство пациентов имеют доступ к программам реабилитации. Большую роль для широкого внедрения КР в клиническую практику играют особенности системы здравоохранения и, в частности, наличие кардиореабилитационной помощи в общей системе оказания медицинской помощи, наличие достаточного количества кардиореабилитационных отделений/центров и их транспортная доступность, а также

достаточного числа специалистов – участников мультидисциплинарных реабилитационных бригад и механизма финансирования реабилитационной помощи.

По данным А. Abreu и соавт. [25], основным источником покрытия программ КР в европейских странах является государственное финансирование, тем не менее примерно 40% расходов на программы оплачиваются пациентами из собственного кармана. В экономически развитых западных странах высокая степень вовлеченности пациентов в программы КР поддерживается государственной политикой и системой медицинского страхования: каждый пациент, перенесший какое-либо сердечно-сосудистое событие, получает приглашение на участие в программе КР. Именно по этой причине в таких странах, как Швейцария, Германия, Австрия, проведение крупных проспективных рандомизированных исследований по оценке эффективности КР стало практически невозможным по этическим соображениям. Здесь приходится довольствоваться когортными, наблюдательными исследованиями, а также данными кардиореабилитационных регистров.

Дистанционные технологии в кардиореабилитации

Полноценная программа КР длительностью в 3 мес (36 занятий) требует многократного посещения пациентами медицинского центра, и это непросто с практической точки зрения как для молодых работающих пациентов, так и для пожилых людей, часто затрудняющихся пользоваться транспортом и даже выходить из дома самостоятельно, без посторонней помощи. Новые проблемы породила пандемия COVID-19 – она привела практически к полному сворачиванию реабилитационных программ в связи с опасностью инфицирования пациентов и высокой нагрузкой на медицинских работников. В связи с этим особую актуальность приобрело использование в реабилитации дистанционных технологий.

Результаты отдельных исследований и мета-анализов показывают сопоставимую эффективность и безопасность программ КР в дистанционном формате по сравнению с традиционными программами [30, 37–39]. Так, смешанная программа КР с домашними физическими тренировками (с увеличением частоты сердечных сокращений – ЧСС до 70% от максимальной), проведенная у пациентов с ИБС с использованием прибора для дистанционного контроля ЭКГ, не сопровождалась клинически значимыми ССО и при этом обеспечила сходную в сравнении с группой традиционной КР (в медицинском центре) положительную динамику показателей физической работоспособности (длительности и мощности нагрузки, скорости восстановления в первую минуту) [37]. Показана эффективность дистанционных программ в реабилитации пациентов

с ИБС и абдоминальным ожирением [40], пациентов с фибрилляцией предсердий после катетерной абляции в отношении достижения целевых уровней ФР, повышения приверженности к медикаментозному лечению и существенно улучшения психологического состояния и КЖ больных [41]. По данным проведенных в последнее время исследований, кардиологические пациенты проявляют большую заинтересованность и готовность к участию в дистанционных программах КР, в том числе пожилые пациенты и пациенты с ХСН; кроме того, эти программы более выгодны в экономическом отношении [39, 42].

Телекардиореабилитация – это часть телемедицины, в которой реализация КР программ, включая консультирование, физические тренировки, психологическую поддержку, контроль за достижением целевых уровней ФР, происходит в дистанционном формате. При этом связь между медицинскими работниками и пациентами осуществляется с помощью различных телекоммуникационных технологий (консультации по специальным каналам или видеоприложениям, передача результатов обследования, показателей АД, ЧСС с помощью носимых устройств, имплантированных сенсоров, приложений для смартфонов, SMS-сообщений, электронной почты). Рекомендации по домашним физическим тренировкам или видам активности делаются на основании исходного обследования пациента в клинике, а дальнейшая корректировка в течение 2–3-месячной программы осуществляется на основании информации, которую сообщает пациент (например, ЧСС до и после нагрузки, ее длительность, переносимость). Телекардиореабилитация обеспечивает персонализацию лечебного процесса на долговременной основе, большей вовлеченности пациента в процесс своего лечения и более высокой степени кооперации пациента и медицинских работников. Кроме того, занятия проходят в привычной, комфортной для пациента домашней обстановке с учетом его предпочтений и персональных возможностей (например, наличия домашнего тренажера или минимального спортивного инвентаря), и пациенту уже не нужно адаптировать к своей повседневной жизни рекомендации врачей реабилитационного центра, как это происходит после завершения очной программы КР.

Анализ имеющихся данных позволяет считать дистанционные программы КР приемлемыми для большинства клинически стабильных кардиологических пациентов, включая пожилых людей, они могут стать потенциальным решением для пациентов, которые по разным причинам избегают участия в традиционных реабилитационных программах в медицинских центрах [38, 42]. Широкое внедрение этих программ пока ограничивается проблемами с возмещением расходов на их проведение и рядом технических аспектов, в том числе вопросами защиты медицинской информации, которая передается с различных устройств по беспровод-

ной связи в медицинскую организацию для интерпретации и дистанционного консультирования. Тем не менее уже сейчас новая медицинская техника, используемая в реабилитационных целях, проектируется с расчетом на возможность дистанционного применения [43].

Заключение

Несмотря на то что кардиореабилитация имеет класс показаний IА в международных и национальных рекомендациях как вмешательство, эффективность которого в отношении снижения сердечно-сосудистой и общей смертности у различных категорий кардиологических пациентов доказана, это одна из самых недостаточно используемых современных технологий лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире. Даже в США показатели участия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации составляют от 20 до 30%; между тем подсчитано, что увеличение этого участия с 20 до 70% позволит ежегодно спасать 25 тыс. жизней и предотвращать 180 тыс. госпитализаций в этой стране [44].

Кардиореабилитация является экономически эффективным вмешательством. Каждый затраченный рубль на реабилитацию пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, приводит к экономии затрат на их лечение в 5,4 руб. в течение первого года и 8,5 руб. – в течение второго. Суммарный экономический эффект за 2 года составляет 257372,2 руб. на 1 человека (в ценах 2010 г.) [45].

В настоящее время в России утвержден Порядок организации медицинской реабилитации взрослых

в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. [46], в котором введено понятие реабилитационного потенциала пациента, формирование реабилитационного диагноза на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья – МКФ, а также применение шкалы реабилитационной маршрутизации при проведении реабилитационных мероприятий. Необходимо отметить, что МКФ и шкала реабилитационной маршрутизации максимально подходят для пациентов с перенесенным инсультом, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и рядом других нозологий, в то же время их использование для кардиологических пациентов и основанный на этих подходах порядок оплаты медицинской помощи по профилю «Медицинская кардиореабилитация» представляют существенные сложности. Работа над разрешением этих сложностей продолжается. Широкое внедрение кардиореабилитации в клиническую практику не только отдельных медицинских центров, но и всей системы организации кардиологической помощи в нашей стране является крайне важной задачей ближайших лет, решение которой поможет предотвратить значительное число сердечно-сосудистых осложнений, повторных госпитализаций и преждевременных смертей у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из группы высокого и очень высокого риска.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(12):1242–51. DOI: 10.1177/2047487318781359
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
- Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):67–78. [Russian: Поросова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):67–78]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2739
- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
- Martin B-J, Hauer T, Arena R, Austford LD, Galbraith PD, Lewin AM et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. *Circulation*. 2012;126(6):677–87. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066738
- Janssen V, Gucht VD, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(4):620–40. DOI: 10.1177/2047487312462824
- Aronov D.M., Krasnitsky V.B., Bubnova M.G., Pozdnyakov Yu.M., Ioseliani D.V., Schegolkov A.N. et al. Exercise in outpatient complex rehabilitation and secondary prophylaxis in patients with ischemic heart disease after acute coronary events (a cooperative trial in Russia). *Therapeutic Archive*. 2006;78(9):33–8. [Russian: Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г., Поздняков Ю.М., Иоселиани Д.В., Щегольков А.Н. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. Российское кооперативное исследование. Терапевтический архив. 2006;78(9):33–8]
- Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events af-

- ter percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011;123(21):2344–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983536
9. Goel K, Pack QR, Lahr B, Greason KL, Lopez-Jimenez F, Squires RW et al. Cardiac rehabilitation is associated with reduced long-term mortality in patients undergoing combined heart valve and CABG surgery. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(2):159–68. DOI: 10.1177/2047487313512219
10. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2017;27(6):420–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.02.005
11. Sadeghi M, Shabib G, Masoumi G, Amerizadeh A, Shahabi J, Heidari R et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Prevalence of Smoking Cessation in Cardiovascular Patients After Participating in Cardiac Rehabilitation. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(3):100719. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100719
12. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2011;162(4):571–584.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.07.017
13. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand S-LT, Shepard DS. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):25–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.078
14. Rauch B, Riemer T, Schwaab B, Schneider S, Diller F, Gohlke H et al. Short-term comprehensive cardiac rehabilitation after AMI is associated with reduced 1-year mortality: results from the OMEGA study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(9):1060–9. DOI: 10.1177/2047487313486040
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
16. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilo-va N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпки-на О.М., Гаврилова Н.Е., Егянн Р.А. и др. Кардиоваскулярная про-филактика 2017. Российские национальные рекомендации. Рос-сийский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
17. Thomas RJ, Balady G, Banka G, Beckie TM, Chiu J, Gokak S et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Car- diology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11(4):e000037. DOI: 10.1161/HCQ.0000000000000037
18. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardi- al infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled tri- al of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(8):637–44. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300302
19. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf M-I, Salzwe- del A et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic re- view and meta-analysis of randomized and non-randomized stud- ies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Europe- an Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(18):1914–39. DOI: 10.1177/2047487316671181
20. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf M-I, Hack- busch M et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Out- come Study (CROS-II). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(16):1756–74. DOI: 10.1177/2047487320905719
21. Buckley BJR, de Koning IA, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Un- derhill P, Kemps HMC et al. Exercise-based cardiac rehabilitation vs. percutaneous coronary intervention for chronic coronary syndrome: impact on morbidity and mortality. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;zwab191. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab191
22. Michelsen HÖ, Sjölin I, Schlyter M, Hagström E, Kiessling A, Hen- riksson P et al. Cardiac rehabilitation after acute myocardial infarc- tion in Sweden – evaluation of programme characteristics and ad- herence to European guidelines: The Perfect Cardiac Rehabilita- tion (Perfect-CR) study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(1):18–27. DOI: 10.1177/2047487319865729
23. Aronov D.M., Bubnova M.G., Pogossova G.V., Novikova N.K., Kras- nitsky V.B., Pozdnyakov Yu.M. et al. Rehabilitation of patients with ischemic heart disease at outpatient stage. *Kardiologiya*. 2006;46(2):86–99. [Russian: Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Поро- сова Н.В., Новикова Н.К., Красницкий В.Б., Поздняков Ю.М. и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца на диспан- серно-поликлиническом этапе. Кардиология. 2006;46(2):86–99]
24. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler A-D, Piepoli MF, Benzer W, Schmid J-P et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the Eu- ropean Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010;17(4):410–8. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d
25. Abreu A, Pesah E, Supervia M, Turk-Adawi K, Bjarnason-Wehrens B, Lopez-Jimenez F et al. Cardiac rehabilitation availability and deliv- ery in Europe: How does it differ by region and compare with other high-income countries?: Endorsed by the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(11):1131–46. DOI: 10.1177/2047487319827453
26. Pesah E, Turk-Adawi K, Supervia M, Lopez-Jimenez F, Britto R, Ding R et al. Cardiac rehabilitation delivery in low/middle-in- come countries. *Heart*. 2019;105(23):1806–12. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314486
27. Zwisler A-D, Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Piepoli MF, Ben- zer W, Schmid J-P et al. Can level of education, accreditation and use of databases in cardiac rehabilitation be improved? Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Europe- an Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19(2):143–50. DOI: 10.1177/1741826711398847
28. La Rovere MT, Traversi E. Role and efficacy of cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2019;89(1). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1027
29. Iliou MC, Blanchard JC, Lamar-Tanguy A, Cristofini P, Ledru F. Cardiac rehabilitation in patients with pacemakers and implant- able cardioverter defibrillators. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2016;86(1–2):756. DOI: 10.4081/monaldi.2016.756
30. Chong MS, Sit JWH, Karthikesu K, Chair SY. Effectiveness of tech- nology-assisted cardiac rehabilitation: A systematic review and meta- analysis. *International Journal of Nursing Studies*. 2021;124:104087. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104087
31. Mahfood Haddad T, Saurav A, Smer A, Azzouz MS, Akinapelli A, Wil- liams MA et al. Cardiac Rehabilitation in Patients With Left Ventr- ular Assist Device: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2017;37(6):390–6. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000254
32. Robaye B, Lakiss N, Dumont F, Laruelle C. Atrial fibrillation and car- diac rehabilitation: an overview. *Acta Cardiologica*. 2020;75(2):116–20. DOI: 10.1080/00015385.2019.1565663
33. Sukul D, Seth M, Barnes GD, Dupree JM, Syrjamaki JD, Dix- on SR et al. Cardiac Rehabilitation Use After Percutaneous Coro- nary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3148–52. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.515
34. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Sec- tion of the European Association of Cardiovascular Prevention

- and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(10):1290–306. DOI: 10.1177/2047487314543075
35. Forman DE. Cardiac Rehabilitation for Older Adults: Vital Opportunity to Improve Patient-Centered Cardiovascular Disease Care amid Worldwide Patient Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2019;35(4):xiii–xiv. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.001
36. Mendes M. The elderly are priority candidates for cardiac rehabilitation. *Revista Portuguesa de Cardiologia (Engl Ed)*. 2021;40(1):21–3. DOI: 10.1016/j.repc.2020.11.002
37. Bravo-Escobar R, González-Represas A, Gómez-González AM, Montiel-Trujillo A, Aguilar-Jimenez R, Carrasco-Ruiz R et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):66. DOI: 10.1186/s12872-017-0499-0
38. 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. *Circulation*. 2019;140(1):e69–89. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000663
39. Kraal JJ, Van den Akker-Van Marle ME, Abu-Hanna A, Stut W, Peek N, Kemps HM. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: Results of the FIT@Home study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(12):1260–73. DOI: 10.1177/2047487317710803
40. Pogosova N.V., Salbieva A.O., Sokolova O.Yu., Ausheva A.K., Karpova A.V., Eganyan R.A. et al. The Efficacy of Secondary Prevention Programs with Remote Support in Ischemic Heart Disease Patients with Abdominal Obesity. *Kardiologiia*. 2019;59(11):21–30. [Russian: Поросова Н.В., Салбиева А.О., Соколова О.Ю., Аушева А.К., Карпова А.В., Еганян Р.А. и др. Эффективность программ вторичной профилактики с дистанционной поддержкой у пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. *Кардиология*. 2019;59(11):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n739
41. Pogosova N.V., Badtieva V.A., Ovchinnikova A.I., Sokolova O.Yu., Vorobyeva N.M. Efficacy of secondary prevention and rehabilitation programs with distant support in patients with atrial fibrillation after intervention procedures: impact on psychological status. *Kardiologiia* in print. [Russian: Поросова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю., Воробьева Н.М. Эффективность программ вторичной профилактики и реабилитации с дистанционной поддержкой у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств: влияние на психологический статус. *Кардиология в печати*]. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1951
42. Nabutovsky I, Nachshon A, Klempfner R, Shapiro Y, Tesler R. Digital Cardiac Rehabilitation Programs: The Future of Patient-Centered Medicine. *Telemedicine and e-Health*. 2020;26(1):34–41. DOI: 10.1089/tmj.2018.0302
43. Gertsik Yu.G., Ivanova G.E., Omelchenko I.N., Gertsik G.Ya. Innovative aspects of the use of IT technologies in medical devices for rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2019;2(2):43–6. [Russian: Герцик Ю.Г., Иванова Г.Е., Омельченко И.Н., Герцик Г.Я. Инновационные аспекты применения IT-технологий в медицинских изделиях для реабилитации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;2(2):43–6]
44. Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS, Hamm LF, Lui K, Newlin K et al. Increasing Cardiac Rehabilitation Participation From 20% to 70%: A Road Map From the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(2):234–42. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.014
45. Lubinskaya E.I., Nikolaeva O.B., Demchenko E.A. Clinical and social effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation program in patient after coronary artery bypass surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;1(37):218–23. [Russian: Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Сопоставление клинической и социальной эффективности кардиореабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;1(37):218–23]
46. Ministry of Health of the Russian Federation. Order N 788n from 31.07.2020 'On approval of the Procedure for the organization of medical rehabilitation of adults'. Registration number 60039 September 25, 2020. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009250036>. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 31 июля 2020 г. N 788н 'Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых'. Регистрационный № 60039 25 сентября 2020 г. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009250036>]

Мареев Ю.В.^{1,4}, Поляков Д.С.², Виноградова Н.Г.^{2,3}, Фомин И.В.², Мареев В.Ю.^{4,5},
Беленков Ю.Н.⁶, Агеев Ф.Т.⁷, Артемьева Е.Г.⁸, Бадин Ю.В.², Бакулина Е.В.⁹, Галевич А.С.¹⁰,
Ионова Т.С.¹¹, Камалов Г.М.¹⁰, Кечеджиева С.Г.¹², Козиолова Н.А.¹³, Маленкова В.Ю.¹⁴,
Мальчикова С.В.⁹, Смирнова Е.А.¹⁵, Тарловская Е.И.², Щербинина Е.В.², Якушин С.С.¹⁵

¹ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

³ ГБУЗ НО ГКБ № 38, Нижний Новгород, Россия

⁴ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁵ МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

⁶ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁷ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

⁹ ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Киров, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

¹¹ ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, Россия

¹² ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ставрополь, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹⁴ БУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

¹⁵ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Минздрава РФ, Рязань, Россия

ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации

Цель	Изучить реальную распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в репрезентативной выборке в Европейской части Российской Федерации, описать характеристики пациентов, имеющих ФП, и частоту приема антикоагулянтной терапии.
Материал и методы	Использованы данные среза 2017 года эпидемиологического исследования ЭПОХА. Сбор данных проводился в 8 субъектах РФ, размер выборки составил 11453 человека. В выборку включались все согласившиеся на участие респонденты в возрасте старше 10 лет. Статистическая обработка материала проводилась в системе для статистического анализа данных R.
Результаты	Распространенность ФП в репрезентативной выборке Европейской части РФ составила 2,04%. С возрастом распространенность ФП увеличивается и достигает максимального показателя в возрастной группе от 80 до 89 лет – 9,6%. Распространенность ФП у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин. При стандартизации по возрасту распространенность ФП составила 18,95 и 21,33 на 1000 человек среди мужчин и женщин соответственно. Распространенность ФП увеличивалась при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета, а также при увеличении числа коморбидных заболеваний у одного пациента, достигая 70,3 и 60,0% у пациентов с 4 и 5 коморбидными заболеваниями соответственно. Пациенты с ФП имели большее число коморбидных состояний и больше баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc (5,0 против 2,0, p<0,001) по сравнению с пациентами с ССЗ без ФП. Только 22,6% пациентов принимали антикоагулянты при наличии ССЗ и ФП. Среди пациентов с абсолютными показаниями к приему антикоагулянтов только 23,9% респондентов получали терапию антикоагулянтами.
Заключение	Распространенность ФП в Европейской части РФ составляет 2,04%, увеличивается с возрастом, а также у пациентов с коморбидными ССЗ и сахарным диабетом. Среди всех больных с ФП большинство (93,2%) требуют обязательного применения пероральных антикоагулянтов.
Ключевые слова	Клиническая эпидемиология; фибрилляция предсердий; распространенность; сердечно-сосудистые заболевания; тромбоэмболические осложнения; хроническая сердечная недостаточность; коморбидность

Для цитирования

Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Fomin I.V., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2022;62(4):12–19. [Russian: Мареєв Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареєв В.Ю., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12–19]

Автор для переписки

Мареєв Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца, имеющим важное клиническое значение в связи с повышенным риском ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации [1]. Актуально изучение ее реальной распространенности в Российской Федерации (РФ) в рамках эпидемиологического исследования, что позволяет получить объективные показатели, в отличие от регистров, в которые включаются пациенты из отобранных заранее групп больных, уже обратившихся в медицинские учреждения [2]. Крайне важное значение приобретает описание характеристик пациентов, имеющих ФП, определение числа тех, кто должен получать антикоагулянтную терапию, и выявление доли больных, уже получающих адекватную антикоагулянтную терапию. Подобные работы ранее в РФ не проводились, в то время как определение числа пациентов с ФП и процента пациентов, нуждающихся в коррекции проводимой терапии, может помочь выработать стратегии по улучшению ведения данной категории больных.

Цель исследования

Изучить реальную распространенность ФП зафиксированную в репрезентативной выборке Европейской части РФ, описать характеристики пациентов, имеющих ФП, и частоту приема антикоагулянтной терапии.

Материал и методы

Для настоящей работы использованы данные среза 2017 года эпидемиологического исследования ЭПОХА. Сбор данных проводился в 8 субъектах (Нижегородская, Кировская, Рязанская, Саратовская области, Республики Татарстан и Чувашия, Пермский и Ставропольский края) Европейской части РФ. Ввиду организационных сложностей, связанных с поиском сведений о респондентах, включенных в исследование на предыдущих этапах, сбор информации осуществлялся в период с 2015 по 2017 гг. Размер выборки составил 11453 человека. В выборку включались все согласившиеся на участие респонденты в возрасте старше 10 лет, проживавшие по заранее отобранному случайным образом адресам. Дизайн исследования ЭПОХА, методы формирования исходной выборки и выборки 2017 года описаны ранее [3]. Диагноз ФП был

выставлен по данным опроса, осмотра врача и анализа медицинской документации.

Статистическая обработка материала проводилась в системе для статистического анализа данных R [4]. Качественные переменные представлены в виде процентных долей, а межгрупповые различия оценены при помощи критерия хи-квадрат или точного теста Фишера. Количественные переменные представлены медианой [1-й квартиль; 3-й квартиль], а статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась при помощи теста Манна-Уитни. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность ФП в репрезентативной выборке Европейской части РФ составила 2,04%, или 2040 пациентов на 100 000 населения. Распространенность ФП в разных возрастных группах респондентов представлена на рисунке 1, повозрастное распределение пациентов с ФП – на рисунке 2. Распространенность ФП среди респондентов от 20 до 40 лет является низкой (0,1%), увеличивается с возрастом, достигая максимального значения в группе от 80 до 89 лет (9,6%).

Основная часть пациентов с ФП (82,9%) находится в возрастных группах от 60 до 89 лет, только 15% пациентов с ФП были моложе 60 лет и 2,1% – старше 90 лет.

Рисунок 1. Распространенность фибрилляции предсердий в различных возрастных группах

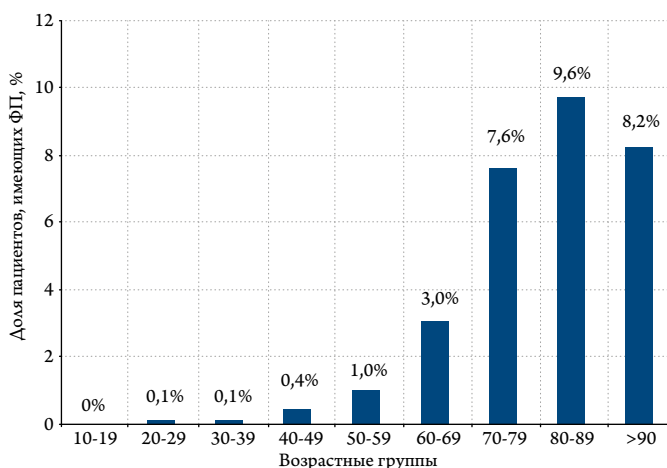


Таблица 1. Распространенность фибрилляции предсердий в зависимости от возраста и пола

Возрастная группа, лет	Число мужчин с ФП (число всех мужчин)	ФП у мужчин, %	Число женщин с ФП (число всех женщин)	ФП у женщин, %
10–19	0 (72)	0	0 (65)	0
20–29	0 (541)	0	1 (618)	0,16
30–39	1 (945)	0,1	1 (1051)	0,1
40–49	2 (826)	0,2	6 (1073)	0,6
50–59	10 (1030)	1,0	14 (1414)	1,0
60–69	26 (901)	2,9	40 (1308)	3,1
70–79	22 (358)	6,1	56 (670)	8,4
80–89	17 (148)	11,5	33 (372)	8,9
90 и старше	0 (11)	0	5 (50)	10,0
Всего	78 (4832)	1,6	156 (6621)	2,4

ФП – фибрилляция предсердий.

Распространенность ФП в зависимости от возраста и пола представлена в таблице 1. Распространенность ФП у женщин оказалась выше в 1,5 раза, однако важно учитывать разницу в демографической пирамиде между мужчинами и женщинами (с возрастом выживаемость мужчин становится ниже, чем женщин), что влияет на распространенность ФП в общей популяции. При проведении стандартизации по возрасту распространенность ФП составила 18,95 и 21,33 на 1000 человек среди мужчин и женщин соответственно.

Распространенность ФП часто ассоциирована с возрастом и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями, мы проанализировали изучаемый показатель в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе (табл. 2). При наличии артериальной гипертензии (АГ) вероятность наличия ФП удваивается. При наличии сахарного диабета (СД), перенесенного инфаркта

Таблица 2. Распространенность фибрилляции предсердий в выборке и в подгруппах пациентов с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Группа пациентов	Встречаемость ФП, % (n)
Распространенность в выборке (n=11 453)	2,04 (n=234)
Артериальная гипертензия (n=5 573)	4,15 (n=231)
Стабильная стенокардия (n=1534)	9,39 (n=144)
Инфаркт миокарда в анамнезе (n=328)	9,15 (n=30)
Сахарный диабет (n=546)	8,24 (n=45)
ОНМК в анамнезе (n=288)	13,5 (n=39)
ХСН (n=1325)	12,3 (n=163)
Переमेжающаяся хромота (n=132)	12,1 (n=16)
Пороки сердца (n=118)	22,0 (n=26)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий.

миокарда (ИМ) или наличия стабильной стенокардии вероятность выявления ФП была примерно одинаковой (8,24, 9,15 и 9,39% соответственно). При периферическом атеросклерозе и перемежающейся хромоте встречаемость ФП увеличивалась до 12,1%, но в целом у пациентов с атеросклерозом это значение составило 9,28%, что в 4,5 раза больше, чем в среднем в популяции. Чаще всего ФП ассоциировалась с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и ХСН. У пациентов с пороками сердца отмечалась самая высокая распространенность ФП (22%), но таких пациентов было немного.

Представленные данные в таблице 2 указывают на вероятность выявляемости ФП при искусственно выделенном одном диагнозе. Однако в реальной клинической практике один пациент чаще всего имеет несколько ССЗ или их сочетание с СД. На рисунке 3 представлено нали-

Рисунок 2. Повозрастное распределение больных с фибрилляцией предсердий

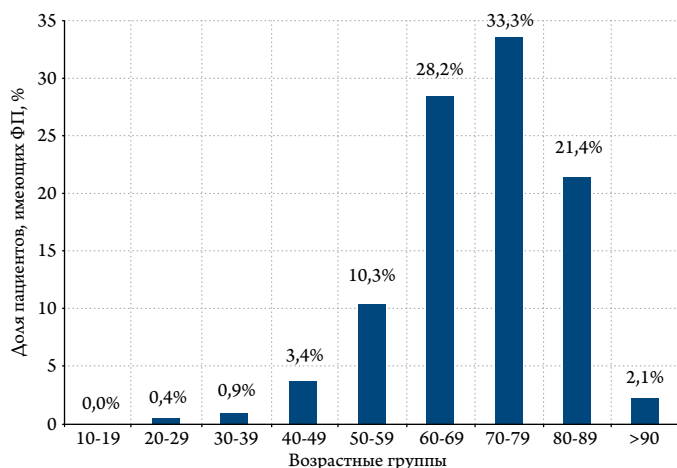
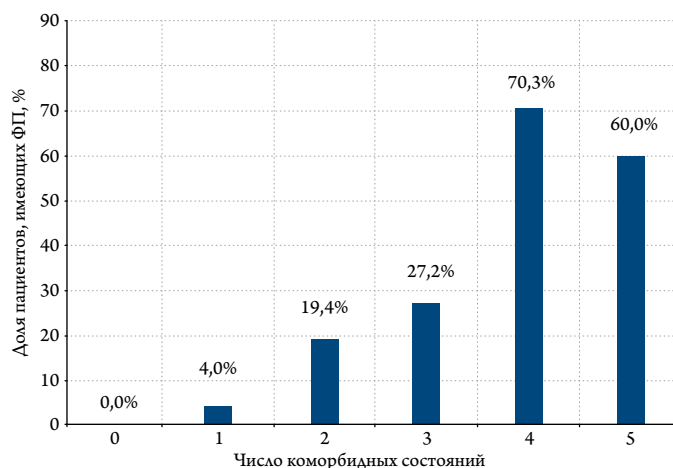


Рисунок 3. Распространенность ФП в зависимости от числа коморбидных заболеваний



чие ФП в зависимости от количества коморбидных состояний. Не было ни одного пациента с ФП без коморбидных состояний. При наличии одного коморбидного состояния ФП диагностирована в 4,0% случаев. С увеличением числа коморбидных состояний частота ФП увеличивалась. Так, 70% пациентов с 4 коморбидными состояниями имели ФП.

Была использована диаграмма Венна для определения вероятности присутствия диагноза ФП у пациентов с наиболее частой комбинацией диагнозов в популяции европейской части РФ: атеросклероз, включивший ишемическую болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом ИМ и атеросклероз периферических артерий, АГ и СД (рис. 4). Другие диаграммы Венна представлены в онлайн приложении 1.

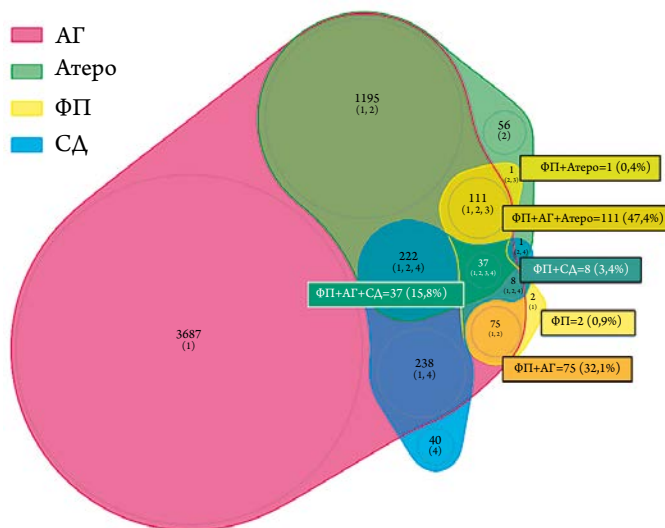
Как видно из диаграммы, 95,3% пациентов с ФП имели АГ (32,1% изолированную, 47,4% в сочетании с атеросклерозом и 15,8% в сочетании с СД) и лишь у двух пациентов (0,85%) не было связи ФП с основными ССЗ. Но у одной из этих пациенток был выявлен порок сердца, а у второй ОНМК, которое, правда, могло быть следствием имеющегося нарушения сердечного ритма. Таким об-

Таблица 3. Анализ групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Показатели	Пациенты с ССЗ, нет ФП, N=5 469	Пациенты с ССЗ, есть ФП, N=234	p
Возраст, лет	61,0 [54,0;70,0]	74,0 [64,0;79,0]	<0,001
Женщины, %	61,7%	66,7%	0,140
Артериальная гипертензия, %	97,7%	98,7%	0,412
Стабильная стенокардия, %	25,4%	61,5%	<0,001
Инфаркт миокарда, %	5,45%	12,8%	<0,001
Переमेжающаяся хромота, %	2,12%	6,84%	<0,001
Пороки сердца, %	1,68%	11,1%	<0,001
Сахарный диабет, %	9,16%	19,2%	<0,001
ОНМК, %	4,55%	16,7%	<0,001
Любая ХСН, %	21,2%	69,7%	<0,001
ХСН III-IV ФК NYHA, %	5,70%	29,1%	<0,001
Число коморбидных состояний	1,00 [1,00;2,00]	3,00 [3,00;4,00]	<0,001
CHADS ₂ /VASc, баллы	2,00 [2,00;4,00]	5,00 [4,00;6,00]	<0,001

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, CHADS₂/VASc – оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Рисунок 4. Число пациентов с фибрилляцией предсердий при сочетании с атеросклерозом, артериальной гипертензией и сахарным диабетом



Указаны абсолютные значения (n) и доли (в процентах) пациентов с ФП, имеющих заболевания, связанные с атеросклерозом, АГ, СД, их сочетание и процент пациентов без этих трех диагнозов. На диаграмме пропорции соблюдены. ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, атеро – атеросклероз (ИБС и/или перемежающаяся хромота). ИБС определялась по наличию стабильной стенокардии и/или ИМ в анамнезе.

разом, лишь один из 234 случаев ФП (0,43%) мог быть отнесен к группе «чистой» ФП.

На рисунке 5 представлена диаграмма Венна сочетания ФП с ХСН и ОНМК. Как видно, 16,7% (каждый шестой) больных с ФП перенесли ОНМК и у 14,0% (каждого седьмого) пациентов наличие ОНМК ассоциировалось с присутствием ФП, что подтверждает двусторонние причинно-следственные связи между этими заболеваниями. При этом почти у 70% больных с ФП имела место ХСН.

Таблица 4. Принимаемые лекарственные средства в группах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Лекарственные средства	Пациенты с ССЗ, нет ФП N=5 469	Пациенты с ССЗ, есть ФП N=234	p
иАПФ	42,4%	59,8%	<0,001
АРА	17,8%	25,2%	0,005
иАПФ или АРА	59,3%	82,9%	<0,001
Бета-блокаторы	26,4%	65,8%	<0,001
АМР	3,40%	28,6%	<0,001
Дигоксин	0,27%	15,4%	<0,001
Верапамил	0,60%	2,14%	0,019
Антиаритмики	0,11%	6,84%	<0,001
Антикоагулянты	0,15%	22,6%	<0,001
Антиагреганты	29,2%	58,5%	<0,001

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий.

Далее мы сравнили группы пациентов с ССЗ в зависимости от наличия ФП (табл. 3). Пациенты с ССЗ и ФП оказались статистически значимо старше (74 против 61 года, $p < 0,001$). Большинство ССЗ (атеросклероз различной локализации, перенесенный в прошлом ИМ, пороки сердца, СД) значимо чаще встречались в группе больных с ФП. В связи с этой особенностью пациенты с ФП имеют большее число коморбидных состояний (3 против 1) и, соответственно, баллов по шкале CHA₂DS₂VASc (5,0 против 2,0) по сравнению с пациентами с ССЗ без ФП. Важно отметить, что у пациентов с ССЗ и ФП в 3,3 раза чаще, чем у пациентов без ФП, отмечалась ХСН и в 5,1 раза чаще – тяжелая ХСН III–IV функционального класса. Кроме того, у пациентов с ФП в 3,7 раза чаще фиксировалось ОНМК в анамнезе.

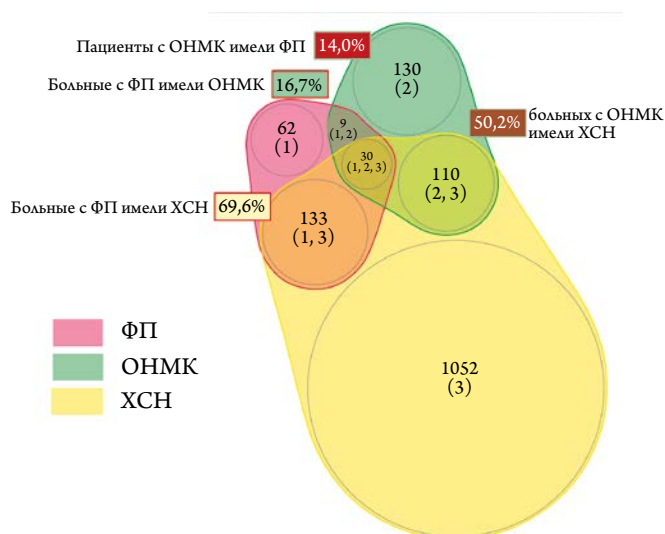
На рисунке 6 представлено распределение пациентов с ФП по баллам шкалы CHA₂DS₂VASc, определяющей риск тромбоэмболических осложнений и необходимость терапии антикоагулянтами.

Как видно из рисунка 6 и таблицы 3, число пациентов, которым показано (класс рекомендаций I, [1]) лечение антикоагулянтами (CHA₂DS₂VASc >1 балла у мужчин и CHA₂DS₂VASc >2 баллов у женщин) составило 218 из 234 (93,2% от всех больных с ФП).

Мы провели анализ принимаемой терапии среди пациентов с ССЗ в зависимости от наличия ФП (табл. 4). Основные препараты для лечения ХСН, блокирующие/замедляющие ремоделирование сердца: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II), бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов назначались значимо чаще при наличии ФП. Назначение дигоксина при ФП было нечастым (15,4%), а антиаритмическую терапию, включая верапамила, получали 9% пациентов. Различия могут быть связаны с большим возрастом, коморбидностью, а также характером ритма и тяжестью проявления болезни. Обращает на себя внимание, что в терапии пациентов с ФП наблюдалась высокая частота применения антиагрегантов (58,8%). Только 22,6% пациентов принимали антикоагулянты при наличии ССЗ и ФП, у 18% больных антиагрегантная и антикоагулянтная терапия отсутствовала.

При первичном предположении, что не все пациенты с ФП имеют абсолютные показания к приему антикоагулянтов [1], был проведен анализ в группе из 218 пациентов с ССЗ и ФП, где мужчины имели CHA₂DS₂VASc >1,0 балла, а женщины >2,0 баллов, т.е. требовали антикоагулянтной терапии (рис. 6Б). В этой группе оказалось, что 19,2% пациентов с ССЗ и ФП не получали ни антиагрегантов, ни антикоагулянтов, а 56,9% пациентов получали только антиагреганты, не обеспечивающие

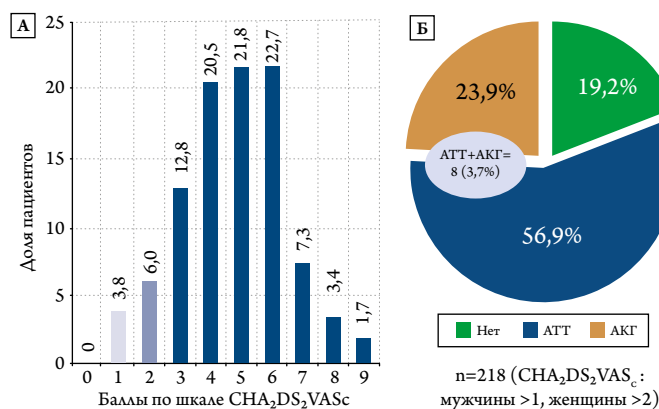
Рисунок 5. Число пациентов с фибрилляцией предсердий при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и острым нарушением мозгового кровообращения



Указаны абсолютные значения (n) и доли (%) пациентов с ФП, имеющих ХСН и ОНМК, их сочетания. На диаграмме соблюдены пропорции; ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

достаточной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП [5, 6]. 23,9% респондентов получали терапию антикоагулянтами, 3,7% пациентов с ФП получали комбинацию антиагрегантов с пероральными антикоагулянтами. Формат нашего исследования не позволил выделить из них пациентов с ФП в ранние сроки после ИМ или с недавним чрескожным коронарным вмешательством, которым была показана двойная антитромботическая терапия антиагрегантом в комбинации с ан-

Рисунок 6. Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий по баллам шкалы CHA₂DS₂VASc (А) и процент антитромботической терапии пациентам с CHA₂DS₂VASc >1 балла у мужчин и с CHA₂DS₂VASc >2 баллов у женщин (Б)



Нет – не принимали антиагрегантов и антикоагулянтов, АТТ – антитромбоцитарная терапия, АКГ – антикоагулянтная терапия.

тикоагулянт, что не позволяет оценить целесообразность и безопасность данной комбинированной терапии в изучаемой выборке.

В анализируемой выборке 15 человек имели класс показаний ИА ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} = 1$ балл у мужчин и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} = 2$ балла у женщин) для назначения антикоагулянтов, причем только один пациент получал антикоагулянты.

В дополнительный анализ включены пациенты с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (мужчины с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} > 2$ баллов и женщины с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} > 3$ баллов) Только 23,2% (45 из 194 человек) пациентов из этой группы получали антикоагулянты.

Обсуждение

Наша работа показала, что в популяции респондентов старше 10 лет в Европейской части РФ 2% респондентов имеют ФП, а ее распространенность увеличивается с возрастом.

Анализ встречаемости ФП за пределами Европы и Северной Америки показывает крайне большой разброс данного показателя (от 0,1% в Индии до 4% в Австралии) [7], что связано с различиями в возрастном составе популяции и встречаемости факторов риска развития ФП, а также с различиями в методологии проведения исследований и скрининга ФП в разных странах.

В то же время анализ работ из Европы и США показывает сходную с нашими данными распространенность ФП. Так, в США в популяции старше 20 лет ФП имеют 2,21% населения [8]. В Роттердамском исследовании, в которое включались люди старше 55 лет, распространенность ФП составила 5,5% и увеличивалась с возрастом от 0,7% среди пациентов в возрасте 55–59 лет до 17,8% среди пациентов старше 85 лет [9]. В исследовании ATRIA встречаемость ФП у пациентов старше 20 лет составила 0,95%, а также отмечалось увеличение числа пациентов с возрастом (от 0,1% у пациентов младше 55 лет и до 9,0% у пациентов ≥ 80 лет) [10]. Обращает на себя внимание, что в возрастной группе 50–60 лет распространенность ФП в Европейской части РФ идентична исследуемому показателю в европейской и североамериканской популяциях. В возрастных группах старше 80 лет распространенность ФП ниже в РФ по сравнению с Роттердамским исследованием, что может быть связано с фактором дожития и недостаточно активным выявлением данной аритмии в РФ среди респондентов старших возрастных групп.

Необходимо отметить, что из года в год распространенность ФП в мире увеличивается, что связано как со старением населения и увеличением встречаемости факторов риска ФП, так и с увеличением выявляемости ФП [11]. По данным анализов, проведенных как в Европе, так и США, в будущем ожидается дальнейшее увеличение

числа пациентов с ФП, в первую очередь за счет старения населения [8, 12].

Интересной находкой нашего исследования является почти полное отсутствие пациентов с идиопатической (англ. «lone», idiopathic») ФП. Следует отметить, что число пациентов с идиопатической ФП сильно варьирует в пределах от 0,2 до 68% в зависимости от изучаемой популяции и критериев постановки этого диагноза [13]. Важным фактором, определяющим число выявленных случаев идиопатической ФП, является учет «мягкой» АГ. К примеру, во Фрамингемском исследовании, в котором АГ диагностировали при артериальном давлении $> 160/90$ мм рт. ст., у 11% лиц с ФП аритмия была расценена как идиопатическая. В то же время в работах, где учитывалась «мягкая» АГ, процент пациентов с идиопатической ФП был гораздо ниже. К примеру, 2% по данным исследования проведенного в Olmsted County [14], где дополнительным критерием постановки диагноза идиопатической ФП был возраст менее 60 лет, и 3% по данным Euro Heart Survey, где учитывались пациенты любого возраста [15].

В нашей работе только у одного пациента (0,43%) была идиопатическая ФП. Малое число пациентов с идиопатической формой ФП могло быть связано с тем, что в РФ в ряде случаев у пациентов с ФП выставляют диагноз «аритмической» формы ИБС, что приводит к гипердиагностике этой причины формирования ФП.

Следует отметить, что в Европейских рекомендациях 2020 года предложено отказаться от использования термина идиопатическая ФП [1], так как последние данные показывают наличие причины для развития ФП у большинства пациентов с этим состоянием, а небольшое число пациентов без выявленных причин являются гетерогенной, с точки зрения патофизиологии развития ФП, группой [13, 16].

Еще одной интересной находкой нашей работы является сравнимая стандартизированная по возрасту встречаемость ФП у мужчин и женщин. Причем, по данным литературы, этот показатель выше у мужчин [17]. Возможным объяснением сопоставимого числа пациентов с ФП среди мужчин и женщин является тот факт, что по данным исследований, у женщин ФП имеет больше симптомов, и они чаще обращаются за медицинской помощью в связи с симптомным течением этой аритмии. Поэтому в отсутствие системного скрининга ФП в РФ не исключена возможность того, что женщинам чаще, чем мужчинам, выставляется диагноз ФП. Кроме того, по данным Фрамингемского и Роттердамского исследований, риск развития ФП в ходе проспективного наблюдения хоть и был выше у мужчин, но различия в риске не были выраженными (25,9 против 23,2% для 50-летних людей во Фрамингемском исследовании [18] и 23,8% против 22,2% для людей 55 лет в Роттердамском ис-

следовании [9]). Размер нашей выборки мог не позволить надежно зафиксировать различия в распространенности ФП в 1–2,5% между мужчинами и женщинами.

Распространенность ФП выше среди пациентов с ССЗ, особенно при комбинации АГ, ИБС, пороков сердца и ХСН [1, 11]. Увеличение числа ФП у пациентов с ССЗ может объясняться и тем фактом, что одни и те же факторы риска (к примеру, ожирение [19], курение [20], алкоголь [21]) могут приводить как к ФП, так и к другим ССЗ [22]. Следует также учитывать, что с возрастом увеличивается как риск ФП, так и других ССЗ.

Очень интересным явился факт взаимосвязей ФП с ХСН и ОНМК. Большинство (69,7%) пациентов с ФП имели признаки ХСН. В то же время имелась отчетливая двунаправленная связь между ФП и ОНМК, что подтверждает роль этого вида нарушений сердечного ритма в развитии тромбоэмболических осложнений. Иными словами, наиболее вероятной выглядит цепь событий: развитие ХСН, ремоделирование сердца, что сопровождается появлением ФП, которая увеличивает почти в 4 раза риск развития ОНМК. Поэтому своевременная антикоагулянтная терапия могла бы стать надежным способом предотвращения тромбоэмболических осложнений и инсультов.

По нашим данным, 93,2% пациентов с ФП характеризуются высоким риском тромбоэмболических осложнений и имеют показания к назначению антикоагулянтов. При этом только 23,9% пациентов с показаниями к антикоагулянтам получают такие препараты.

Низкий процент применения антикоагулянтов (22,6% среди всех пациентов с ФП и 23,9% среди пациентов с абсолютными показаниями к ним) подтверждают данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП: 13,5% среди амбулаторных пациентов и 54,1% у стационарных пациентов, которые получены в 5 регионах РФ [23]. При этом в регистре РИФ-ХСН с активным участием специализированных центров цифра была выше, но также недостаточно высокой (58% у пациентов с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} > 3$ баллов) [24].

Таким образом, требуется активная работа как с врачами амбулаторно-поликлинического звена, так и с насе-

лением в целях создания информационного поля о высоком риске осложнений ФП. Так, к примеру в работе Степиной Е. В. и соавторов показано, что если при поступлении в стационар 40,4% пациентов получали антикоагулянты, то к моменту выписки подобную терапию удалось назначить 88% пациентов, а через год 82% пациентов продолжили прием антикоагулянтов [25].

Наша работа имеет ряд ограничений, связанных с тем, что данные собраны на основании опроса пациента и анализа медицинской документации. Валидизация диагнозов не проводилась. Также диагноз ХСН выставлялся по эпидемиологическим критериям, которые несколько завышают истинное число пациентов с ХСН [26]. С учетом данных ограничений, полученные баллы по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ могут быть чуть завышенными по сравнению с реальной оценкой по данной шкале.

Выводы

1. Распространенность ФП в Европейской части РФ составляет 2,04%, возрастает у пациентов с ССЗ (4,2% у пациентов с АГ, 9,4% при наличии стабильной стенокардии, 8,2% – среди пациентов с СД и 12,3% – у больных ХСН).
2. Распространенность ФП увеличивается с возрастом от 0,1% в возрасте 20–29 лет до 9,6% в возрастной группе 80–89 лет.
3. Коморбидность увеличивает риск присутствия ФП, особенно при наличии четырех и пяти коморбидных состояний.
4. Среди всех больных с ФП большинство (93,2%) требуют обязательного применения пероральных антикоагулянтов.
4. Только 22,6% пациентов с ФП принимали антикоагулянты, и 23,9% пациентов с абсолютными (класс рекомендаций I) показаниями к их использованию для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Thygesen LC, Erbsbøll AK. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. European Journal of Epidemiology. 2014;29(8):551–8. DOI: 10.1007/s10654-013-9873-0
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologia. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
4. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet] Available at: <https://www.r-project.org/>

5. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014;16(5):631–8. DOI: 10.1093/eurpace/eut333
6. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser SH, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
7. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142(6):1489–98. DOI: 10.1378/chest.11-2888
8. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1142–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
9. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHCh et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27(8):949–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825
10. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
11. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
12. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd280
13. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM et al. Lone Atrial Fibrillation: does it exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1715–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.023
14. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL et al. Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients with Lone Atrial Fibrillation: A 30-Year Follow-Up Study. *Circulation*. 2007;115(24):3050–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644484
15. Weijs B, Pisters R, Nieuwlaet R, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Vardas PE et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. *Europace*. 2012;14(2):184–90. DOI: 10.1093/eurpace/eur379
16. Lin K, Marine JE, Calkins H, Nazarian S, Wei M, Huang D et al. Should we abandon the term “lone atrial fibrillation”? *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019;60(4):216–23. DOI: 10.1016/j.hjc.2019.04.005
17. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christoffersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(6):321–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45
18. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
19. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(1):28–36. DOI: 10.15420/aer.2018.76.2
20. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1160–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038
21. Csengeri D, Sprünker N-A, Di Castelnuovo A, Niiranen T, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. *European Heart Journal*. 2021;42(12):1170–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa953
22. Allan V, Honarbakhsh S, Casas J-P, Wallace J, Hunter R, Schilling R et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation?: A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(05):837–50. DOI: 10.1160/TH16-11-0825
23. Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G. et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):538–45. [Russian: Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;15(4):538–45]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545
24. Tereshchenko S.N., Romanova N.V., Zhirov 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
25. Stepina E.V., Lukyanov M.M., Boytsov S.A., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V. et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):33–8. [Russian: Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):33–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-33-38
26. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (ЕРОСНА trial, hospital stage). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(2):63–8. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап) Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63–8]

Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ПЯТИЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРДИОМОНИТОРИНГА НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ

Цель	Оценка влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.
Материал и методы	Выживаемость онкологических больных зависит не только от эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и возникающие кардиотоксические эффекты противоопухолевого лечения могут существенно ухудшить качество и сократить продолжительность жизни таких пациентов. Проблема необходимости регулярного кардиологического наблюдения пациентов с онкологическими заболеваниями остается нерешенной. Проведено проспективное 5-летнее исследование, включавшее кардиологическое наблюдение больных ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом, побочным эффектом которого являются фибрилляция предсердий (ФП) и артериальная гипертензия (АГ). В исследование включены 217 пациентов, в возрасте 66,0 [32,0; 91,0] года, из них 144 мужчины в возрасте 66,0 [32,0; 91,0] года и 83 женщины в возрасте 65,0 [39,0; 83,0] года. Всем пациентам в динамике выполняли электрокардиографию и эхокардиографию, оценку коморбидности с помощью индекса Чарлсон, оценку хрупкости с помощью опросника Geriatric 8, Гронингенского Индекса хрупкости (Groningen Frailty Index). В группе активного кардиомониторинга (n=89), кроме стандартного обследования, каждую неделю дистанционно с помощью мессенджеров проводились активное врачебное мониторирование симптоматики и самочувствия пациента, оценка показателей артериального давления (АД) и пульса, контроль принимаемых кардиопротективных препаратов, при необходимости коррекция терапии, вызов пациентов на осмотр и дополнительное обследование. Остальные 128 пациентов были обследованы в динамике, но не поддерживали дистанционный контроль с помощью мессенджеров, составляя группу стандартного наблюдения.
Результаты	Исследована общая выживаемость больных с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в зависимости от варианта кардиомониторинга. Возраст больных в группе активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения не различался, составив 66,0 [60,0; 70,0] и 66,0 [59,0; 74,0] года соответственно. В группе активного кардиомониторинга мужчин было несколько больше, чем в группе стандартного наблюдения (68,8 и 53,9% соответственно; p=0,026). В начале исследования группы не различались по количеству линий предлечения, результатам оценочных тестов хрупкости (опросника Geriatric 8, Гронингенского Индекса хрупкости – Groningen Frailty Index) и коморбидности (индекс Чарлсон), показателям эхокардиографии. В группе активного кардиомониторинга было больше пациентов с АГ (p<0,0001) и ФП (p<0,0001), получающих антикоагулянты (p<0,0001), и сопоставимое число больных с ишемической болезнью сердца. В группе активного кардиомониторинга устойчивого уровня целевых уровней АД достигли у 70 (90,9%) из 77 пациентов с ХЛЛ и АГ, в отличие от группы стандартного наблюдения – 26 (39,9%) из 66 (p<0,0001), независимо от того, возникло ли повышенное АД до лечения ибрутинибом или на его фоне. В этой группе было значительно больше выявлено пациентов, потребовавших кардиохирургического вмешательства (стентирование коронарных артерий, установка электрокардиостимулятора) – 12, против 0 в группе стандартного наблюдения (p=0,0004). Общая 5-летняя выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге, и у мужчин (p<0,0001), и у женщин (p<0,0001) с ХЛЛ, в том числе у пациентов старше 70 лет (p=0,0004), а также у больных ХЛЛ с медианой предшествовавших линий терапии, равной 1 (p<0,0001), и у пациентов с медианой числа линий химиотерапии, равной 4 (p<0,0001), у больных с генетическими аномалиями (p=0,004), имеющих предлечение флударабином и/или антрациклинами (p<0,0001). Анализ, проведенный с помощью регрессии Кокса, показал, что самым сильным предиктором выживаемости оказалось достижение устойчивого целевого АД у больных ХЛЛ с АГ, достигнутый при постоянном кардиомониторинге этих пациентов. Несмотря на более выраженную кардиальную коморбидность, больные с ХЛЛ, находившиеся на активном кардиомониторинге, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению пациентами стандартного кардиологического наблюдения. Так, средняя продолжительность жизни умерших больных ХЛЛ, получавших лечение в условиях кардиомониторинга, была 36,1 мес, в то время как у тех, кто был на стандартном наблюдении, – 17,5 мес (p<0,0001).

Заключение	Продemonстрировано прогностическое значение постоянного участия кардиолога в ведении онкогематологических больных. Пациенты с ХЛЛ, находящиеся на активном кардиомониторинге, регулярность которого обеспечивалась дистанционным контролем, имели значительно более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами, периодически посещающими кардиолога. Значительное преобладание в группе активного мониторинга больных ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых уровней АД, постоянный контроль за приемом антикоагулянтов у пациентов с ФП в этой группе, раннее выявление и коррекция сердечно-сосудистых осложнений объясняют статистически высокосущественные различия по общей 5-летней выживаемости больных с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в зависимости от варианта кардиомониторинга ($p < 0,0001$). Активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволяет достигнуть более высокой общей 5-летней выживаемости больных с ХЛЛ, получающих ибрутиниб ($p < 0,0001$).
Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиомониторинг онкологических больных; противоопухолевое лечение; выживаемость онкологических больных; ибрутиниб
Для цитирования	Emelina E. I., Gendlin G. E., Nikitin I. G. 5-year study of the effect of cardiac monitoring on the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia receiving targeted therapy with ibrutinib. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(4):20–29. [Russian: Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. Пятилетнее исследование влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, получающих таргетную терапию ибрутинибом. <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):20–29]
Автор для переписки	Емелина Елена Ивановна. E-mail: eei1210@mail.ru

Введение

Одной из важнейших задач современной противоопухолевой терапии является увеличение продолжительности жизни онкологических больных. С этой целью активно развиваются новые направления противоопухолевого лечения – иммунотерапия с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, создается все больше препаратов таргетной терапии, более широко применяются ингибиторы протеасом.

Результаты лечения и возможность обеспечить выбранный режим противоопухолевой терапии зависят от множества причин, в том числе от стабильности компенсации состояния пациента, которое определяется как коморбидностью, так и токсическим воздействием противоопухолевой терапии [1].

Участие кардиологов в процессе противоопухолевого лечения онкологического пациента в нашей стране долгие годы остается результатом инициативы самих кардиологов, которые работают в области кардиоонкологии. Регулярное обследование сердечно-сосудистой системы, которое должно начинаться до противоопухолевого лечения, остается проблемой, как и организация регулярного наблюдения онкологического пациента кардиологом во время проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания [2–4].

В последние годы для лечения злокачественных заболеваний все более активно стала применяться таргетная терапия. Это направление позволило совершить прорыв в лечении многих пациентов, в том числе с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Появившийся в 2016 г. ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб показал высокую эффективность в лечении больных с ХЛЛ, а также у пациентов с мантийно-клеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема, лимфомой маргинальной зоны [5, 6].

В то же время появление любого нового противоопухолевого препарата приносит не только успехи в лечении онкологических больных, но и проблемы нежелательных побочных явлений. Для большинства противоопухолевых средств, которые появляются в клинической практике, известны наиболее частые побочные эффекты, с которыми можно столкнуться при их применении [7].

Эффективность таргетной терапии ибрутинибом осложняется его кардиотоксическими эффектами: прежде всего способностью провоцировать фибрилляцию предсердий (ФП) и артериальную гипертензию (АГ) [8, 9]. За время применения таргетной терапии ибрутинибом в клинической практике выявились и другие, не столь частые, но довольно сложные кардиальные осложнения, возникновение которых также ставит под угрозу продолжение противоопухолевого лечения [10, 11].

В недавнем ретроспективном отчете об использовании ибрутиниба отмечено, что 42% пациентов с первичным рецидивом ХЛЛ прекратили прием препарата и почти 50% из них – из-за токсичности при средней длительности терапии 6 мес. Наиболее частыми причинами были ФП, инфекции, пневмонит, кровотечения и артралгии [12].

Кроме того, у 21% больных, принимающих ибрутиниб, частота случаев смерти при явлениях сердечной недостаточности, связанной с его применением, оказалась в 3 раза выше, чем при приеме других препаратов ($p < 0,0001$). Нарушения проводимости в виде атриовентрикулярной блокады высокой степени идентифицированы как новое осложнение, возникающее при лечении ибрутинибом, с уровнем смертности 18% ($p < 0,0001$) [13].

В нашем исследовании необходимость кардиологического наблюдения за пациентами, получавшими ибрутиниб, изначально была продиктована его способностью провоциро-

вать развитие ФП, так как возможность сочетанного применения антикоагулянта с таргетной терапией ибрутинибом сопровождалась рядом непростых вопросов. Так, склонность пациентов с ХЛЛ к геморрагическим осложнениям создает сложные условия для применения антикоагулянтной терапии (АКТ). Кровотечения у больных с ХЛЛ могут возникать спонтанно, в том числе при нормальном уровне тромбоцитов, известны высокая вариабельность уровня тромбоцитов и склонность к тромбоцитопении. Кроме того, одним из побочных эффектов ибрутиниба является тромбоцитопатия, что в условиях ежедневного пожизненного применения таргетной терапии ибрутинибом также увеличивает риск геморрагических проявлений. Необходимость сочетанного применения ибрутиниба с АКТ у больных с возникшей ФП вызывала большие опасения [14].

Настороженность онкогематологов касалась и тех больных, которые имели ФП в анамнезе и получали АКТ, из-за чего таким пациентам не планировалось назначать ибрутиниб. Кроме того, и сам факт наличия ФП у больного вне зависимости от необходимости применять АКТ являлся для онкогематологов проблемой при назначении таргетной терапии ибрутинибом. Таким образом, и возникновение, и наличие ФП у пациента в анамнезе становилось препятствием для проведения приоритетного варианта противоопухолевого лечения [15].

Еще одним из наиболее известных кардиотоксических эффектов ибрутиниба является способность индукции АГ, которая сама служит фактором риска неблагоприятного прогноза [6, 9].

В работе с больными ХЛЛ мы стремились к своевременному решению возникающих или имеющихся кардиологических проблем для того, чтобы каждый такой пациент смог получить максимально эффективное для него противоопухолевое лечение. Для этого нами проводился длительный кардиомониторинг больных ХЛЛ, получающих продолжительную терапию ибрутинибом.

Цель

Оценить влияние кардиомониторинга на общую выживаемость больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Материал и методы

Проведено проспективное 5-летнее исследование, начатое в 2016 г. и включавшее кардиологическое наблюдение и лечение больных с рецидивирующим/резистентным ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом. Медиана наблюдения выживших пациентов составила 42 мес, умерших – 27 мес.

В исследование включены 217 пациентов с ХЛЛ в возрасте 66,0 [32,0; 91,0] года, из них 144 мужчины в воз-

расте 66,0 [32,0; 91,0] года и 83 женщины в возрасте 65,0 [39,0; 83,0] года.

Больные ХЛЛ, которым планировалась или уже проводилась таргетная терапия ибрутинибом в течение 6 мес, поступали к нам на консультацию преимущественно из гематологического центра Городской клинической больницы им. С. П. Боткина г. Москвы.

В исследование вошли все пациенты с ХЛЛ, получающие ежедневную, постоянную таргетную терапию ибрутинибом в стандартном дозовом режиме 420 мг/сут, без исключений по коморбидности, в том числе кардиальной.

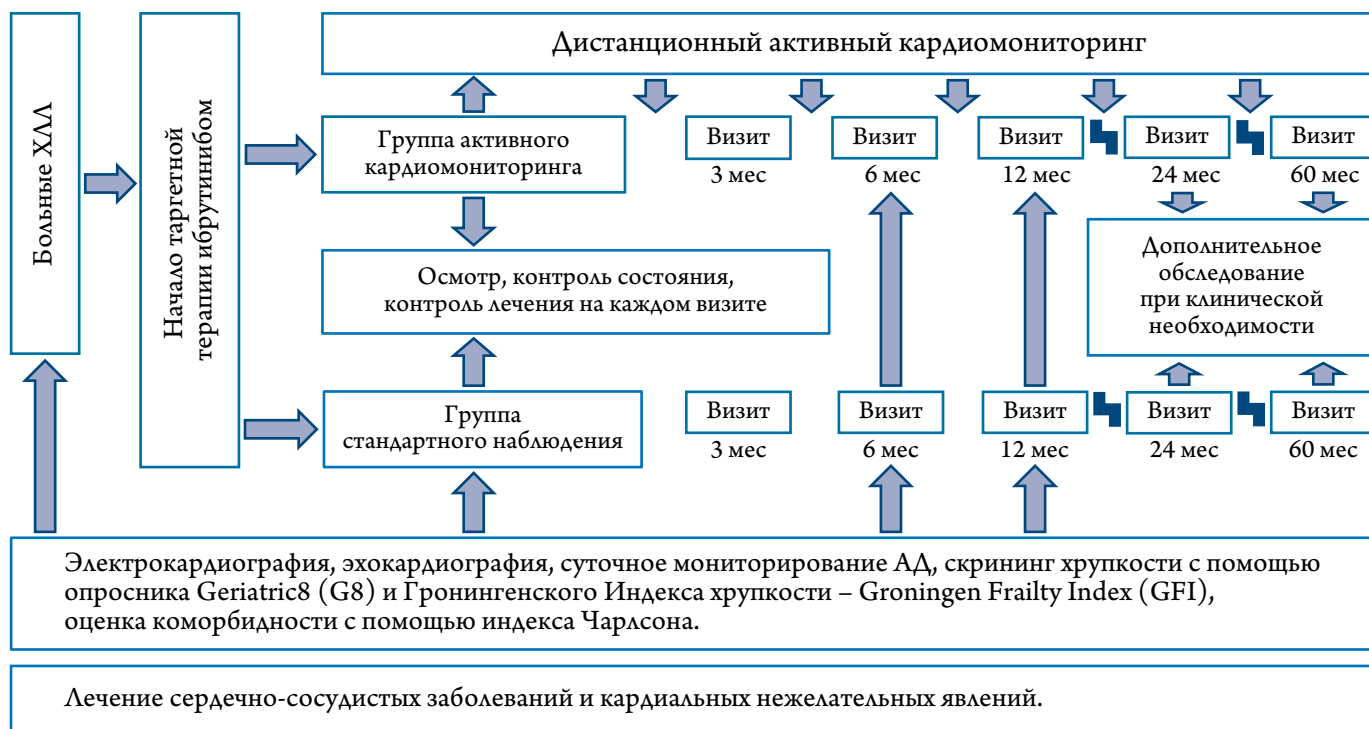
Всем пациентам в динамике проводили электрокардиографию и эхокардиографию (ЭхоКГ) с помощью аппарата ACUSON Sequoia 512, оценку коморбидности с помощью индекса Чарлсона и скрининг хрупкости с помощью опросников Geriatric 8 (G8), Гронингского Индекса хрупкости – Groningen Frailty Index (GFI), показавших значимое влияние на выживаемость больных ХЛЛ.

С первого визита мы активно привлекали пациентов с ХЛЛ к освоению мессенджеров для возможности регулярного дистанционного контроля. Важнейшим условием такого дистанционного контроля являлось периодическое плановое и при необходимости внеплановое очное обследование с оценкой клинического статуса пациента.

Ежедневное измерение АД и пульса утром и вечером с обязательным ведением дневника измерений рекомендовалось всем пациентам, но выполнялось 89 больными, которые ежедневно контактировали с нами дистанционно с помощью мессенджеров и составили группу активного кардиомониторинга с дистанционным контролем. Проводилось активное врачебное мониторирование – еженедельная, при необходимости ежедневная, оценка симптоматики и самочувствия пациента, регулярный запрос значений АД и пульса, коррекция антигипертензивной терапии, контроль применения антикоагулянтов. Остальные 128 пациентов были обследованы в соответствии с протоколом исследования и обращались за помощью при возникновении какой-либо симптоматики, составив группу стандартного наблюдения (рис. 1).

Возраст больных в группе активного кардиомониторинга (n=89) и у пациентов со стандартным наблюдением (n=128) не различался и составил 66,0 [60,0; 70,0] и 66,0 [59,0; 74,0] года соответственно. В группе стандартного наблюдения было больше мужчин (68,8%), чем в группе активного кардиомониторинга (53,9%; p=0,026). Результаты цитогенетического анализа были известны у 48 пациентов: у 26 больных делеция 17p, у 11 пациентов – 13q, у остальных – другие цитогенетические аномалии. Число линий терапии, предшествовав-

Рисунок 1. Дизайн исследования



ших назначению ибрутиниба, колебалось от 0 до 12, медиана – 2 линии терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica-12. Использовали непараметрические методы статистического анализа. Для определения различий двух независимых величин применяли критерий Манна–Уитни, при множественном сравнении – критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Для сравнения долей использовали критерий хи-квадрат Пирсона, при малых величинах применяли точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или абсолютных и относительных частот. Для изучения общей выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с построением кривых дожития. В целях определения влияния каждого показателя на кумулятивную выживаемость больных его разделяли на децили, после чего определяли отрезные точки. Для оценки факторов риска развития конечной точки у пациентов с ХЛЛ был применен множественный регрессионный анализ Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами исследована общая 5-летняя выживаемость больных с ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в зависимости от варианта кардиомониторинга, начиная с первого визита.

В группе активного кардиомониторинга с дистанционным контролем оказалось больше пациентов с кардиологическими заболеваниями, прежде всего страдающих АГ и ФП (табл. 1).

В группе активного кардиомониторинга статистически значимо больше больных с ХЛЛ получали прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) в связи с высоким риском развития кардиоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc – 35 (39,8%) пациентов по сравнению с 9 (6,5%) в группе стандартного наблюдения ($p < 0,0001$).

Вариантом нежелательных эффектов ибрутиниба являлись 63,2% всех случаев ФП и 18,2% АГ, но их лечение в соответствии с национальными клиническими рекомендациями больные получали независимо от того, были они выявлены до назначения ибрутиниба или во время противоопухолевой терапии.

Таблица 1. Кардиальная коморбидность в группах активного кардиомониторинга и у больных ХЛЛ при стандартном наблюдении

Группы больных ХЛЛ	АГ, n (%)	ФП, n (%)	ИБС, n (%)
Активный кардиомониторинг (n=89)	77 (86,5)	39 (42,7)	14 (15,7)
Стандартное наблюдение (n=128)	69 (50,7)	22 (15,9)	12 (8,7)
P	<0,0001	<0,0001	0,27

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Приверженность пациентов в группе активного кардиомониторинга к дистанционному контролю, ежедневному измерению АД и пульса, при необходимости – контролю массы тела, оказалась высокой, что позволяло нам выявлять изменения их кардиологического статуса максимально своевременно.

Доля пациентов, получавших лечение по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, в группе активного кардиомониторинга составляла 87,6%, в группе стандартного наблюдения – 53,6% ($p < 0,0001$). Кардиопротективная терапия была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (периндоприл и эналаприл), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II) (лозартаном), бета-адреноблокаторами (бисопролол), тиазидоподобными диуретиками (индапамидом), антагонистами кальция (амлодипином), антикоагулянтами (ривароксабан, апиксабан, дабигатраном), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), а также фиксированными комбинациями, преимущественно из ингибитора АПФ и тиазидоподобных диуретиков (периндоприл и индапамид), а также БРА II и тиазидоподобных диуретиков (азилсартан и хлорталидон), применяемых по поводу АГ.

В нашем исследовании прогностическую значимость показали опросники G8, GFI, а также индекс Чарлсона, определявшие общую выживаемость больных с ХЛЛ независимо от лечения. Однако эти показатели в начале исследования не различались в группе активного кардиомониторинга и у остальных пациентов с ХЛЛ. Группы также не различались по гематологическому статусу и числу случаев вторых опухолей (табл. 2).

Показатели эхокардиографии в группах активного кардиомониторинга и у остальных больных ХЛЛ на первом визите не различались.

Важными результатами активного кардиомониторинга с дистанционным контролем стали следующие: статистически значимо большее число выявленных пациентов, потребовавших стентирования коронарных артерий (8 больных ХЛЛ из группы активного мониторинга в сравнении с группой стандартного наблюдения; $p = 0,004$), установки искусственного водителя ритма (4 пациента) по поводу синоатриальной и атриовентрикулярной блокады, у одной больной выявлены тромбоз глубоких вен

и тромбоз легочной артерии (всего с выявленными сердечно-сосудистыми осложнениями, потребовавшими кардиохирургического вмешательства, 12 больных, в группе стандартного наблюдения – 0; $p = 0,0004$); постоянный контроль приема ППОАК, своевременный перевод на минимальные дозы применяемого антикоагулянта в соответствии с уровнем тромбоцитов и выявляемыми геморрагическими проявлениями, замена одного антикоагулянта другим при возникающих клинически значимых геморрагических проявлениях, с сохранением возможности продолжать таргетную терапию ибрутинибом в условиях повышенного риска геморрагических проявлений, тромбоцитопатии, высокой вариабельности уровня тромбоцитов и склонности к тромбоцитопении; достижение целевого диапазона АД у большинства больных ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, несмотря на эффект индукции АГ ибрутинибом. Часть наблюдаемых нами пациентов с ХЛЛ, которым назначался ибрутиниб, имели АГ в анамнезе, при этом ни один из пациентов не имел уровней АД в целевом диапазоне при обследовании на первом визите, несмотря на прием антигипертензивных препаратов. Мы считаем важнейшим результатом активного кардиомониторинга достижение устойчивого целевого уровня АД у 70 (90,9%) из 77 пациентов с ХЛЛ и АГ в отличие от группы стандартного наблюдения, в которой процент таких больных был значительно ниже – у 26 (39,9%) из 66 ($p < 0,0001$; рис. 2).

Оказалось, что общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ ($n = 143$), достигших ($n = 96$) и не достигших ($n = 47$) целевых уровней АД, различается с высокой статистической значимостью (рис. 3).

Такое же расхождение кривых общей выживаемости в зависимости от достижения или недостижения целевых уровней АД наблюдалось во всех группах ХЛЛ с АГ: в группе больных старше 65 лет ($n = 83$; $p < 0,0001$), в группе больных с генетическими аномалиями и АГ ($n = 48$; $p = 0,027$). В отдельно взятой группе больных ХЛЛ и АГ с делецией 17p ($n = 26$) кривые выживаемости расходились значительно в зависимости от наличия устойчивого целевого уровня АД, но не достигали статистической значимости вследствие малого числа таких пациентов. В группе больных, которые перед назначением ибрутиниба получали потенциально кардиотоксичную химиоте-

Таблица 2. Коморбидность и данные оценочных тестов в наблюдаемых группах больных ХЛЛ

Группа больных с ХЛЛ	Индекс Чарлсона, баллы	Опросник G8, баллы	Опросник GFI, (баллы) ≥ 4 балла	Вторые опухоли, n (%)	СД, n (%)
Активный кардиомониторинг ($n = 89$)	4,0 [4,0; 5,0]	14,0 [13,0; 15,5]	27 (30,3)	12 (13,5)	17 (19,1)
Стандартное наблюдение ($n = 128$)	5,0 [4,0; 6,0]	14,5 [13,0; 15,5]	48 (37,5)	21 (13,5)	8 (6,3)
p	0,68	0,94	0,28	0,71	0,0035

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; Индекс Чарлсона – индекс коморбидности; опросник G8 – скрининг хрупкости с помощью опросника Geriatric 8; опросник GFI – Гронингенский индекс хрупкости (Groningen Frailty Index); СД – сахарный диабет.



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»

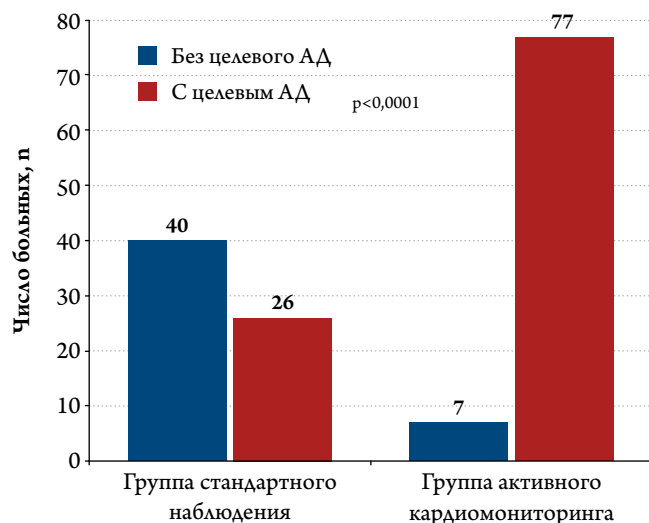
В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам,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

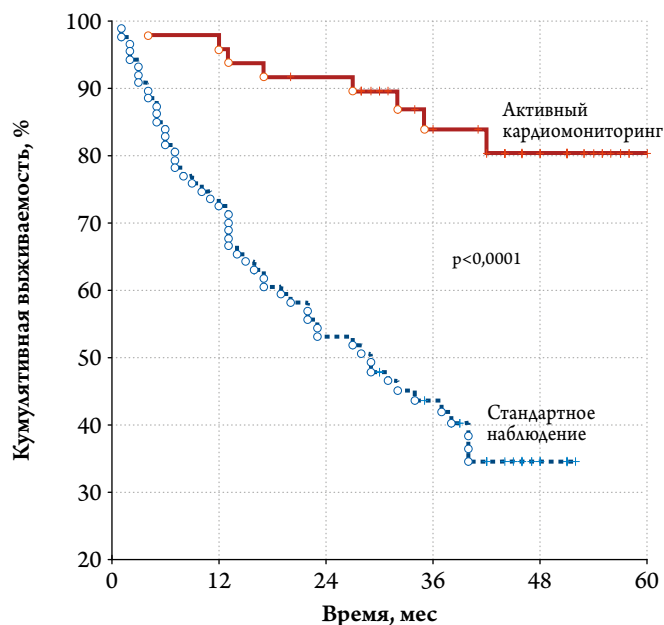
* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

Рисунок 2. Число больных ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД за время лечения в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

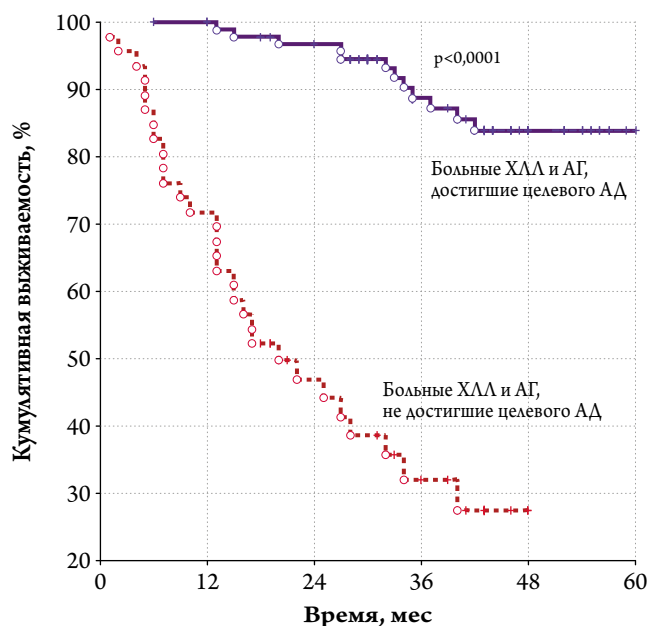
Рисунок 4. Общая выживаемость мужчин с ХЛЛ (n=136), находившихся на активном кардиомониторинге (n=49) и без него (n=87)



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

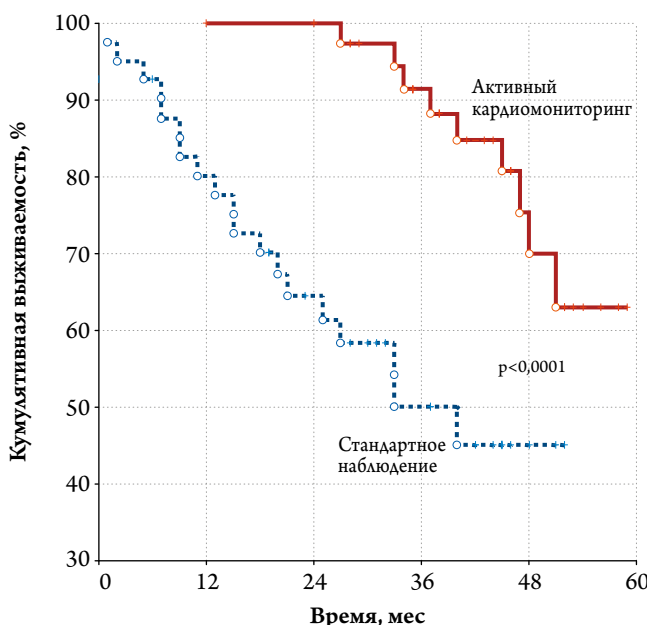
рапию флуudaraбином и/или антрациклинами (n=97), достижение устойчивого целевого уровня АД также приводило к значительному увеличению общей 5-летней выживаемости ($p < 0,0001$). Аналогично достижение целевых уровней АД повышало общую 5-летнюю выживаемость и у больных ХЛЛ с медианой предшествовавших линий терапии, равной 1 (от 0 до 2 линий), и у пациентов, которым проводилось более 2 линий терапии (от 3 до 12 линий), с одинаковой значимостью ($p < 0,0001$).

Рисунок 3. Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ (n=143) в зависимости от достижения (n=96) и недостижения (n=47) целевого уровня АД



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

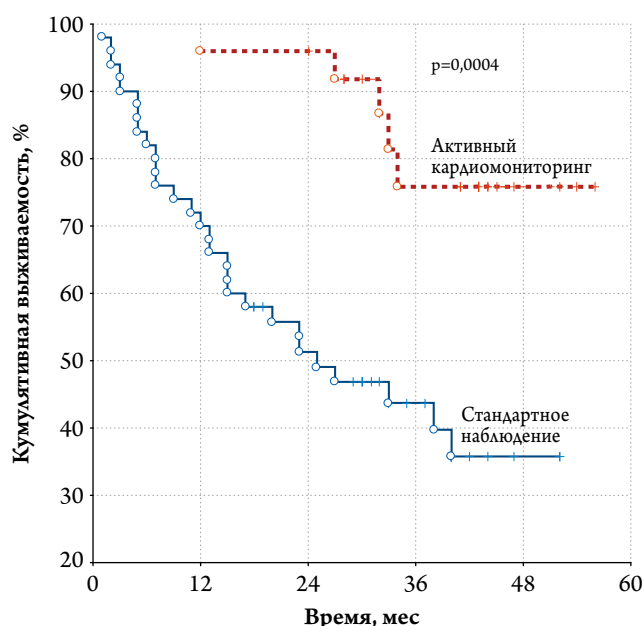
Рисунок 5. Общая выживаемость женщин с ХЛЛ (n=81), находившихся на активном кардиомониторинге (n=40) и на стандартном наблюдении (n=41)



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

Значительное преобладание в группе активного мониторинга больных ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых уровней АД, постоянный контроль за приемом антикоагулянтов у пациентов с ФП в этой группе, раннее выявление в ней сердечно-сосудистых осложнений объясняют статистически высокосignимые различия по общей 5-летней выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутини-

Рисунок 6. Общая выживаемость больных ХЛЛ в возрасте 70 лет и старше ($n=75$), находившихся на активном кардиомониторинге ($n=40$) и на стандартном наблюдении ($n=41$)



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

бом, в зависимости от варианта кардиомониторинга, начиная с первого визита ($p<0,0001$).

Поскольку в нашем исследовании выживаемость мужчин была ниже, чем у женщин ($p=0,005$), общая 5-летняя выживаемость групп оценивалась нами отдельно у мужчин (рис. 4) и женщин (рис. 5) с ХЛЛ.

Оказалось, что и у мужчин, и у женщин с ХЛЛ, находившихся на активном кардиомониторинге, общая 5-летняя выживаемость была статистически значимо выше.

При оценке выживаемости больных в возрасте 70 лет и старше выявлено, что она также выше у тех, кто находился на активном кардиомониторинге с дистанционным контролем (рис. 6).

Пятилетняя смертность у пациентов 70 лет и старше, находившихся на активном кардиомониторинге, была также значительно меньше, составив 20,8% против 58,3%

у больных этой возрастной группы, периодически посещающих кардиолога или терапевта ($p=0,0025$).

Общая 5-летняя выживаемость пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге, также была статистически значимо выше у больных ХЛЛ с генетическими аномалиями, имевших предшествующее лечение флударабином и/или антрациклинами, а также у больных ХЛЛ с медианой предшествовавших линий терапии, равной 1, и у пациентов с медианой числа линий химиотерапии, равной 4.

Нам представляется важным и то, что статистически значимое влияние на общую выживаемость оказал прием ингибиторов АПФ ($p=0,0005$), диуретиков ($p=0,0034$), а также фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика ($p=0,004$).

При анализе выживаемости с помощью регрессии Кокса мы ввели все данные, которые статистически значимо влияли на выживаемость больных ХЛЛ, получающих лечение ибрутинибом (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что сильным предиктором выживаемости оказалось прежде всего достижение устойчивых целевых уровней АД при лечении АГ; регрессионный коэффициент такого фактора, как лечение в условиях активного кардиомониторинга, меньше, хотя и статистически достоверен, но относительный риск этого предиктора невелик. В то же время имеются другие показатели, которые свидетельствуют о важности такого ведения больных ХЛЛ. Так, средняя продолжительность жизни умерших пациентов, получавших лечение в условиях активного кардиомониторинга, составила 36,1 мес против 17,5 мес в группе стандартного наблюдения (37,0 [27,0; 47,0] мес ($n=21$) и 13,5 [6,0; 27,5] мес ($n=80$) мес соответственно; $p<0,0001$).

Обсуждение

В настоящее время продемонстрированы выдающиеся достижения в лечении онкологических больных. Созданы препараты, способные излечить пациентов от некоторых злокачественных заболеваний или способствовать длительной ремиссии. Ингибитор тирозинкиназы Бру-

Таблица 3. Модель пропорциональных рисков Кокса ($n=217$)

Показатель	Beta (CO)	95% ДИ Beta		p	ОР	95% ДИ ОР	
		нижний	верхний			нижний	верхний
Достижение устойчивого целевого уровня АД	1,61 (0,33)	0,96	2,25	<0,0001	4,98	2,61	9,51
Активный кардиомониторинг	0,90 (0,33)	0,25	1,55	0,007	0,41	0,21	0,78
Антигипертензивная терапия	-0,22 (0,29)	-0,78	0,34	0,59	0,80	0,48	1,41
Применение ингибиторов АПФ	-0,56 (0,37)	-1,29	0,16	0,13	0,57	0,27	1,18
Применение БРА	-0,72 (0,55)	0,55	-1,80	0,19	0,49	0,16	1,43
Применение тиазидных диуретиков	-0,05 (0,45)	0,45	-0,93	0,91	0,95	0,39	2,29
Применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов	-0,22 (0,54)	-1,29	0,85	0,69	0,80	0,28	2,33

Beta – регрессионный коэффициент Beta; CO – стандартная ошибка коэффициента Beta; 95% ДИ Beta – 95% доверительный интервал Beta; ОР – относительный риск; 95% ДИ ОР – 95% доверительный интервал относительного риска; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

тона ибрутиниб радикально изменил прогноз у больных хроническим лимфолейкозом. Доказана высокая эффективность препарата при рецидивах заболевания. Показано, что общая выживаемость больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, при медиане наблюдения 18 мес составила 87%, выживаемость без прогрессирования – 77% [16]. Однако наиболее распространенными заболеваниями, сопутствующими ХЛЛ, как и в общей популяции, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), частота развития которых увеличивается за счет индуцируемых ибрутинибом АГ и ФП, нарушений проводимости.

Все изложенное указывает на то, что эти больные должны постоянно наблюдаться кардиологом с привлечением методик дистанционного контроля, демонстрирующих влияние на общую выживаемость. Особая роль кардиолога в лечении онкологического пациента подтверждена во многих исследованиях [17, 18].

Пациенты с ХЛЛ, находившиеся на активном и стандартном кардиомониторинге, наблюдались нами в течение 5 лет, на протяжении которых проводились активное лечение ССЗ, имевшихся до включения в исследование, диагностика и лечение кардиологических осложнений, возникающих на фоне терапии ибрутинибом, выявление и лечение кардиотоксичности.

Больные ХЛЛ, находившиеся на активном кардиомониторинге, имели более выраженную кардиальную коморбидность, при этом возраст, показатели опросников G8, GFI, индекс Чарлсона и параметры ЭхоКГ в исследуемых группах не различались.

Поскольку умершие на дому пациенты с доказанным при жизни диагнозом онкологического заболевания вскрытию не подлежат, а у умерших в стационаре на аутопсии всегда выявляются ССЗ (гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и/или его дилатация, атеросклеротические стенозы коронарных артерий и т.д.), характерные для пожилых, мы поставили перед собой задачу изучать в представленных группах не кардиологическую смертность, а общую выживаемость – метод, который широко используется в онкологии и гематологии.

Нами продемонстрировано, что важнейшим фактором улучшения прогноза у больных ХЛЛ, как и в общей популяции, явилось достижение устойчивого целевого диапазона АД. При этом регрессия Кокса показала, что самым сильным предиктором общей 5-летней выживаемости служит удержание целевых уровней АД, достигнутых в результате лечения в группе активного кардиомониторинга. Результаты нашего исследования указывают, что от каких бы причин ни умирали пациенты с ХЛЛ, интенсивное лечение сочетанных ССЗ с постоянным контролем АД, частоты сердечных сокращений, симптоматики и т.д. значительно и статистически значимо увеличивает продолжительность жизни таких пациентов.

В настоящее время используется все больше препаратов противоопухолевой терапии, предназначенных для долгосрочного приема. Однако возникающие нежелательные явления нередко сопровождаются вынужденной отменой противоопухолевого лечения, снижением рекомендованной дозы препарата [1, 3, 13]. Отсутствие междисциплинарного взаимодействия онкологов и кардиологов зачастую приводит к тому, что нерешенные вопросы кардиальной коморбидности становятся препятствием для выбора приоритетного варианта противоопухолевой терапии [6, 8, 9].

В данной работе нам удалось впервые продемонстрировать значение активного участия кардиолога и активного кардиомониторинга с дистанционным контролем в увеличении продолжительности жизни больных ХЛЛ, находившихся на противоопухолевой терапии. Несмотря на наличие онкологического заболевания и более тяжелый кардиологический статус, регулярный кардиомониторинг позволил увеличить выживаемость этих больных. Дистанционный контроль позволил выявлять минимальные изменения в кардиологическом статусе пациента и проводить своевременную коррекцию лечения, включая кардиохирургические вмешательства, добиться стабильного снижения уровней АД при наличии АГ до целевых. В доступной литературе нам не удалось найти работы, в которых продемонстрировано увеличение общей 5-летней выживаемости онкологических больных в результате участия кардиолога в их ведении.

В последнее время все чаще ставится вопрос о необходимости дистанционного наблюдения за пациентами. Разрабатываются довольно сложные системы автоматизированного контроля, приводятся данные о положительном влиянии этих методик на результаты лечения пациентов с различной патологией [19]. Нами с 2016 г. для дистанционного наблюдения за больными из группы активного кардиомониторинга использовались доступные мессенджеры (WhatsApp) и электронная почта, что давало возможность регулярно получать информацию об АД, пульсе, самочувствии и возникающей симптоматике пациентов, проводить своевременную коррекцию лечения, при необходимости вызывать пациента на осмотр и дополнительное обследование.

Необходимы дальнейшие исследования с жесткими конечными точками в отношении кардиопротективной терапии, показавшей свое влияние на общую выживаемость онкологических больных.

Заключение

Несмотря на развитие кардиоонкологии в нашей стране, проблема регулярного кардиологического наблюдения онкологического пациента остается нерешенной. В нашем исследовании впервые показано, что больные хроническим лимфолейкозом, находившиеся на активном кардиомониторинге, регулярность которого обеспечивалась дистанционным контролем, имели значительно

более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами, периодически посещающими кардиолога.

Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявляемых во время противоопухолевой терапии, а также имеющих в анамнезе у онкологических пациентов, своевременное выявление и коррекция кардиотоксических нежелательных явлений оказывают выраженное влияние на продолжительность жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом.

В борьбе за выживаемость онкологических больных необходимо учитывать важность наблюдения, включающего полноценное кардиологическое обследование онкологического

пациента еще на этапе планирования противоопухолевого лечения и в дальнейшем во время его проведения. Это необходимо и при курсовом противоопухолевом лечении, и для долгосрочной противоопухолевой терапии. Активный кардиомониторинг онкологических больных с дистанционным контролем, показавший положительное влияние на общую выживаемость, должен внедряться в клиническую практику.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals – a tutorial of real-world data analysis. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(1):12–28. DOI: 10.1111/joim.13139
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):239–61. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардионкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):239–61]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261
- Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *British Journal of Haematology*. 2018;180(5):666–79. DOI: 10.1111/bjh.15080
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
- Lee C-S, Rattu MA, Kim SS. A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(1):92–104. DOI: 10.1177/1078155214561281
- Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leukemia & Lymphoma*. 2018;59(7):1554–64. DOI: 10.1080/10428194.2017.1375110
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehf.1920
- Xiao L, Salem J-E, Clauss S, Hanley A, Bapat A, Hulsmans M et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142(25):2443–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210
- Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134(22):1919–28. DOI: 10.1182/blood.2019000840
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Dmitrieva E.A., Nikitin E.A., Ptushkin V.V. Rhythm and Conduction Disorders in Patients Receiving Ibrutinib. *Clinical oncohematology*. 2019;12(2):120–30. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Дмитриева Е.А., Никитин Е.А., Птушкин В.В. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):120–30]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230
- Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017;129(18):2581–4. DOI: 10.1182/blood-2016-10-742437
- Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(4):379–86. DOI: 10.1182/blood-2017-08-764712
- Salem J-E, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(13):1667–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.056
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Antithrombotic Therapy in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders Treated with Ibrutinib. *Clinical oncohematology*. 2019;12(4):449–60. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Анти тромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфо пролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):449–60]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460
- Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017;17(1):31–37.e13. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.010
- Stadnik E.A., Timofeeva N.S., Strugov V.V., Zaritsky A.Yu. Ibrutinib in the Treatment of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(1):42–9. [Russian: Стадник Е.А., Тимофеева Н.С., Стругов В.В., Зарицкий А.Ю. Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):42–9]. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-42-49
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
- Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos M-V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2019;9(3):26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y
- Sukhanov M.S., Karakulova Yu.V., Prokhorov K.V., Spasenkov G.N., Koryagina N.A. Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):87–90. [Russian: Суханов М.С., Каракулова Ю.В., Прохоров К.В., Спасенков Г.Н., Корягина Н.А. Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):87–90]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2838

Каранадзе Н.А.^{1,2}, Беграмбекова Ю.Л.^{1,2}, Борисов Е.Н.^{1,2}, Орлова Я.А.^{1,2}¹ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия² МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

ШИРИНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОР НИЗКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Проверка гипотезы о том, что повышенные значения ширины распределения эритроцитов (Red cell Distribution Width, RDW) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) могут быть связаны с низкой переносимостью физических нагрузок.
Материал и методы	Были обследованы 102 пациента с ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без анемии: 72% мужчины, средний возраст $66 \pm 10,2$ лет. Выполнялись кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ), эхокардиография, 6-минутный тест ходьбы (6МТХ), общий анализ крови, определялись уровни N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и сывороточного железа.
Результаты	Средняя ФВ ЛЖ составила $39 \pm 8,7\%$, пиковое потребление кислорода ($VO_{2\text{пик}}$) $13,7 \pm 4,8$ мл/кг/мин, медиана NT-pro-BNP 595,3 пг/мл (Q_{1-3} 1443–2401). Показатели ширины распределения эритроцитов, такие как коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов (RDW-CV) и стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов (RDW-SD), достоверно не были связаны с уровнем сывороточного железа и гемоглобина. Однофакторный линейный регрессионный анализ показал достоверную связь $VO_{2\text{пик}}$ с RDW-SD ($p=0,039$). При многофакторном линейном регрессионном анализе с введением поправок на ФВ ЛЖ, уровень гемоглобина и возраст пациентов достоверной связи $VO_{2\text{пик}}$ с показателями RDW выявлено не было. Дистанция, пройденная в 6МТХ, была достоверно ассоциирована с RDW-CV как при однофакторном анализе, так и при введении поправок на ФВ ЛЖ, уровни гемоглобина, сывороточного железа и возраст пациентов.
Заключение	В нашем исследовании высокий показатель RDW у пациентов с ХСН без анемии являлся предиктором низких показателей толерантности к физической нагрузке, независимо от возраста пациентов, систолической функции ЛЖ, уровня гемоглобина крови и сывороточного железа. Превышение RDW-CV уровня в 16% значимо уменьшало вероятность пациента пройти дистанцию более 360 метров за 6 минут.
Ключевые слова	RDW; RDW-CV; RDW-SD; ширина распределения эритроцитов; толерантность к физической нагрузке; пиковое поглощение кислорода ($VO_{2\text{пик}}$); 6МТХ; ХСН; кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ); сердечная недостаточность
Для цитирования	Karanadze N.A., Begrambekova Yu.L., Borisov E.N., Orlova Ya.A. Red cell distribution width as a predictor of impaired exercise capacity in patients with heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(4):30–35. [Russian: Каранадзе Н.А., Беграмбекова Ю.Л., Борисов Е.Н., Орлова Я.А. Ширина распределения эритроцитов как предиктор низкой толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):30–35]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Нарушение толерантности к нагрузкам является одним из самых первых и в то же время наиболее специфичных симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Она может снижаться из-за комплекса причин, среди которых снижение сердечного выброса, патологическое ремоделирование дыхательной системы и дисфункция скелетной мускулатуры. Постепенное снижение переносимости физических нагрузок и сопутствующее снижение физической активности образует порочный круг. Гиподинамия усугубляет нарушения периферического кровообращения и дисфункцию скелетной мускулатуры, а патологические изменения в скелетных мышцах играют ведущую роль не только в ограничении функциональной

способности пациентов, но и в усугублении гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем [2–5]. Нарушение толерантности к физической нагрузке и показатели функционального состояния пациентов, определяемые в ходе выполнения кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) – пиковое потребление кислорода ($VO_{2\text{пик}}$) и показатель дыхательной эффективности (VE/VCO_2) во многих исследованиях показывали большую или сравнимую ценность для оценки прогноза пациентов с сердечной недостаточностью, чем показатели сердечного выброса [6, 7]. В последнее время внимание исследователей привлекают некардиальные механизмы снижения толерантности к физической нагрузке. В част-

ности, кажется очевидным, что недостаточная способность крови к эффективному связыванию и доставке кислорода является важным фактором, влияющим на переносимость физических нагрузок. Дефицит железа, даже вне связи с наличием анемии, ассоциирован со снижением функциональных способностей пациентов с ХСН [8, 9]. В последние годы появились доказательства того, что эритроциты могут представлять собой своеобразный «датчик» общего и сердечно-сосудистого здоровья [10–12]. Рутинно измеряемые в автоматическом режиме компоненты клинического анализа крови, коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов (RDW-CV) и стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов (RDW-SD) представляют собой количественную меру анизоцитоза – изменчивости размера циркулирующих эритроцитов. Эти показатели долгое время считали исключительно маркерами дефицита железа, витамина B12 или фолиевой кислоты и повышенной деструкции эритроцитов вследствие гемолиза или после переливания крови. Однако в последние годы появляется все больше доказательств того, что RDW представляет собой комплексный показатель, отражающий совокупность связанных между собой патологических процессов, происходящих при тяжелых и длительно текущих хронических заболеваниях, в частности, ишемической болезни сердца [13], хронической почечной недостаточности [14], ХСН [10]. Среди этих патологических процессов, кроме дефицита микронутриентов вследствие мальабсорбции, важная роль также принадлежит нарушению функции почек и дефициту эритропоэтина, застою в системе воротной вены и системному воспалению [15]. Предполагается, что повышенный показатель RDW может быть интегративной мерой нескольких потенциально важных патофизиологических процессов при СН. Помимо своей функции транспорта кислорода и углекислого газа, красные кровяные тельца являются скавенджерами активных форм кислорода и азота, содержание которых повышается в условиях хронического воспаления. Для выполнения этих критически важных функций необходима адекватная деформируемость эритроцитов [16].

Цель исследования

Проверка гипотезы о том, что повышенные значения RDW у пациентов с ХСН могут быть связаны с низкой кардиореспираторной выносливостью и плохой переносимостью физических нагрузок.

Материал и методы

В одноцентровое одномоментное исследование включены 102 пациента с ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без анемии. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова (протокол № 4/17 от 27 ноября 2017 г.). Все па-

циенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись острые и хронические воспалительные заболевания; заболевания системы кроветворения и анемия; инфаркт или инсульт, перенесенные менее чем за 3 месяца до включения; ортопедические нарушения, препятствующие выполнению 6-минутного теста ходьбы (6МТХ); неспособность понять суть исследования и дать информированное согласие.

Все пациенты получали терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. 100% пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (n=94) или ангиотензиновых рецепторов и наприлизина ингибиторы (n=8), все пациенты получали диуретики и 90,2% пациентов получали β-адреноблокаторы.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, определение уровней N-терминального пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и сывороточного железа. Исследование биохимических показателей крови выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter (Германия); общий анализ крови (5 diff) на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, (Япония). Определение индекса RDW-CV проводится гематологическим анализатором автоматически по специальной формуле, в которой учитывается средний объем эритроцитов MCV крови и среднее квадратическое отклонение от MCV (%). RDW-SD фл (фемтолитры) – стандартное отклонение RDW, представляет собой прямое измерение ширины эритроцитарной гистограммы на уровне 20% высоты кривой; высота гистограммы принимается за 100%. Референсные значения лаборатории: RDW-CV – 11,5–14,5%; RDW-SD – 37,0–47,0 фл. Все лабораторные исследования проводились натощак.

Всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование с определением ФВ ЛЖ. Также для оценки толерантности к физической нагрузке использовался 6МТХ.

Всем пациентам выполнялось кардиопульмональное нагрузочное тестирование. Исследование проводилось на тредмиле SCHILLER CARDIOVIT AT 104 PC Ergo-Spiro. В качестве нагрузочного протокола использовался модифицированный протокол Брюса – ступенчатый протокол с непрерывно возрастающей физической нагрузкой, в котором увеличение мощности осуществляется каждые 3 минуты за счет увеличения угла наклона дорожки на 5 градусов на первых трех ступенях и скорости движения полотна дорожки в последующем. В течение всего периода производится регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях, оценка по методике breath-by-breath (анализа каждого дыхательного цикла) каждые 30 секунд следующих показателей: потребления кислорода в л на 1 кг массы тела, углекислого газа (VCO_2), объема минутной вентиляции (VE), дыхательных эквивалентов по углекислому газу (VE/VCO_2).

Статистический анализ

Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Med) и нижняя (Q1) и верхняя (Q4) квартили распределения в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния исследуемого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли модели множественной линейной и логистической регрессии. Статистическая значимость модели оценивалась методом максимального правдоподобия. Для этих моделей приведены значения статистики Вальда и соответствующий уровень значимости. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты

В анализ вошли 102 пациента, 72% мужчины, медиана возраста 71,3 [62,6–76,4] года.

Средняя ФВ ЛЖ составила $39 \pm 8,7\%$; $VO_{2\text{пик}}$ – $13,2 \pm 4,8$ мл/кг/мин; медиана NT-pro-BNP – 595,3 (Q_{1-3} 1443–2401) пг/мл. Данные пациентов представлены в таблице 1.

Показатели ширины распределения эритроцитов у пациентов с ХСН достоверно коррелировали с рядом показателей клинического состояния и функционального статуса (табл. 2).

Величины RDW-CV и RDW-SD не были достоверно связаны с уровнем сывороточного железа ($r=0,165$ и $r=0,176$ соответственно) и гемоглобина ($r=-0,224$, $p=0,096$ и $r=0,016$

Таблица 1. Характеристики пациентов (n=102)

Показатели	Значения
ИМТ, кг/м ²	28,9 [24,8; 32,9]
САД, мм рт. ст.	115,0 [105,0; 130,0]
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]
ЧСС, уд./мин	70,0 [64,0; 77,0]
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 8,0]
Дистанция 6МТХ, м	360,0 [280,0; 430,0]
Гемоглобин, г/л	143,0 [127,0; 152,0]
RDW-CV, %	14,1 $\pm$ 1,8
RDW-SD, фл	47,7 [45,0; 51,8]
Сывороточное железо, мкмоль/л	20,4 [15,9; 25,1]
ФК NYHA	2,6 $\pm$ 0,5
ФВ ЛЖ, %	39,9 $\pm$ 8,7
$VO_{2\text{пик}}$, мл/кг/мин	13,2 $\pm$ 4,8
VE/VCO ₂	29,40 [25,12; 36,39]
NT-proBNP, пг/мл	595,3 [213,5; 1443]

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ШОКС – шкала оценки клинического состояния $VO_{2\text{пик}}$ – пиковое потребление кислорода; VE/VCO₂ – показатель дыхательной эффективности; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы; RDW-CV – процентное распределение эритроцитов по величине, RDW-SD – RDW-стандартное отклонение, разница между максимальным и минимальным объемом эритроцитов в исследуемом образце; ФК – функциональный класс сердечной недостаточности; NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона.

соответственно) в нашей выборке пациентов с ХСН без признаков анемии. Однофакторный линейный регрессионный анализ показал достоверную связь $VO_{2\text{пик}}$ с RDW-SD ($p=0,039$) и тенденцию к наличию связи с RDW-CV ($p=0,068$). При многофакторном линейном регрессионном анализе с введением поправок на ФВ ЛЖ уровень гемо-

Таблица 2. Связь ширины распределения эритроцитов с показателями функционального статуса и другими параметрами (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и статистическая значимость)

Параметр	Возраст	NT-proBNP	ФВ ЛЖ	$VO_{2\text{пик}}$	АПVO ₂	VE/VCO ₂	6МТХ
RDW-CV	-0,02, $p>0,05$	0,480, $p<0,05$	-0,374, $p<0,05$	-0,482, $p<0,05$	-0,382, $p<0,05$	-0,395, $p<0,001$	-0,455, $p<0,05$
RDW-SD	-0,08, $p>0,05$	0,597, $p<0,01$	-0,346, $p=0,07$	-0,178, $p>0,05$	-0,210, $p>0,05$	-0,234, $p>0,05$	-0,373, $p<0,05$

RDW-CV – процентное распределение эритроцитов по величине, RDW-SD – RDW-стандартное отклонение, разница между максимальным и минимальным объемом эритроцитов в исследуемом образце; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; $VO_{2\text{пик}}$ – пиковое потребление кислорода; VE/VCO₂ – показатель дыхательной эффективности; АПVO₂ – аэробный порог; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы; NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона.

Таблица 3. Влияние RDW-CV на дистанцию ходьбы с учетом других факторов ($R^2=0,517$, p для модели $<0,0001$)

Показатели	БЕТА	Станд. ошибка БЕТА	р
RDW-CV	-0,233	0,112	0,043
Гемоглобин	0,070	0,122	0,568
ФВ ЛЖ	0,249	0,104	0,021
Возраст	-0,623	0,113	$<0,001$

RDW-CV – процентное распределение эритроцитов по величине; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

глобина и возраст пациентов достоверной связи $VO_{2\text{пик}}$ с показателями RDW выявлено не было. Дистанция, пройденная при 6МТХ, была достоверно ассоциирована с RDW-SD и RDW-CV при однофакторном регрессионном анализе. Эта связь подтвердилась при введении в модель ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина и возраста пациентов для RDW-CV (0,043) (табл. 3). При этом важно, что включенные в модель факторы определяли дистанцию ходьбы более чем на 50% (коэффициент детерминации модели $R^2=0,517$, p для модели $<0,0001$).

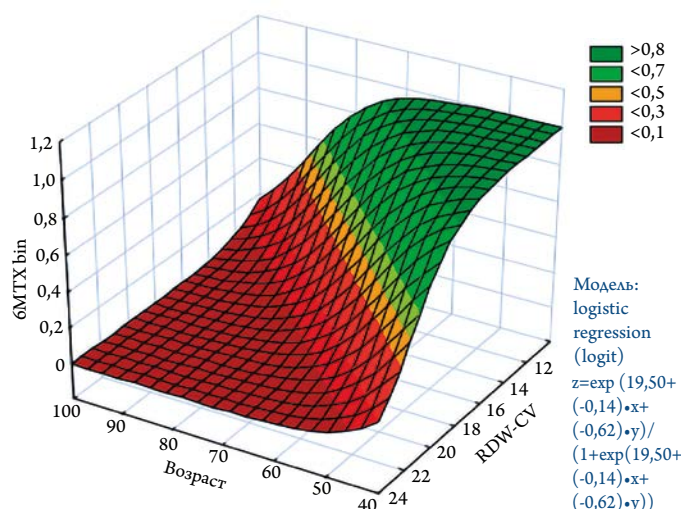
Таблица 4. Вклад RDW-CV и других факторов в уровень толерантности к физической нагрузке (дистанция 6MTX (≥ 360 м / < 360 м) с учетом других факторов (p для модели 0,00015)

Показатели	RDW-CV	Возраст	ФВ ЛЖ	Гемоглобин
Wald's Chi-square	7,123	7,751	1,822	0,095
ОШ	0,433	0,888	1,062	0,979
95% ДИ	0,230-0,815	0,815-0,968	0,971-1,162	0,849-1,128
p	0,010	0,008	0,184	0,759

RDW-CV – процентное распределение эритроцитов по величине;

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. Зависимость дистанции ходьбы при 6MTX от возраста и ширины распределения эритроцитов (RDW-CV)



Дальнейшая оценка влияния RDW на уровень переносимости физической нагрузки, оцененной при 6MTX, проводилась с помощью многофакторного логистического анализа. Для этого дистанция ходьбы была разделена по медиане (больше или меньше 369 м) и принята как бинарная зависимая переменная. Для влияющих переменных – RDW-CV, ФВ ЛЖ, уровень гемоглобина, уровень сывороточного железа и возраст пациентов – использовались непрерывные значения. Из модели, представленной в таблице 4, видно, что повышение RDW-CV уменьшало вероятность пройти 360 м и более, независимо от возраста пациента, ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина. Подобные данные были получены и при введении в модель вместо гемоглобина показателя сывороточного железа. Введение обоих этих показателей в одну модель представлялось невозможным из-за их высокого коэффициента корреляции ($r=0,68$ $p<0,01$).

В этой модели основными факторами, определяющими дистанцию ходьбы, были RDW-CV и возраст. Именно эти параметры были включены в следующую модель (табл. 5).

Графическое выражение зависимости дистанции ходьбы при 6MTX от возраста и RDW-CV представлено на рисунке 1. График на рисунке 1 демонстрирует определяющее влияние RDW-CV на дистанцию ходьбы. При превышении

Таблица 5. Вклад RDW-CV в толерантность к физической нагрузке (дистанция 6MTX (≥ 360 м / < 360 м) с учетом возраста (p для модели 0,00003)

Показатели	Возраст	RDW-CV
Wald's Chi-square	7,828	8,821
ОШ	0,896	0,484
95% ДИ	0,828–0,970	0,296–0,791
p	0,005	0,003

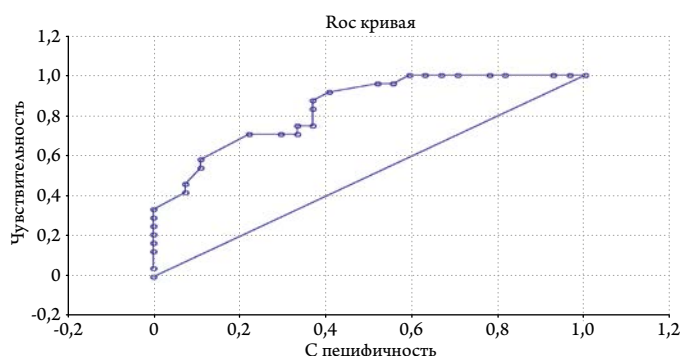
RDW-CV – процентное распределение эритроцитов по величине;
ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Влияние RDW-CV ($16\% \geq / 16\% <$) на дистанцию 6MTX (дистанция ходьбы $360 \text{ м} \geq / 360 \text{ м} <$) с учетом возраста пациентов (p для модели $<0,0001$)

Показатели	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст (годы)	0,862	0,786–0,944	0,001
RDW-CV ($16\% \geq / 16\% <$)	0,536	0,556–0,855	0,007

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 2. Способность модели прогнозировать дистанцию 6MTX (≥ 360 м / < 360 м) по RDW-CV (16% и более / менее 16%) с учетом возраста пациентов. Площадь под кривой – 0,84, $p<0,001$



RDW-CV уровня в 16% проходимость дистанция практически полностью теряет связь с возрастом. Основываясь на этих данных, нами была построена модель бинарной логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной была дистанция ходьбы (≥ 360 м / < 360 м), а в качестве влияющих переменных – возраст (непрерывные значения) и RDW-CV (бинарная – $\geq 16\%$ / $< 16\%$) (табл. 6).

RDW-CV более 16% уменьшает шанс пациента пройти дистанцию 360 м и более почти на 46,4% (табл. 6). Таким об-

разом, увеличение уровня RDW-CV более 16% статистически значимо связано с плохой толерантностью к физической нагрузке у пациентов с ХСН независимо от возраста. При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,84 (рис.2).

Подобный анализ был проведен и для разброса показателя RDW (RDW-SD). Показатель RDW-SD сохранял достоверную связь с дистанцией ходьбы при поправке на возраст пациентов ($p=0,014$), но при введении в модель ФВ ЛЖ и гемоглобина статистическая значимость связи между этими параметрами утрачивалась.

Обсуждение

В представленном исследовании высокий показатель RDW у пациентов с ХСН без анемии был ассоциирован с низкими показателями толерантности к физической нагрузке, независимо от возраста пациентов, систолической функции ЛЖ, уровня гемоглобина крови и сыровоточного железа. И в нашей работе, и в работе других исследователей изменение RDW не имело выраженной связи с концентрацией гемоглобина и сохраняло независимую связь с уровнем толерантности к физической нагрузке также независимо от уровня гемоглобина. Так, RDW оставался независимым предиктором результата после поправки на гемоглобин и был более мощным предиктором наступления конечных точек, чем гемоглобин, в субанализе исследования CHARM, а также предиктором смертности в Duke Databank [7]. В обеих базах RDW демонстрировала лишь незначительную умеренную отрицательную корреляцию с гемоглобином (коэффициент корреляции $-0,27$ в программе CHARM и $-0,40$ в банке данных Duke). В нашей выборке имели место близкие коэффициенты корреляции гемоглобина и RDW, но они не достигали критериев достоверности. Возможно, это было связано с характеристиками выборки – она была не очень большой, и мы не включали пациентов с анемией. Эти и другие работы позволяют предполагать, что повышение RDW у пациентов с сердечной недостаточностью, даже в отсутствие анемии и дефицита железа, отражает прогрессирование неэффективного эритропоэза, нарушение способности использовать доступное железо, снижение эффективности функционирования гемоглобина и, как следствие, гипоксии [6]. Этот комплекс патологических изменений закономерно отражается на способности пациентов переносить физическую нагрузку.

Кроме того, появились данные, что RDW является высокочувствительным и ранним интегральным показателем, отражающим неэффективный эритропоэз вследствие спектра патологических нарушений, ассоциированных с хроническим воспалением. Так, в исследовании Föhrész с соавт. было показано, что маркеры воспаления, уровни эритропоэтина и снижение функциональной доступности железа коррелируют с RDW [10]. В исследовании Emans с соавт.

функциональная доступность железа, активность эритропоэза и интерлейкина-6 были независимыми предикторами RDW, в то время как резистентность к эритропоэтину, также предполагаемая многими исследователями, не показала связи [17]. Существует несколько исследований, изучавших возможность влияния различных терапевтических стратегий на показатели RDW. В контексте влияния на этот показатель физической нагрузки интересные данные были получены Yasuhiro Nishiyama с соавт. [18], которые изучали влияние тренировок в течение 3 недель у пациентов с ишемической болезнью сердца на величину RDW и связанных с ним показателей кроветворения. RDW и концентрация эритропоэтина в сыворотке снижались в группе тренировок (от $44,4 \pm 4,7$ до $43,4 \pm 3,8$ мкл, $p < 0,01$ и от $27,9 \pm 15,8$ до $22,9 \pm 8,2$ мМЕ/мл, $p < 0,005$ соответственно), однако эти параметры не изменились в контрольной группе. В группе тренировок показатель RDW отрицательно коррелировал с $VO_{2\text{пик}}$ ($r = -0,55$, $p < 0,01$), однако не было значимой связи между динамикой этих параметров. RDW являлась маркером низкой толерантности к физической нагрузке и в других работах, и наблюдалась статистически значимая, хотя и слабой силы, корреляция между уровнем $VO_{2\text{пик}}$ и RDW у пациентов с ХСН [19, 20]. При этом физические тренировки приводили к снижению RDW по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), независимо от исходного уровня $VO_{2\text{пик}}$, гемоглобина и уровней NT-proBNP [20], что позволяет предполагать положительное влияние физических нагрузок на эффективность эритропоэза. В нашем исследовании RDW-SD терял достоверную связь с $VO_{2\text{пик}}$ при введении в модель ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина и возраста пациентов. Возможно, это связано с тем, что показатель $VO_{2\text{пик}}$ отражает, с одной стороны, уровень функциональной способности легких, сердца и крови доставлять кислород, и, с другой стороны, способность периферической мускулатуры при нагрузке извлекать переносимый кровью кислород. Интегральный характер данного показателя делает его «золотым стандартом» определения кардиопульмональной выносливости и в то же время может объяснять отсутствие независимой связи $VO_{2\text{пик}}$ и RDW в исследовании Yasuhiro Nishiyama и в нашем исследовании, а также корреляцию слабой силы ($r = -0,248$, $p = 0,009$) в исследовании E. M. Van Craenenbroeck с соавт. [20].

Ассоциация RDW с переносимостью физической нагрузки и, что еще более важно, с прогнозом пациентов обуславливает необходимость более глубокого изучения данного аспекта патогенеза ХСН. Потенциально показатель RDW может рассматриваться и как маркер неэффективного эритропоэза, и как интегральный маркер системного хронического воспаления. RDW, будучи составляющей рутинного клинического анализа крови, имеет значимое преимущество для использования в исследованиях и клинической практике – его широкую доступность.

Заключение

В нашем исследовании высокий показатель RDW-CV был независимо ассоциирован с низкими показателями переносимости физических нагрузок, независимо от возраста, систолической функции ЛЖ, гемоглобина крови и сывороточного железа. Превышение RDW-CV уровня в 16% значительно уменьшало вероятность пациента пройти дистанцию 360 и более метров за 6 минут. Полученные данные создают предпосылки для планирования будущих исследований с целью поиска новых мишеней для вмешательств, направленных на повышение толерантности к нагрузкам пациентов с ХСН.

Ограничения исследования

Небольшая выборка (102 пациента) и невозможность в силу эпидемиологической обстановки организовать проспективное наблюдение за пациентами.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. British Heart Journal. 1992;67(6):482–5. DOI: 10.1136/hrt.67.6.482
3. Florea VG, Mareyev VY, Achilov AA, Popovici MI, Coats AJ, Belenkov YN. Central and peripheral components of chronic heart failure: determinants of exercise tolerance. International Journal of Cardiology. 1999;70(1):51–6. DOI: 10.1016/S0167-5273(99)00047-9
4. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. The American Journal of Cardiology. 1992;69(5):523–31. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90998-e
5. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation. 1997;96(2):526–34. DOI: 10.1161/01.cir.96.2.526
6. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2010;16(3):230–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.11.003
7. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJV, Pfeffer MA et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Database. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(1):40–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.067
8. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(12):1241–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
9. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(11):899–906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003
10. Föhrhész Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. American Heart Journal. 2009;158(4):659–66. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.07.024
11. Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, Persson M, Engström G. Red Cell Distribution Width in Relation to Incidence of Stroke and Carotid Atherosclerosis: A Population-Based Cohort Study. PLOS ONE. 2015;10(5):e0124957. DOI: 10.1371/journal.pone.0124957
12. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB et al. Red Cell Distribution Width and Mortality in Older Adults: A Meta-analysis. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2010;65A(3):258–65. DOI: 10.1093/gerona/glp163
13. Huang S, Zhou Q, Guo N, Zhang Z, Luo L, Luo Y et al. Association between red blood cell distribution width and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. Medicine. 2021;100(15):e25404. DOI: 10.1097/MD.00000000000025404
14. Chen X, Shen B, Zou J, Liu Z, Lv W, Cao X et al. The Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Patients on Maintenance Hemodialysis. Blood Purification. 2016;42(4):314–21. DOI: 10.1159/000449421
15. Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis. International Journal of Cardiology. 2013;166(3):664–71. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.081
16. Minetti M, Agati L, Malorni W. The microenvironment can shift erythrocytes from a friendly to a harmful behavior: Pathogenetic implications for vascular diseases. Cardiovascular Research. 2007;75(1):21–8. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.03.007
17. Emans ME, van der Putten K, van Rooijen KL, Kraaijenhagen RJ, Swinkels D, van Solinge WW et al. Determinants of Red Cell Distribution Width (RDW) in Cardiorenal Patients: RDW is Not Related to Erythropoietin Resistance. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(8):626–33. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.009
18. Nishiyama Y, Niiyama H, Harada H, Katou A, Yoshida N, Ikeda H. Effect of Exercise Training on Red Blood Cell Distribution Width as a Marker of Impaired Exercise Tolerance in Patients with Coronary Artery Disease. International Heart Journal. 2016;57(5):553–7. DOI: 10.1536/ihj.16-015
19. Hong S-J, Youn J-C, Oh J, Hong N, Lee HS, Park S et al. Red Cell Distribution Width as an Independent Predictor of Exercise Intolerance and Ventilatory Inefficiency in Patients with Chronic Heart Failure. Yonsei Medical Journal. 2014;55(3):635. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.3.635
20. Van Craenenbroeck EM, Pelle AJ, Beckers PJ, Possemiers NM, Ramackers C, Vrints CJ et al. Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2012;14(1):54–60. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr136

Сережина Е.К., Обрезан А.Г.

ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Россия, Санкт-Петербург

ПРИМЕНИМОСТЬ НАГРУЗОЧНОЙ ДИНАМОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ И СПЕКТРАЛЬНОЙ СЛЕДЯЩЕЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Цель	Сравнить деформационные свойства миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) и здоровых добровольцев в покое и при выполнении динамометрической пробы, определить применимость данного метода для диагностики СНсФВ.
Материал и методы	Пациентам с СНсФВ и здоровым добровольцам группы контроля выполнялась STE с одновременной регистрацией электрокардиограммы в покое и при выполнении динамометрической пробы. Обследуемые были проинструктированы поддерживать субмаксимальное сжатие мануального динамометра в течение 3 минут, с приложением максимального усилия в последние 30 секунд, продолжая размеренно дышать. Проводился клинико-лабораторный анализ маркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности (СН). Статистические методы обработки данных указаны в результатах исследования. Остальные расчеты проводились с использованием пакета прикладной программы MS Office (Microsoft Excel).
Результаты	Различия показателей деформации миокарда между здоровыми добровольцами и пациентами с СН оказались более очевидными при измерениях, проводимых при физической нагрузке, в том числе при их динамике относительно показателей покоя. У пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля имеет место существенное отклонение частоты сердечных сокращений и глобальной продольной сократимости миокарда левого желудочка (GLS _{лж}) (достоверность различия, рассчитанная по методу ANOVA, превышает 95 и 80%, $p < 0,05$ и $p < 0,2$ соответственно). Пациенты со значительным изменением деформации, независимо от направленности изменения, с вероятностью более 95% по критерию Фишера показывали снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ _{лж}) при выполнении пробы. Кроме того, пациенты с СНсФВ имели более высокие уровни мозгового N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа, а также симптомы СН. По сравнению с оценкой общей GLS _{лж} расчет показателей деформации по сегментам выявляет больше различий между пациентами с СНсФВ и обследуемыми в группе контроля.
Заключение	STE с выполнением динамометрической пробы является результативным неинвазивным и легко воспроизводимым в амбулаторных условиях методом диагностики СНсФВ.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; STE; глобальная продольная сократимость; динамометрическая проба
Для цитирования	Serezhina E.K., Obrezan A.G. Applicability of the load dynamometric test and speckle tracking echocardiography in the heart failure with preserved ejection fraction diagnosis. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(4):36–43. [Russian: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Применимость нагрузочной динамометрической пробы и спектральной следящей эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):36–43]
Автор для переписки	Сережина Елена Константиновна. E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Сердечная недостаточность (СН) является серьезным бременем как для кардиологических пациентов, так и для систем здравоохранения во всем мире. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении данной патологии, показатели госпитализаций и смертности таких пациентов остаются высокими [1].

Необходимо заметить, что преобладающей формой этого заболевания является СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), при этом частота ее постоянно возрастает [2]. Существуют разногласия между европейским и американским кардиологически-

ми сообществами относительно критериев диагностики СНсФВ. В то время как европейское сообщество настаивает на подтверждении диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) для констатации диагноза СНсФВ, американские кардиологи используют лишь типичные симптомы и признаки СН у пациентов с нормальным значением фракции выброса левого желудочка (ФВ_{лж}) без значительных клапанных аномалий по данным эхокардиографии и других провоцирующих факторов СН [3, 4].

Диагностика СНсФВ представляет собой сложную задачу и может основываться на выявлении прямых или кос-

венных свидетельств повышенного давления наполнения ЛЖ [5]. Многие пациенты с СНсФВ демонстрируют нормальное давление наполнения ЛЖ в состоянии покоя, в то время как нарушение диастолической функции данной камеры сердца выявляется лишь при физических нагрузках. Это затрудняет диагностику данной патологии. Важно заметить, что в настоящее время даже катетеризация сердца, являющаяся «золотым стандартом» диагностики СНсФВ, не широко распространена и имеет ряд существенных ограничений для применения в клинической практике, таких как воспроизводимость, сомнительное соотношение риск/польза, высокая стоимость, потребность в специальном оборудовании и высококвалифицированном медицинском персонале [6]. Неинвазивные методики, такие как доплеровское измерение трансмитрального кровотока, импульсно-волновая доплерография и измерение объема левого предсердия, имеют ряд существенных ограничений.

Ввиду вышесказанного необходим поиск и использование новейших визуализирующих методик и разработка хорошо воспроизводимых в амбулаторных условиях проб, достоверно позволяющих поставить диагноз СНсФВ. В последнее время для этих целей используется спектральная следящая эхокардиография (STE) – метод оценки сердечной функции, визуализирующий каждую область миокарда, как определенную, относительно стабильную и уникальную структуру паттернов, что дает возможность дифференцировать ее от других областей миокарда в течение сердечного цикла. Данный метод измеряет следующие параметры миокардиального сокращения: деформация (S-strain) и скорость деформации strain-rate (SR), количественно определяющих систолическую и диастолическую функцию миокарда в трех взаимоперпендикулярных плоскостях. В эхокардиографии под «деформацией» понимают локальное укорочение, утолщение и удлинение миокарда как показателя региональной функции ЛЖ. Следует заметить, что положительная деформация означает удлинение, а отрицательная деформация – укорочение. Во избежание недопонимания при оценке деформации следует указывать увеличение или уменьшение абсолютного значения напряжения. Исследования показали, что оценка продольной (GLS) и циркулярной деформации миокарда являются более чувствительными методами, нежели оценка ФВлж, что способствует ранней диагностике, стратификации риска формирования СНсФВ и инициации терапии. К преимуществам данной методики относятся: высокое временное и пространственное разрешение, независимость от угла сканирования и ограниченного эхо-окна, хорошая воспроизводимость, неинвазивность, большая, по сравнению с инвазивными методиками, доступность и возможность реализации в амбулаторных

условиях. Точность измерения параметров деформации миокарда при помощи метода спектральной следящей эхокардиографии была подтверждена экспериментально при сравнении с измерениями *in vivo* с помощью сонометрии и клинически с помощью методов магнитно-резонансной маркировки [7, 8].

Как было сказано выше, ранняя диагностика СНсФВ затруднена ввиду того, что у некоторых пациентов диастолическая дисфункция ЛЖ выявляется лишь при выполнении динамических нагрузочных проб. Следует отметить, что проведение стандартных проб с физической нагрузкой имеет ряд ограничений: необходимость в специальном оборудовании, физические возможности пациента (ограничение подвижности суставов, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), артефакты движения, затрудняющие интерпретацию электрокардиограммы (ЭКГ), связанные с динамическими упражнениями. Оптимальным решением данной проблемы может служить динамометрическая проба – физиологичный, безопасный, неинвазивный, легко реализуемый и воспроизводимый в амбулаторных условиях метод. Несмотря на участие только относительно небольшой группы мышц, упражнение динамометрическая проба увеличивает постнагрузку сердца, что оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему: систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) заметно повышаются, что, как полагают, связано с реализацией кардиоваскулярного рефлекса, служащего для повышения перфузионного давления в сокращающихся группах мышц. Повышение ЧСС приводит к уменьшению времени сокращения миокарда на одно сердцебиение. Укорочение сердечного цикла может выявить дисбаланс реакции напряжения, ЧСС и нарушение диастолической функции в ответ на повышенную постнагрузку [9].

Цель

Цель работы – определение эффективности и применимости спектральной STE и динамометрической пробы для диагностики СНсФВ.

Материал и методы

Группа исследуемых составила 43 человека с СНсФВ, верифицированной согласно критериям Европейского общества кардиологов [4]. Критериями исключения являлись: сниженная ФВлж (<50%), фибрилляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярные нарушения проводимости, наличие кардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, клапанные патологии со степенью стеноза и/или регургитации выше 1-й степени, малые аномалии развития сердца, значимые коморбидные состояния (нарушения функ-

Таблица 1. Исходные данные исследуемых

Параметр	СНсФВ, n=43	Группа контроля, n=39	Значение p
Возраст, годы	65,3±8,36	50,3±13	<0,001
Женщины, n (%)	21 (48)	21 (54)	<0,06
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6±4,46	25,8±4,76	<0,084
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (20)	7 (18)	<0,7
Наличие отеков, n (%)	15 (35)	6 (15)	<0,04
ИБС, n (%)	8 (19)	3 (8)	<0,001
ХСН NYHA I, n (%)	13 (30)	-	-
ХСН NYHA II, n (%)	2 (5)	-	-
ЧСС, ударов в 1 мин.	63,29±1,76	68,17±1,42	<0,001
NT-pro-BNP, пг/мл	147,92±35,31	0,244±0,11	<0,02
Эхокардиографические параметры			
ФВлж, %	56,11±0,83	56,79±0,83	0,565
КДОлж, мл	93,07±28,42	89,49±26,86	0,474
КСОлж, мл	43,8±19,23	40,97±14,70	0,467
Индекс объема ЛП, мл/м ²	17,15±5,18	15,94±3,86	0,243
Размер ЛП (В-режим)/ ППТ, мм/м ²	18±2,32	16,73±1,81	0,009
Индекс ММЛЖ, г/м ²	101,91±27,75	80,74±17,35	<0,001
Е, м/с	0,69±0,18	0,74±0,16	0,237
А, м/с	0,73±0,19	0,65±0,15	0,156
Е/А	1,04±0,44	1,2±0,35	0,069
DT, с	0,205±0,08	0,186±0,044	0,248
e'sept, м/с	0,07±0,02	0,1±0,02	<0,001
e'lat, м/с	0,08±0,03	0,13±0,03	<0,001
Е/е'	9,3±2,66	6,67±1,66	<0,001
GLS, %	19,18±0,42	20,16±0,45	0,122

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВлж – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛП – левое предсердие, ППТ – площадь поверхности тела, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, Е – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, А – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу систолы предсердий, e'sept и e'lat – ранние скорости смещения перегородки и латеральной стенки сердца у основания митрального клапана, DT – время замедления трансмитрального кровотока, e' – средняя ранняя диастолическая скорость релаксации миокарда, GLS – глобальная продольная деформация, NT-proBNP.

щитовидной железы, патология опорно-двигательного аппарата верхних конечностей). Группа контроля была представлена исследуемыми, у которых согласно критериям Европейского кардиологического сообщества не было верифицировано СНсФВ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом СПбГУ.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Подробно характеристики пациентов представлены в таблицах 1 и 2.

Перед началом сбора данных испытуемые отдыхали в положении лежа на спине около 10 минут. ЧСС контролировали в течение всего эксперимента по стандартной ЭКГ с тремя отведениями, записанной в системе ультразвукового аппарата VIVID iq, (General Electric, США). АД измеряли в состоянии покоя и в первую минуту после прекращения нагрузки при помощи механического тонометра (Riester, Германия). Для проведения динамометрической пробы использовался мануальный динамометр. Обследуемые были проинструктированы поддерживать субмаксимальное сжатие динамометра доминирующей рукой в течение 3 минут, с приложением максимального усилия в последние 30 секунд, продолжая дышать размеренно, избегая маневра Вальсальвы. Данная интенсивность физической нагрузки была выбрана с целью максимизации утомляемости и увеличения вероятности поддержания целевого уровня усилия обследуемым в течение всей пробы. Важно отметить, исследования показали, что увеличение нагрузки не приводит к дальнейшему нарастанию АД [10].

Во время проведения пробы оператор выполнял трансторакальную эхокардиографию на аппарате VIVID iq, (General Electric, США). Проводилась запись 3 последовательных сердечных циклов в четырехкамерной, пятикамерной и двухкамерной позициях в состоянии покоя и в течение последних 30 секунд пробы. Для каждой записи использовалась одинаковая частота кадров для последующего анализа STE. Все данные хранились в цифровом виде. Все параметры измерялись в соответствии с текущими рекомендациями [11]. Для расчета параметров деформации вручную маркировались эндокардиальные и эпикардиальные границы в конце систолы и диастолы. Деформация рассчитывалась автоматически для каждого сегмента миокарда, затем показатели усреднялись. Во время систолы происходит укорочение миокарда, что приводит к отрицательным значениям показателей деформации. При их сравнении будут использованы абсолютные значения деформации.

Остальные расчеты проводились с использованием пакета прикладных программ MS Office. Статистические методы обработки данных будут указаны в результатах исследования.

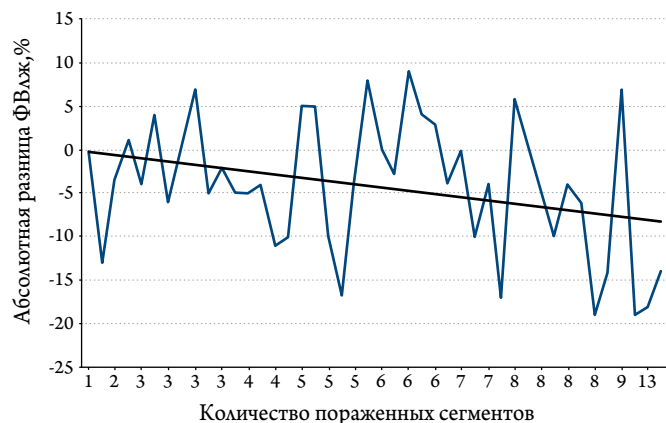
Для обоснования возможности применения параметрических статистических критериев, в частности, t-критерия Стьюдента для проверки значимости отличия средних, а также критерия Фишера, используемого в однофакторном дисперсионном анализе (метод ANOVA), проведена предварительная проверка гипоте-

Таблица 2. Параметры продольной деформации по сегментам в покое и при проведении динамометрической пробы у пациентов с СНсФВ и группы контроля

Параметр	СНсФВ в покое	Группа контроля в покое	P	СНсФВ при проведении пробы	Группа контроля при проведении пробы	p
GLS average	19,18±0,42	20,16±0,45	0,122	17,96±0,42	18,87±0,56	0,173
GLS 2 CH	17,96±0,56	19,3±0,57	0,102	16,32±0,53	17,7±0,61	0,088
GLS 4 CH	19,62±0,56	20,93±0,51	0,093	21,35±2,17	19,45±0,68	0,72
GLS lax	19,58±0,54	20,35±0,59	0,339	18,28±0,68	19,8±0,67	0,116
BS	15,91±0,56	16,33±0,66	0,623	14,69±0,63	15,97±0,58	0,142
MS	19,27±0,65	20,59±0,54	0,132	18,29±0,63	19,38±0,61	0,223
AS	26,82±2,79	25,49±0,76	0,666	22,51±0,85	24,2±0,89	0,666
BL	16,73±0,8	17,33±0,63	0,572	15,93±0,9	16,15±0,67	0,849
ML	23,22±3,89	20,3±0,58	0,491	19,4±0,68	19±0,86	0,731
AL	22,98±0,91	24,72±0,73	0,149	23,18±0,77	23,87±0,99	0,576
BI	18,58±0,48	17,77±0,87	0,41	15,49±0,9	15,87±0,89	0,766
MI	19,53±0,59	19,46±0,77	0,943	16,8±0,86	17,64±0,78	0,512
AI	21,78±0,99	23,54±0,77	0,175	19,56±0,86	20,69±0,95	0,379
BA	12,07±0,73	14,54±0,94	0,037	11,09±0,88	13,49±0,97	0,071
MA	15,96±0,93	18,92±0,8	0,019	13,9±0,97	17,18±0,78	0,012
AA	21,38±1,16	24,39±0,8	0,037	18,6±1,1	21,67±1,03	0,047
BP	17,53±0,69	17,12±0,92	0,721	16,76±0,99	15,4±0,92	0,318
MP	18,71±0,64	19,51±0,67	0,394	17,78±0,9	17,79±0,77	0,989
AP	22,16±0,89	25,23±0,8	0,013	21,27±0,86	23,77±0,83	0,041
BAS	16,93±0,58	17,02±0,79	0,921	15,04±0,73	16,64±0,77	0,112
MAS	20,8±0,66	21,15±0,82	0,736	18,56±0,71	20,64±0,78	0,052
AAS	24,44±1,64	25,18±0,86	0,72	21,78±0,88	24,2±0,98	0,068
ЧСС, уд. в мин.	63,29±1,76	68,17±1,4	0,036	77,42	83,53±1,7	0,017
ФВ ЛЖ, %	56,11±0,83	56,79±0,83	0,563	52,13±1,06	55,51±1,18	0,036

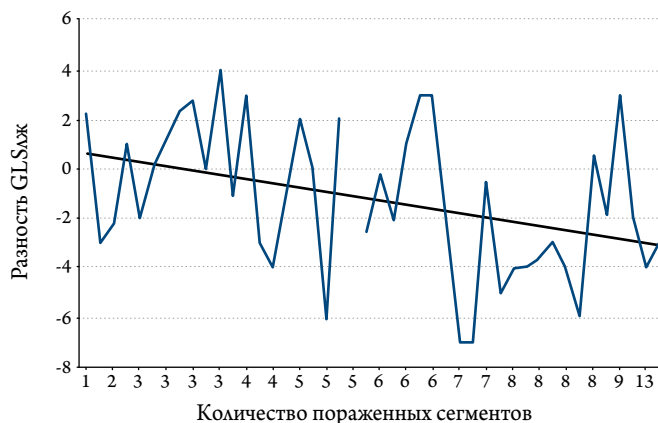
GLS average – общая глобальная продольная деформация, GLS 2CH – продольная деформация, измеренная в двухкамерной позиции, GLS 4 CH – продольная деформация, измеренная в четырехкамерной позиции, GLS lax – продольная деформация, измеренная в пятикамерной позиции; Сегменты: BS – базальный перегородочный, MS – средний перегородочный, AS – апикальный перегородочный, BL – базальный латеральный, ML – средний латеральный, AL – апикальный латеральный, BI – базальный нижний, MI – средний нижний, AI – апикальный нижний, BA – базальный передний, MA – средний передний, AA – апикальный передний, BP – базальный задний, MP – средний задний, AP – апикальный задний, BAS – базальный передне-перегородочный, MAS – средний передне-перегородочный, AAS – апикальный передне-перегородочный, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, p – достоверность различий между группой пациентов с СНсФВ и группой контроля.

Рисунок 1. Взаимосвязь между количеством пораженных сегментов и динамикой ФВЛЖ во время динамометрической пробы

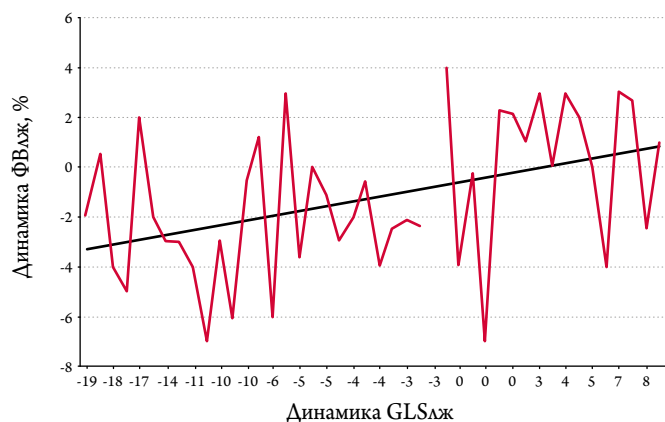


По оси абсцисс – количество пораженных сегментов, по оси ординат – абсолютная разница ФВЛЖ, выраженная в процентах, при проведении пробы и в покое. Черная прямая – линия тренда (линия регрессии), синяя – поле корреляции (рассеяния).

Рисунок 2. Взаимосвязь между количеством пораженных сегментов и динамикой GLSЛЖ при проведении динамометрической пробы



По оси абсцисс – количество пораженных сегментов, по оси ординат – разность GLSЛЖ при проведении пробы и в покое. Черная прямая – линия тренда (линия регрессии), синяя – поле корреляции (рассеяния).

Рисунок 3. Взаимосвязь между динамикой GLS_{Лж} и ФВ_{Лж}

По оси абсцисс – динамика ФВ_{Лж}, по оси ординат – динамика GLS_{Лж} при проведении пробы и в покое. Черная прямая – линия тренда (линия регрессии), красная – поле корреляции (рассеяния).

зы о нормальности распределения исследуемых величин, в частности, величины продольной деформации. Гипотеза о нормальности распределения проверена по критерию Пирсона с уровнем достоверности 80%. Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднеквадратическая (стандартная) ошибка определения среднего значения. Категориальные величины выражены в процентах. Для оценки значимости различия категориальных и количественных показателей у пациентов с СНсФВ и контрольной группы применен метод ANOVA; кроме того, проверка значимости количественных параметров проведена с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,2$. При этом также получены количественные оценки достоверности существенных отличий значений показателей у пациентов с СНсФВ и контрольной групп, использованные для выбора наиболее информативных показателей. Оценка значимости различия среднего значения показателей у пациентов с СНсФВ и контрольной групп проверялась по t-критерию Стьюдента с оценкой достоверности различия по каждому показателю.

Наше исследование показало значимую взаимосвязь между количеством пораженных сегментов и тенденцией к снижению ФВ_{Лж} (рассчитанное значение коэффициента корреляции равно 0,33; рис. 1), а также значимую взаимосвязь со снижением GLS_{Лж} (рассчитанное значение коэффициента корреляции составляет 0,39; рис. 2) при проведении динамометрической пробы. Кроме того, имеет место значимая взаимосвязь между снижением GLS_{Лж} и ФВ_{Лж} (рассчитанное значение коэффициента корреляции равно 0,37; рис. 3) при выполнении пробы. Оценка значимости полученных показателей коэффициента корреляции проведена по критерию Стьюдента.

Результаты

Внутригрупповые отклонения показателей деформации миокарда оказались более очевидными при измерениях, проводимых при физической нагрузке. Повышение прогностической значимости данных параметров во время их оценки при динамометрической пробе может служить основанием для включения данного метода исследования в раннюю диагностику СНсФВ.

При выполнении динамометрической пробы изменение GLS_{Лж} вследствие увеличения постнагрузки неоднородно: в то время как у некоторых исследуемых отмечается увеличение или уменьшение данного показателя, у других он остается стабильным. Для проверки существенности различий данного показателя были использованы два метода: однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и двухсторонний тест Стьюдента для средних значений. Достоверность различия значений показателя GLS_{Лж} между пациентами с СНсФВ и контрольной группы, рассчитанная по методу ANOVA, превышает 80% ($p < 0,2$). Достоверность различия среднего значения показателя GLS_{Лж} для указанных групп превышает 90% ($p < 0,1$).

У пациентов с СНсФВ абсолютный показатель изменения GLS повышен по сравнению с контрольной группой. Так, по методу ANOVA, достоверность различия между пациентами с СНсФВ и контрольной группы составляет не менее 95% ($p < 0,05$) для сегментов среднего переднего, апикального переднего, апикального заднего, среднего передне-перегородочного, в то время как для показателей базального переднего, апикального передне-перегородочного, GLS_{Лж} в двухкамерной проекции – не менее 90% ($p < 0,1$), для показателей GLS_{Лж} в трех проекциях и в пятикамерной проекции, а также по сегментам всем септальным и базальному передне-перегородочному – не менее 80% ($p < 0,2$). Достоверность различия средних значений показателей по критерию Стьюдента составляет: для показателей GLS_{Лж} в двухкамерной проекции, среднего переднего, базального переднего, апикального переднего, апикального заднего, среднего передне-перегородочного, апикального передне-перегородочного – не менее 95% ($p < 0,05$), для GLS_{Лж} в трех проекциях и в пятикамерной проекции, базального и апикального септальных, базального передне-перегородочного – не менее 90% ($p < 0,1$), для показателей медиального септального и базального заднего – не менее 80% ($p < 0,2$).

Пациенты с СНсФВ со значительным изменением деформации, независимо от направления изменения, с большей вероятностью демонстрировали снижение ФВ_{Лж} при выполнении пробы. Определение значимости различия величины снижения проводилось путем оценки различия дисперсии снижения ФВ_{Лж} в группах СНсФВ

Эликвис®

апиксабан

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



↓ **21%**

ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**

ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

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

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

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЗ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (аноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию с терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровотечения, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³⁻⁵. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЗ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямая оральная антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

и контроля. Достоверность различия среднего значения дисперсии снижения у пациентов с СНсФВ и контрольной групп по критерию Фишера превышала 95%. Кроме того, такие пациенты с СНсФВ имели высокие уровни NTproBNP, а также симптомы СН.

Результаты выполненного нами исследования показывают, что при выполнении динамометрической пробы у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля имеет место существенное отклонение ЧСС [достоверность различия, рассчитанная по методу ANOVA, превышает 98% ($p < 0,02$)] и GLS_{ЛЖ} [достоверность различия, рассчитанная по методу ANOVA, превышает 80% ($p < 0,2$)].

Изучение показателей деформации по сегментам по сравнению с оценкой общей GLS_{ЛЖ} выявляет больше различий между пациентами с СНсФВ и обследуемыми группой контроля. Так, достоверность различия по параметру общей GLS_{ЛЖ}, рассчитанная по методу ANOVA, не превышает 90% ($p < 0,1$), в то время как оценка достоверности различия показателей по сегментам среднего переднего, апикального переднего, апикального заднего, среднего передне-перегородочного, полученная тем же методом, составляет не менее 95% ($p < 0,05$). Дальнейший анализ паттернов деформации среди затронутых сегментов показал, что сегменты с нарушенной сократимостью расположены в области перфузии левой передней нисходящей артерии. Аналогичные данные, полученные при помощи магнитно-резонансной томографии, представлены коллегами – Hashemi D et al. [12].

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные, отображенные в таблице 1, показывают, что пациенты с СНсФВ старше, чем в группе контроля. Кроме того, среди больных СНсФВ чаще встречаются мужчины, что согласуется с данными последних эпидемиологических исследований [1, 13, 14]. У пациентов с СНсФВ чаще встречаются ИБС и артериальная гипертензия, которые могут играть значимую роль в формировании данной патологии. Основываясь на результатах исследования, представленных в таблице, можно заключить, что хроническая СНсФВ сопровождается увеличением КДО_{ЛЖ} и КСО_{ЛЖ} и толщины стенок ЛЖ, снижением ранней и поздней диастолических скоростей релаксации миокарда, увеличением соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и средней ранней диастолической скорости релаксации миокарда, уменьшением соотношения максимальной ранней и поздней скоростей диастолического наполнения левого желудочка, увеличением времени замедления раннего трансмитрального кровотока, снижением септальной, латеральной и средней скорости ранней диастолической релаксации мио-

карда. Следует отметить снижение всех показателей продолжительной деформации миокарда, а также фракции выброса левого желудочка у больных СНсФВ по сравнению с группой контроля. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии систолической и диастолической дисфункции миокарда у пациентов с СНсФВ.

Затруднения в ранней диагностике СНсФВ обусловлены тем фактом, что у некоторых пациентов систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ выявляются лишь при выполнении дополнительной пред- или постнагрузки на миокард. Следует отметить, что проведение стандартных проб с физической нагрузкой имеет ряд ограничений: необходимость в специальном оборудовании, физические возможности пациента (ограничение подвижности суставов, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), артефакты движения, затрудняющие интерпретацию ЭКГ, связанные с динамическими упражнениями. Оптимальным решением данной проблемы могут служить STE с применением динамометрической пробы – физиологичной, безопасной, неинвазивной, легко реализуемой и воспроизводимой в амбулаторных условиях нагрузочной пробы. При выполнении функциональной пробы вследствие повышения нагрузки на миокард отмечаются большие, по сравнению с состоянием покоя, отклонения показателей деформационных свойств миокарда, что позволяет верифицировать СНсФВ. Данный метод не только сопоставим с более сложными диагностическими методиками, например, магнитно-резонансной томографией миокарда с контрастированием, но и имеет собственную прогностическую ценность [15, 16].

Ограничения исследования

Следует отметить ряд ограничений данного исследования. Так, показатели деформации миокарда не могут быть корректно измерены и оценены у больных с выраженной клапанной патологией и такими нарушениями ритма, как фибрилляция и трепетание предсердий, атрио-вентрикулярные нарушения проводимости, наличие кардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

Выводы

При выполнении динамометрической пробы пациенты с СНсФВ демонстрируют неоднородное изменение GLS_{ЛЖ}, в то же время абсолютный показатель изменения GLS_{ЛЖ} у таких пациентов повышен по сравнению с контрольной группой. Помимо измерения GLS_{ЛЖ}, следует уделять особое внимание посегментному анализу параметров деформации, который по сравнению с оценкой общей GLS_{ЛЖ} позволяет выявить больше различий между пациентами с СНсФВ и группой контроля. Кроме того, наше исследование выявило корреляцию между снижени-

ем GLS_{лж} и ФВ_{лж} при проведении нагрузочной пробы, что свидетельствует о нарушении систолической функции ЛЖ. Количество пораженных сегментов также коррелирует со снижением ФВ_{лж} и GLS_{лж}.

Данное исследование, позволяющее более точно оценить систолическую и диастолическую функции миокарда, обосновывает применимость количественной оценки

деформации под влиянием изометрической нагрузки типа динамометрической пробы для ранней диагностики СНсФВ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021;128(10):1421–34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
2. Ratchford SM, Clifton HL, La Salle DT, Broxterman RM, Lee JF, Ryan JJ et al. Cardiovascular responses to rhythmic handgrip exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology*. 2020;129(6):1267–76. DOI: 10.1152/jappphysiol.00468.2020
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
4. 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
5. Gudieva Kh.M., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Application of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(2):47–50. [Russian: Гудиева Х.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):47–50]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-47-50
6. Kapłon-Cieśllicka A, Kupczyńska K, Dobrowolski P, Michalski B, Jaguszewski MJ, Banasiak W et al. On the search for the right definition of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology Journal*. 2020;27(5):449–68. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0124
7. Serezhina E.K., Obrezan A.G. New imaging techniques in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;3(1–2):52–6. [Russian: Сережина Е.К. Обрезан А.Г. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(1–2):52–6]
8. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2016;37(15):1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529
9. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017
10. Weiner RB, Weyman AE, Kim JH, Wang TJ, Picard MH, Baggish AL. The impact of isometric handgrip testing on left ventricular twist mechanics: Handgrip testing and left ventricular twist. *The Journal of Physiology*. 2012;590(20):5141–50. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.236166
11. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004
12. Hashemi D, Motzkus L, Blum M, Kraft R, Tanacli R, Tahirovic E et al. Myocardial deformation assessed among heart failure entities by cardiovascular magnetic resonance imaging. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):890–7. DOI: 10.1002/ehf2.13193
13. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111(18):2306–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000164273.57823.26
14. Kubiak, Ciarka, Biniecka, Ceranowicz. Right Heart Catheterization – Background, Physiological Basics, and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9):1331. DOI: 10.3390/jcm8091331
15. Wdowiak-Okrojek K, Wejner-Mik P, Kasprzak JD, Lipiec P. Recovery of regional systolic and diastolic myocardial function after acute myocardial infarction evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2019;39(2):177–81. DOI: 10.1111/cpf.12553
16. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith H-J et al. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531558

Симакова М. А., Злобина И. С., Березина А. В., Марукян Н. В.,
Осадчий А. М., Зугуров И. Х., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Место кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке эффективности лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Цель	Определение возможностей кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) как объективного неинвазивного метода оценки эффективности лечения больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).
Материал и методы	В исследование включены 37 пациентов с ХТЭЛГ: 24 мужчины (средний возраст 53 ± 15 лет) и 13 женщин (средний возраст $58 \pm 8,5$ года). Верификацию диагноза и оценку операбельности осуществляли согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) Европейского общества кардиологов от 2015 г. Хирургическое лечение применялось у 65% ($n=24$) пациентов с ХТЭЛГ: группа с выполненной легочной тромб-эндартерэктомией составила 35% ($n=13$), группа с выполненной баллонной ангиопластикой легочной артерии – 30% ($n=11$); консервативная тактика применялась у 27% ($n=10$) пациентов.
Результаты	Установлены достоверные связи исходных данных КПНТ и показателей катетеризации правых камер сердца (КПКС): насыщение кислородом смешанной венозной крови (SvO_2) демонстрировало статистически значимую положительную корреляцию с $V'O_{2peak}$ ($r=0,640$; $p<0,05$), $V'O_2$ /частота сердечных сокращений – ЧСС ($r=0,557$; $p<0,001$), $PETCO_{2peak}$ ($r=0,598$; $p<0,05$) и $V'E/V'CO_2$ ($r=0,587$; $p<0,001$); сердечный выброс (СВ) – с $V'O_2/ЧСС$ ($r=0,555$, $p<0,001$), с $PETCO_{2peak}$ ($r=-0,476$; $p<0,05$) и $r=0,555$, $p<0,001$ для $V'E/V'CO_2$. В динамике уровень физической работоспособности ($V'O_{2peak}$) увеличился только у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ХТЭЛГ. При этом важно сохранение достоверных связей ряда показателей КПНТ и КПКС: SvO_2 с $V'O_{2peak}$ ($r=0,743$; $p<0,05$), с $V'O_2/ЧСС$ ($r=0,627$; $p<0,001$), с $PETCO_{2peak}$ ($r=0,538$; $p<0,05$) и с $V'E/V'CO_2$ ($r=0,597$; $p<0,001$); для $V'O_2/ЧСС$, $PETCO_{2peak}$ и $V'E/V'CO_2$ показаны достоверные корреляции с величиной СВ: $r=0,645$, $p<0,001$; $r=-0,516$, $p<0,001$ и $r=0,555$, $p<0,001$, соответственно.
Заключение	КПНТ целесообразно использовать как неинвазивный инструмент оценки эффективности лечения пациентов с ХТЭЛГ, особенно в отсутствие эхокардиографических признаков резидуальной ЛГ.
Ключевые слова	Легочная гипертензия; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; легочная тромб-эндартерэктомия; баллонная ангиопластика легочной артерии; кардиопульмональное нагрузочное тестирование
Для цитирования	Simakova M.A., Zlobina I.S., Berezina A.V., Marykian N.V., Osadchii A.M., Zugurov I.K. et al. Cardiopulmonary exercise testing for treatment effect assessment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(4):44–54. [Russian: Симакова М.А., Злобина И.С., Березина А.В., Марукян Н.В., Осадчий А.М., Зугуров И.Х. и др. Место кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке эффективности лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):44–54]
Автор для переписки	Симакова Мария Александровна. E-mail: maria.simakova@gmail.com

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – один из вариантов прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в сочетании с давлением заклинивания ЛА ≤ 15 мм рт. ст. и легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) >3 ед. Вуда. Согласно современной классификации, ХТЭЛГ выделена в отдельную группу ЛГ (группа IV) с учетом особенностей патогенеза и возможности хирургического лечения, в отличие от большинства

других вариантов прекапиллярной ЛГ [1, 2]. ХТЭЛГ является не только редким осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), но и наиболее неблагоприятным в отношении прогноза для жизни больного вариантом посттромбоэмболического синдрома. Так, по данным разных авторов, частота формирования ХТЭЛГ у пациентов с верифицированным эпизодом ТЭЛА колеблется от 0,57 до 8,8%, в среднем составляя 3,4% [3–6]. С учетом неблагоприятного прогноза заболевания и поражения преимущественно работоспособного населения (средний возраст пациентов на мо-

мент верификации диагноза составляет от 46 до 49 лет), развитие данной патологии сопряжено с тяжелыми социальными и экономическими последствиями [7, 8]. Сложность ранней диагностики ХТЭЛГ связана с недостаточным внедрением в практику алгоритма наблюдения пациентов после ТЭЛА, низкой настороженностью врачебного сообщества в отношении возможности развития данного заболевания и частым отсутствием временной связи клинических проявлений ХТЭЛГ с перенесенным тромбозом ЛА [9].

Наиболее эффективным методом лечения больных ХТЭЛГ остается тромбэндоартерэктомия (ТЭЭ) из ЛА в условиях искусственного кровообращения и полной остановки кровообращения. Благодаря оптимизации техники операции и протокола послеоперационного ведения в ведущих мировых экспертных центрах по лечению ХТЭЛГ, трехлетняя выживаемость больных этой категории достигает 90% [10]. Однако по данным самого крупного Британского регистра, у 51% пациентов, перенесших ТЭЭ, регистрируется резидуальная ЛГ. Следует отметить, что среднее давление в ЛА более 38 мм рт.ст. положительно коррелирует с низкой отдаленной выживаемостью прооперированных пациентов [11]. Относительно новым методом хирургического лечения пациентов с ХТЭЛГ, широко внедряемым в клиническую практику, является транскатетерная баллонная ангиопластика (БАП) ЛА, наиболее успешно применяемая при окклюзионном поражении на уровне сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА [12–14]. Важным аспектом лечения пациентов с ХТЭЛГ с учетом прекапиллярного характера ЛГ и формирования периферической васкулопатии является назначение специфических вазодилататоров малого круга кровообращения (МКК), терапия которыми может быть оправдана у пациентов, признанных неоперабельными, а также у пациентов с резидуальной или рецидивирующей после ТЭЭ ЛГ [15].

Эффективность лечения пациентов с ХТЭЛГ с целью выбора дальнейшей тактики лечения оценивается через 3–6 мес посредством изучения клинического, функционального статуса больного и гемодинамических показателей МКК, фиксируемых в ходе выполнения катетеризации правых камер сердца (КПКС) и позволяющих констатировать наличие резидуальной ЛГ. Проведение КПКС как инвазивного вмешательства после хирургического лечения ХТЭЛГ требует госпитализации пациента и имеет определенные ограничения: экономические затраты, целесообразность выполнения в случае низкой вероятности резидуальной ЛГ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Кроме того, КПКС не позволяет оценить резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациента, увеличение и/или уменьшение

которых служит наиболее объективным показателем эффективности лечения. С этой точки зрения, кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) может рассматриваться в качестве единственного неинвазивного метода, позволяющего объективно оценить динамику резервных возможностей и функционального состояния сердечно-сосудистой и легочной систем у больных этой категории на фоне лечения.

Цель

Определение возможностей КПНТ как объективного неинвазивного метода оценки эффективности лечения больных ХТЭЛГ с помощью различных методов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 37 пациентов с ХТЭЛГ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2017–2020 гг.: 24 мужчины (средний возраст 53 ± 15 лет) и 13 женщин (средний возраст $58 \pm 8,50$ года). В исследование включали пациентов с диагнозом ХТЭЛГ, верифицированным согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с ЛГ Европейского общества кардиологов от 2015 г. [2]. Критерием исключения был возраст моложе 18 лет. Оценку операбельности пациента и выбор метода лечения осуществляла мультидисциплинарная команда с обязательным участием кардиолога, кардиохирурга, интервенционного хирурга и рентгенолога. Всеми пациентами до включения в исследование подписано информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями 2000 г. Исследование является фрагментом инициативной научно-исследовательской работы «Разработка системы стратификации риска развития и течения разных вариантов посттромбоэмболического синдрома», одобренной этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол No12–20 от 21.12.2020).

Срок наблюдения пациентов составил от 1 до 3 лет.

ЭхоКГ выполняли на аппарате VIVID 7 Demension, оценку правых камер сердца проводили в соответствии с рекомендациями по ЭхоКГ от 2015 г. [16]. Гемодинамику оценивали в ходе КПКС с использованием термодилатационного баллонного катетера 7F Свана–Ганца путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в ЛА; давления заклинивания легочных капилляров и сердечного выброса (СВ). ЛСС, ударный объем (УО) и сердечный индекс рассчитывали по стандартным формулам.

Всем пациентам выполняли комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия и бодиплетизмография) с определением стандартных и динамических показателей вентиляции и статических объемов легких на аппарате VIASYS Healthcare Hoehberg. Диффузионную способность легких оценивали с помощью двуокиси углерода методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией на уровень гемоглобина.

Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического предшественника пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом с помощью стандартного набора Elecsys.

Для оценки физической работоспособности выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [17].

КПНТ проводили на велоэргометре с одновременной оценкой газообмена. Для газоанализа использовали метод breath-by-breath (анализ каждого дыхательного цикла в режиме реального времени) с помощью системы Oхусон Pro. Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно-возрастающую физическую нагрузку – ФН (RAMP-протокол) на велоэргометре с увеличением нагрузки на 10 Вт/мин. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), определение насыщения кислородом крови (SpO_2) с помощью пульсоксиметра проводили непрерывно в течение всего теста, уровень артериального давления (АД) измеряли каждые 2 мин. Субъективные ощущения пациента оценивали по 10-балльной шкале Борга. Критериями прекращения ФН были следующие параметры: достижение максимально возможной для индивидуума ФН или появление симптомов, лимитирующих ее выполнение, таких как выраженная усталость, одышка, пресинкопальные состояния, нарушения ритма сердца, ишемические изменения на ЭКГ, боли за грудиной, снижение АД. Ответ сердечно-сосудистой и легочной систем на ФН оценивали по совокупности следующих показателей теста: пиковому потреблению кислорода ($V'O_{2peak}$), уровню анаэробного порога ($V'O_2$ на АП), приросту частоты сердечных сокращений – ЧСС ($ЧСС/V'O_2$) во время ФН, кислородному пульсу ($V'O_2/ЧСС$), который является индексом УО, парциальному давлению углекислого газа в конце выдоха ($PETCO_{2peak}$), вентиляторному эквиваленту CO_2 ($V'E/V'CO_2$) – интегральному показателю, отражающему эффективность минутной вентиляции, приросту потребления кислорода на выполненную работу ($\Delta V'O_2/\Delta W$), насыщению кислородом крови, уровню АД на пике ФН. Значение $V'O_{2peak} \geq 85\%$ от должного значения (%Д) и уровень анаэробного порога ($V'O_2$ на АП), соответствующий 40–60% от $V'O_{2peak}$, считали нормальными.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS Statistics 23.0. Результаты представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль] для количественных показателей или абсолютных и относительных частот для категориальных показателей – n (%). Для сравнения количественных данных двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных показателей применяли критерий хи-квадрат и точный двусторонний тест Фишера. Выявление попарных статистических связей проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты

Хирургическое лечение применялось у 65% ($n=24$) пациентов с ХТЭЛГ, при этом группа с выполненной легочной ТЭЭ (1-я группа) составила 35% ($n=13$), группа с БАП ЛА (2-я группа) – 30% ($n=11$). Эффективность хирургического лечения оценивалась через 3–12 мес после выполнения операции. Консервативная тактика (3-я группа) использовалась у 13 (35%) больных, 3 из которых самостоятельно отказались от предложенного хирургического вмешательства, относясь к категории потенциально операбельных больных. Таким образом, группа неоперабельных больных (с учетом морфологического типа поражения ЛА или коморбидного статуса) составила только 27% ($n=10$). У пациентов этой категории динамическая оценка эффективности медикаментозной терапии осуществлялась через 12 мес. Всем пациентам исходно выполняли КПНТ, у 46% ($n=17$) больных с учетом сроков оперативного вмешательства данное исследование выполнено в динамике. Следует отметить, что пациенты с IV функциональным классом (ФК) ХТЭЛГ не включались в данное исследование по причине невозможности выполнения нагрузочного теста до оперативного лечения.

Клиническая характеристика включенных в наблюдательное исследование пациентов представлена в табл. 1. Исходно пациенты, отобранные для разных видов хирургического лечения, как между собой, так и при сравнении с группой консервативной тактики не различались по функциональному статусу и показателям гемодинамики (см. табл. 1). Следует отметить, что 75% ($n=26$) пациентов на момент оценки операбельности имели III ФК ХТЭЛГ, что свидетельствует о тяжести их состояния и актуализирует существующую проблему ранней диагностики ХТЭЛГ. При анализе показателей КПНТ во всех группах выявлено значительное снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, характеризующееся снижением пикового потребления кислорода ($V'O_{2peak}$) и высоким вентиляторным эквива-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Показатель	1-я группа (ТЭЭ; n=13)	2-я группа (БАП ЛА; n=11)	3-я группа (консервативная тактика; n=13)	P
Возраст, годы	53 [38; 64]	54 [45; 64]	58 [53; 71]	0,321
Женский пол, %	15	38	55	0,180
I/II/III ФК, абс.	0/6/7	0/5/6	0/4/9	0,085
дистанция в Т6МХ, м	346 [236; 434]	408 [380; 455]	380 [275; 401]	0,120
NT-proBNP, пг/мл	1234 [305; 2238]	511 [283; 2666]	1671 [567; 2041]	0,435
DLco, %Д	68 [55; 86]	67 [52; 79]	66 [61; 78]	0,351
Данные кардиопульмонального нагрузочного тестирования				
V'O _{2peak} , мл/мин/кг	13,6 [12,5; 20,7]	14,0 [11,1; 15,3]	13,7 [11,6; 17,3]	0,384
SpO ₂ , % (N >95%)	87 [83; 91]	93 [92; 94]	92 [87; 95]	p ₁₋₃ =0,014 p ₁₋₂ =0,052 p _{2,3} =0,678
V'O ₂ /ЧСС, мл/уд	9,6 [6,5; 12,7]	7,5 [4,8; 10,1]	6,9 [6,1; 9,6]	0,217
PETCO _{2peak} , мм рт. ст. (N 2–5 мм рт. ст.)	2,7 [1,9; 3,5]	2,6 [2,4; 3,2]	2,4 [2,1; 3,1]	0,951
V'E/V'CO _{2peak} (N 32–34)	52,3 [41,1; 70,0]	56,8 [45,4; 60,4]	55,6 [48,1; 71,2]	0,865
ЧСС/VO _{2slope} , уд/мл/кг (N 4–6 уд/мл/кг)	10,2 [7,0; 11,6]	10,9 [9,2; 12,9]	9,3 [7,7; 12,8]	0,530
V'O _{2peak} АП, мл/мин/кг	10,9 [7,7; 14,5]	10,9 [9,9; 13,2]	12,8 [11,4; 14,9]	0,849
ΔV'O ₂ /ΔW (N 8,5–11 мл/мин/Вт)	9,2 [7,4; 10,5]	9,7 [7,5; 11,3]	9,0 [7,3; 10,7]	0,868
Эхокардиографические данные				
Площадь ПП, см ²	28 [22; 35]	25 [22; 38]	31 [26; 37]	0,321
ПЖ, парастеральный размер, мм	36 [33; 41]	36 [33; 43]	38 [36; 48]	0,671
ПЖ, базальный размер, мм	50 [42; 62]	47 [44; 57]	42 [44; 59]	0,851
ПЖ:ЛЖ	1,3 [1,2; 1,5]	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,20; 1,53]	0,652
TAPSE, мм	16 [12; 17]	16 [13; 18]	17 [14; 19]	0,123
Расчетное систолическое ДЛА, мм рт. ст.	65 [41; 73]	57 [37; 67]	55 [40; 66]	0,423
Данные катетеризации правых камер сердца				
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	54 [45; 67]	58 [50; 63]	51 [44; 57]	0,652
ЦВД, мм рт. ст.	14 [12; 15]	12 [7,20]	11 [5; 17]	0,543
СВ, л/мин	4,5 [3,7; 5,7]	3,5 [2,8; 4,5]	3,71 [2,9; 4,4]	p ₁₋₂ =0,021
СИ	2,2 [1,7; 2,6]	1,8 [1,6; 2,2]	2,0 [3,0; 4,3]	0,861
ЛСС, дин·с/см ⁻⁵	800 [510; 854]	1160 [850; 1324]	918 [696; 1105]	p ₁₋₂ =0,037
SvO ₂ , %	63 [55; 66]	60 [55; 66]	59 [53; 65]	0,117

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; ФК – функциональный класс; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ:ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; ДЛА – давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

лентом по углекислому газу (V'E/V'CO_{2peak}) на пике ФН. У пациентов, отобранных для выполнения легочной ТЭЭ, достоверно ниже была SpO₂ на пике нагрузки по сравнению с таковой у больных, отобранных для БАП ЛА: 87 [83; 91] и 93 [92; 94] % соответственно; p=0,014. При этом такой показатель гемодинамики МКК, как ЛСС, в большей степени характеризующий состояние сердечно-сосудистой системы, у пациентов с «проксимальным» типом поражения (1-я группа) был ниже, чем у пациентов с «дистальным» типом поражения (2-я группа; p=0,037). Это, вероятно, объясняется особенностями отбора пациентов в нашем центре, когда ЛСС более 1200 дин·с/см⁻⁵ расценивается как относительное противопоказание к легочной

ТЭЭ с учетом высокого риска развития периоперационных осложнений: резидуальной ЛГ в послеоперационном периоде и реперфузионного поражения легких и/или рефрактерной к терапии правожелудочковой недостаточности.

При анализе исходных данных КПНТ и инвазивной оценки гемодинамики МКК установлены статистически значимые связи ряда показателей. Так, SvO₂ демонстрировало положительную корреляцию с V'O_{2peak} (r=0,640; p<0,05), V'O₂/ЧСС (r=0,557; p<0,001), PETCO_{2peak} (r=0,598; p<0,05) и V'E/V'CO₂ (r=0,587; p<0,001). Для таких показателей КПНТ, как V'O₂/ЧСС, PETCO_{2peak} и V'E/V'CO₂ установлены статистически значимые корреляции с таким важным прогностическим

Таблица 2. Клинико-инструментальные данные пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после лечения

Показатель	1-я группа (ТЭЭ; n=13)	2-я группа (БАП ЛА; n=11)	3-я группа (консервативная тактика; n=13)	P
I/II/III/IV ФК, абс.	7/4/0/0	7/4/0/0	0/4/6/3	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
Расстояние, пройденное в Т6МХ, м	497 [470; 561]	513 [503; 547]	393 [291; 461]	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,003$
NT-proBNP, пг/мл	147 [102; 254]	68 [45; 234]	1232 [326; 4308]	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,047$ $p_{1-2}=0,201$
Эхокардиографические данные				
Площадь ПП, см ²	19 [18; 22]	22 [17; 24]	30 [24; 36]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ПЖ, парастеральный размер, мм	32 [30; 37]	34 [33; 35]	41 [36; 45]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ПЖ, базальный размер, мм	41 [38; 45]	43 [38; 43]	51 [43; 59]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ПЖ:ЛЖ	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	1,3 [1,1; 1,3]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
TAPSE, мм	20 [17; 22]	19 [18; 23]	14 [14; 16]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Данные катетеризации правых камер сердца				
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	25 [24; 27]	35 [30; 40]	52 [43; 66]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,010$
ЦВД, мм рт. ст.	10 [6; 12]	11 [8; 12]	10 [7; 18]	0,452
СВ, л/мин	5,2 [4,5; 6,1]	5,8 [4,6; 6,3]	4,4 [3,6; 5,6]	$p_{1-2}=0,106$
СИ	2,5 [2,4; 3,0]	2,8 [2,6; 3,7]	2,3 [1,9; 2,4]	$p_{1-2}=0,179$ $p_{1-3}=0,223$ $p_{2-3}=0,017$
ЛСС, дин·с/см ⁻⁵	245 [160; 290]	276 [240; 512]	1048 [712; 1754]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,051$
SvO ₂ , %	70 [64; 71]	74 [69; 76]	62 [58; 64]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,047$

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль], медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; ФК – функциональный класс; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ:ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; ДЛА – давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

параметром, как СВ: $r=0,555$; $p<0,001$ для $V'O_2/ЧСС$, $r=-0,476$; $p<0,05$ для $РЕТСO_{2peak}$ и $r=0,555$; $p<0,001$ для $V'E/V'CO_2$. В то же время получена отрицательная корреляция между $V'O_2/ЧСС$ и уровнем ЛСС ($r=-0,501$; $p<0,05$).

У большинства обследованных пациентов медикаментозная терапия включала диуретики (30%) и специфическую терапию легочной гипертензии (73%), которая в группе хирургического лечения назначалась только больным с ХТЭЛГ III–IV ФК. При этом у 30% пациентов использовалась комбинированная, не предусмотренная инструкцией к назначению препарата (off-label), специфическая терапия ЛГ, что дополнительно указывает на тяжесть исходного состояния больных.

В табл. 2 представлена динамика клинико-инструментальных данных в соответствии с видом лечения. Группы с выполненной ТЭЭ наравне с группой БАП ЛА демонстрировали более высокую эффективность по сравнению с консервативной стратегией лечения. Так, в 1-й и 2-й группах после хирургического лечения отсутствовали пациенты с III ФК ХТЭЛГ, тогда как в 3-й группе они составляли 46%; кроме того, появились 3 пациента с IV ФК ($\chi^2=8,75$; $p=0,001$). О значительном улучшении функционального статуса прооперированных больных свидетельствуют результаты Т6МХ: +151 м в группе ТЭЭ и +105 м в группе БАП ЛА по сравнению с +13 м в группе медикаментозной терапии ($p=0,002$), а также динамика уровня NT-proBNP в сыворотке крови: снижение

Таблица 3. Динамика показателей кардиопульмонального нагрузочного тестирования в зависимости от варианта лечения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Показатель	1-я группа (ТЭЭ; n=13)	2-я группа (БАП ЛА; n=11)	3-я группа (консервативная тактика; n=13)	P
ΔSpO_2 , %	6,5 [5,3; 7,8]	-2,0 [-4,0; 1,5]	-0,1 [-1,75; 1,00]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,268$
$\Delta V'O_{2peak}$, мл/мин/кг	3,6 [-0,5; 12,5]	5,0 [3,6; 6,9]	0,4 [-2,4; 1,2]	$p_{1-2}=0,858$ $p_{1-3}=0,141$ $p_{2-3}=0,020$
$\Delta V'O_2/ЧСС$, мл/уд	1,2 [-2,1; 7,8]	2,8 [1,7; 3,9]	-0,1 [-1,3; 1,7]	$p_{1-2}=0,274$ $p_{2-3}=0,028$ $p_{1-3}=0,455$
$\Delta ЧСС/VO_{2slope}$, уд/мл/кг	-2,2 [-5,7; 1,2]	-3,4 [-4,5; -2,1]	-0,3 [-0,6; 1,3]	$p_{1-2}=0,347$ $p_{1-3}=0,272$ $p_{2-3}=0,020$
$\Delta PETCO_{2peak}$, мм рт. ст.	1,0 [1,0; 1,0]	0,72 [0,6; 1,1]	0,0 [-0,1; 0,4]	$p_{1-2}=0,625$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}=0,018$
$\Delta V'E/V'CO_{2peak}$	-6,2 [-19,0; -6,2]	-10,9 [-16,9; -8,1]	2,3 [-1,3; 3,9]	$p_{1-2}=0,186$ $p_{1-3}=0,392$ $p_{2-3}=0,001$
$\Delta V'O_2$ на АП, мл/мин/кг	3,0 [-0,3; 3,0]	3,3 [2,5; 47,0]	-1,8 [-7,4; 0,0]	$p_{1-2}=0,628$ $p_{1-3}=0,115$ $p_{2-3}=0,004$

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; SpO_2 – насыщение крови кислородом, определяемое с помощью пульсоксиметрии; $V'O_{2peak}$ – пиковое потребление кислорода; ЧСС – частота сердечных сокращений; $V'O_2/ЧСС$ – кислородный пульс; $ЧСС/VO_{2slope}$ – прирост ЧСС на объем кислорода во время физической нагрузки; $PETCO_{2peak}$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха на пике нагрузки; $V'E/V'CO_{2peak}$ – вентиляторный эквивалент углекислого газа на пике нагрузки; $V'O_2$ на АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога.

на 1087 и 433 пг/мл в группах выполненной ТЭЭ и БАП ЛА, соответственно, и увеличение уровня NT-proBNP на 439 пг/мл в случае консервативной тактики.

В обеих группах оперативного лечения отмечается обратное ремоделирование правых камер сердца с улучшением сократительной функции правого желудочка (ПЖ) по сравнению с группой неоперабельных больных, у которых преобладала отрицательная динамика в виде дилатации правых камер сердца ($p<0,05$). Более выраженные положительные изменения по результатам ЭхоКГ выявлены в группе легочной ТЭЭ. Так, у пациентов после хирургического вмешательства выявлено уменьшение площади правого предсердия ($\Delta SPII = -9 \text{ см}^2$), ПЖ ($\Delta ПЖпар = -4 \text{ мм}$ и $\Delta ПЖбаз = -9 \text{ мм}$), соотношения размеров правого и левого желудочков $\Delta ПЖ: \Delta Ж = -0,4$; увеличение $\Delta TAPSE = 4 \text{ мм}$. У пациентов, подвергшихся поэтапной БАП, отмечалась следующая динамика показателей ЭхоКГ: $\Delta SPII = -3 \text{ см}^2$; $\Delta ПЖпар = -2 \text{ мм}$; $\Delta ПЖбаз = -4 \text{ мм}$; $\Delta ПЖ: \Delta Ж = -0,4$; $\Delta TAPSE = 3 \text{ мм}$. При этом различия между группами с разным видом лечения статистически незначимы. Выявленную тенденцию к более выраженному обратному ремоделированию камер сердца на фоне выполнения ТЭЭ при сравнении с БАП ЛА можно объяснить достигнутым более благоприятным профилем основных гемодинамических показателей. Так, среднее давление в ЛА и ЛСС у боль-

ных с проведенной ТЭЭ при сравнении с данными пациентов после БАП ЛА составило 25 [24; 27] против 35 [30; 40] мм рт. ст. ($p=0,017$) и 245 [160; 290] против 276 [240; 512] дин·с/см⁻⁵ ($p=0,051$), соответственно. Используя в своей практике жесткие критерии резидуальной ЛГ – среднее давление в ЛА >25 мм рт. ст. и ЛСС >240 дин·сек/см⁻⁵, мы выявили ее у 50% пациентов после оперативного лечения, что потребовало назначения/продления специфической терапии ЛГ. У 12 (50%) пациентов удалось полностью отменить терапию вазодилататорами в связи с полной нормализацией гемодинамических показателей МКК.

Как показано в табл. 3, уровень физической работоспособности ($V'O_{2peak}$), который определяется резервными возможностями сердечно-сосудистой и легочной систем, увеличился только у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ХТЭЛГ. Так, в группе выполненной БАП ЛА он был достоверно выше, чем в группе консервативного лечения ($p=0,02$). Кроме того, в группе БАП ЛА значительно увеличился прирост кислородного пульса ($V'O_2/ЧСС$), являющегося эквивалентом ударного объема, и снизился вентиляторный эквивалент по углекислому газу $V'E/V'CO_2$ при сравнении с таковым у неоперабельных пациентов, что свидетельствует об улучшении доставки кислорода на объем выполненной работы за счет восстановления перфузии легких и, как следствие,

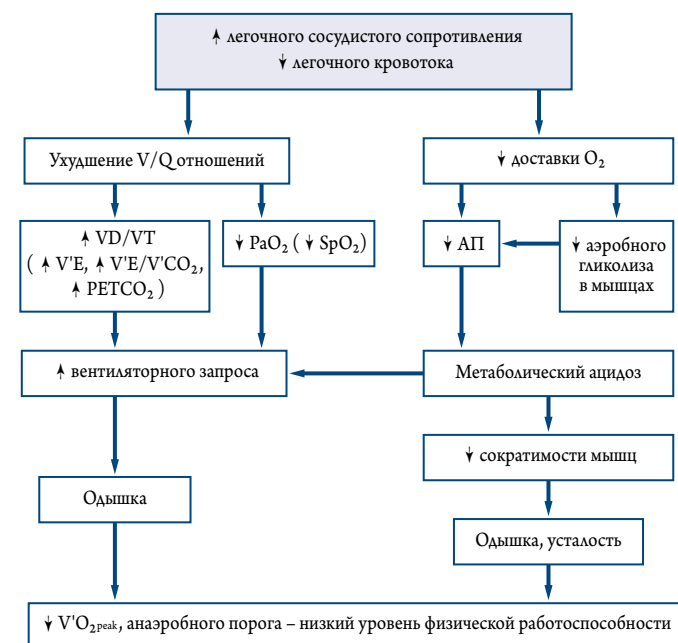
нормализации производительности сердца и газообмена в легких. Статистически значимых различий показателей КПНТ в группах с разным видом оперативного лечения не получено. При этом крайне важно, что в динамике после хирургического лечения ХТЭЛГ сохраняются статистически значимые связи ряда показателей КПНТ и КПКС. Так, насыщение кислородом смешанной венозной крови продолжало демонстрировать положительную корреляцию с $V'O_{2peak}$ ($r=0,743$; $p<0,05$), $V'O_2/ЧСС$ ($r=0,627$; $p<0,001$), $PETCO_{2peak}$ ($r=0,538$; $p<0,05$) и $V'E/V'CO_2$ ($r=0,597$; $p<0,001$). Для таких показателей, как $V'O_2/ЧСС$, $PETCO_{2peak}$ и $V'E/V'CO_{2peak}$, показаны статистически значимые корреляции с СВ: $r=0,645$, $p<0,001$; $r=-0,516$, $p<0,001$ и $r=0,555$, $p<0,001$ соответственно. Показатель кислородного пульса ($V'O_2/ЧСС$) сохранял отрицательную корреляцию с уровнем ЛСС ($r=-0,543$; $p<0,05$).

Обсуждение

Критерием эффективности лечения больных с ХТЭЛГ служит не только улучшение субъективного состояния пациента и показателей гемодинамики МКК, но в первую очередь увеличение сердечно-сосудистого и легочного резервов больного, т. е. увеличение физической работоспособности. В клинической практике для оценки физической работоспособности широко используется такой простой и доступный метод, как Т6МХ, имеющий при этом существенные ограничения, связанные с влиянием антропометрических показателей, возраста и мотивации больного на результаты теста [18, 19]. Поэтому в последние годы все чаще используют КПНТ как наиболее точный и объективный метод оценки резервных возможностей сердечно-сосудистой и легочной систем. При КПНТ в условиях возрастающей ФН с помощью газоанализатора в режиме on-line определяется потребление кислорода и выделение углекислого газа, что позволяет оценить адекватность доставки и утилизации кислорода в организме пациента [20]. У пациентов с ХТЭЛГ основной механизм снижения уровня физической работоспособности – это нарушение доставки кислорода. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежат неполная реканализация и фиброзная трансформация тромботических масс с облитерацией ветвей ЛА и развитием периферической васкулопатии разной степени выраженности. Это способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических осложнений. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становятся тяжелая дисфункция ПЖ и сердечная недостаточность.

На рис. 1 продемонстрированы основные механизмы нарушения доставки кислорода у больных с ХТЭЛГ. Облитерация легочных сосудов и высокое ЛСС препятствуют адекватному усилению легочного кровотока в условиях

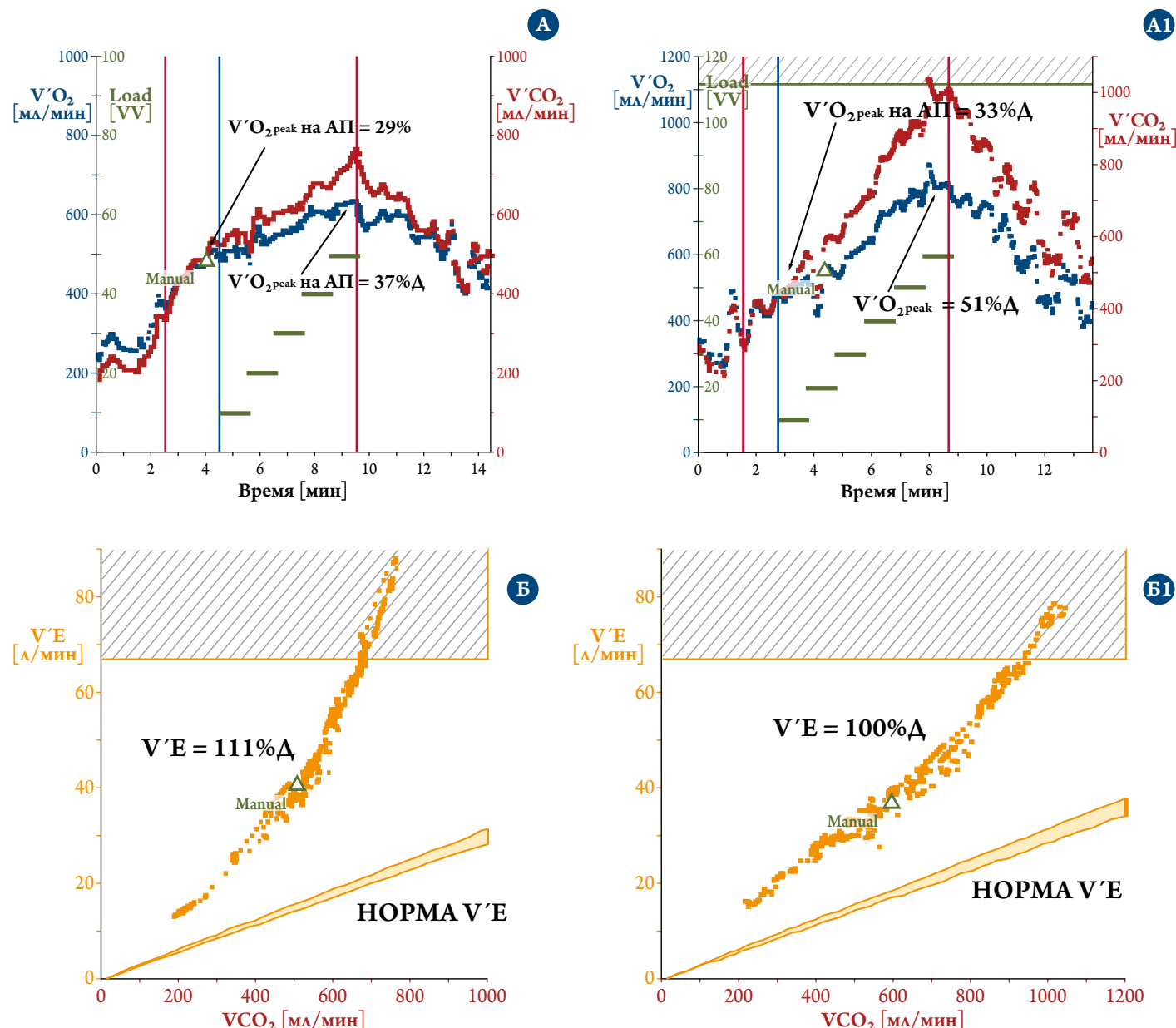
Рисунок 1. Патогенез нарушения доставки кислорода у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией



АП – анаэробный порог; Vd/Vt – вентиляция "мертвого пространства"; PaO₂ – парциальное давление кислорода в конце выдоха; V'O_{2peak} – пиковое потребление кислорода.

возрастающей ФН, что, с одной стороны, приводит к чрезмерной нагрузке на ПЖ, а с другой – к ухудшению вентилиционно-перфузионных отношений в легких за счет снижения перфузии. Отсутствие достаточного прироста диффузионной площади и уменьшение времени пробега эритроцитов в МКК приводят к снижению диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны на фоне возрастающей физической нагрузки, прогрессирующей гипоксемии и ухудшению газообмена в легких, что характеризуется увеличением вентиляции «мертвого пространства» [21]. В качестве компенсации этих нарушений развивается гипервентиляция с низкой эффективностью, о чем свидетельствуют увеличение вентилаторного эквивалента углекислого газа и резкое снижение парциального давления углекислого газа в конце выдоха. Клиническим проявлением этих изменений служит одышка. Нарастающая гипоксемия приводит к уменьшению образования макроэргов в митохондриях скелетных мышц аэробным путем, раннему присоединению анаэробного гликолиза, что характеризуется снижением уровня анаэробного порога и обуславливает снижение переносимости ФН. По мере нарастания ЛГ снижается возврат крови в левые камеры сердца. Этому также способствует сдавление левого желудочка увеличенными правыми камерами, что в итоге приводит к снижению СВ за счет невозможности адекватного прироста УО. По данным КПНТ, это проявляется изменением такого показателя, как кисло-

Рисунок 2. Динамика показателей КПНТ у пациентов с ХТЭЛГ на фоне хирургического лечения



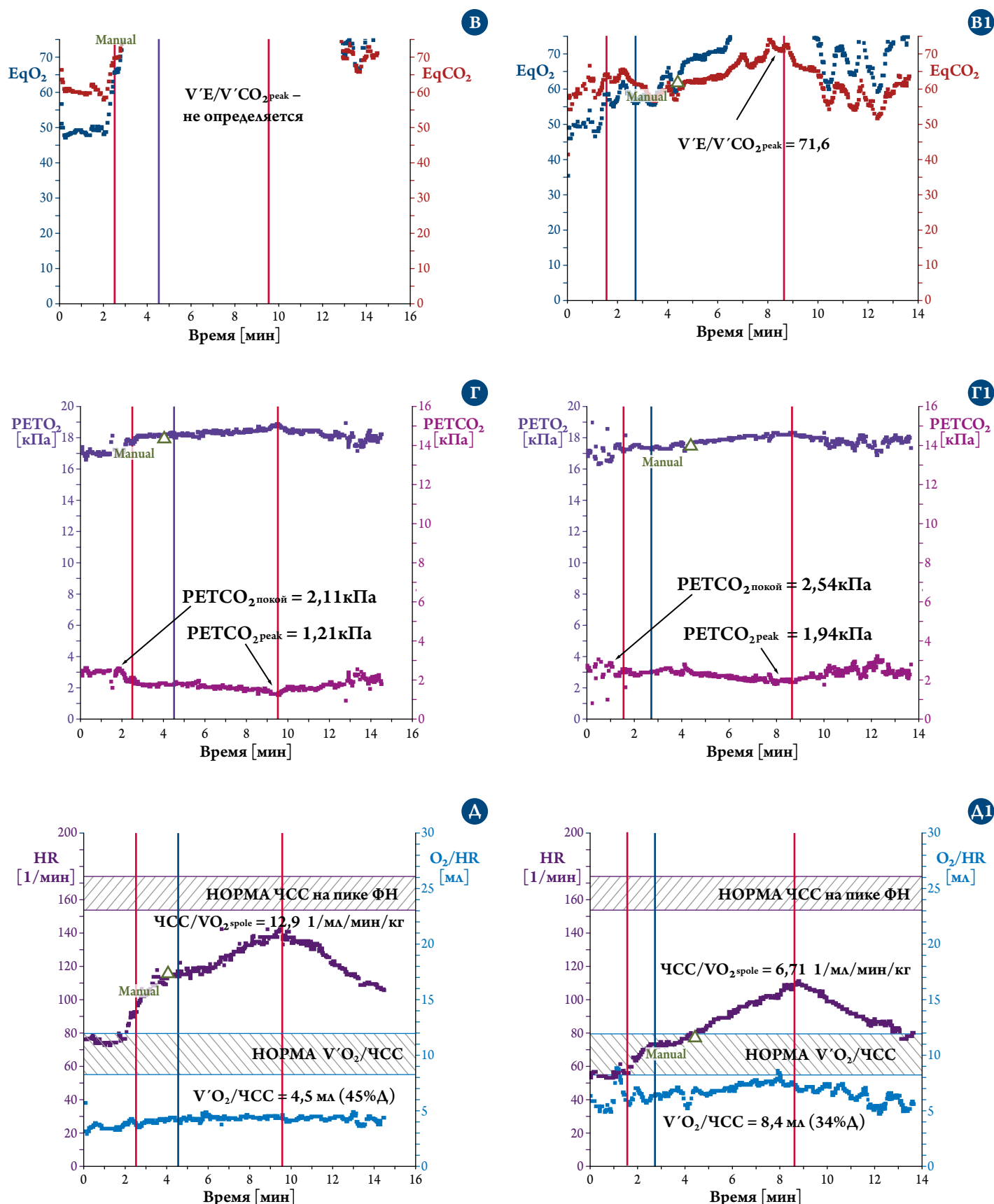
А–Д – до оперативного лечения; А1–Д1 – после оперативного лечения; $\dot{V}O_2$ на АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога, Δ – должное значение; $\dot{V}O_{2peak}$ – пиковое потребление кислорода; $\dot{V}E$ – объем вентиляции; $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2peak}$ – вентиляционный эквивалент углекислого газа на пике нагрузки; $PETCO_{2покой}$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха в покое; $PETCO_{2peak}$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха на пике нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений; $\dot{V}O_2/ЧСС$ – кислородный пульс; $ЧСС/\dot{V}O_{2slope}$ – прирост ЧСС на объем кислорода во время физической нагрузки; ФН – физическая нагрузка.

родный пульс, который служит индексом УО. Таким образом, снижение доставки кислорода у больных с ХТЭЛГ обусловлено нарушением функции как легких, так и сердца, о чем свидетельствует снижение доставки кислорода на объем выполненной работы ($\dot{V}O_2/W$).

При анализе исходных показателей КПНТ всех обследованных пациентов с ХТЭЛГ выявлено значительное снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой и легочной систем, характеризующееся снижением пикового потребления кислорода: среднее $\dot{V}O_{2peak}$ составило 13,8 [11,1; 20,7] мл/мин/кг. Увеличение СВ при ФН осуществлялось в основном за счет

ускоренного прироста ЧСС (среднее $ЧСС/\dot{V}O_{2slope}$ составило 10,2 [7,0; 12,9] уд/мл/кг), так как увеличение кислородного пульса – индекса УО было незначительным (среднее $\dot{V}O_2/ЧСС$ 8,0 [4,8; 11,6] мл/уд). Выраженная гипервентиляция и высокий вентиляционный эквивалент по углекислому газу (среднее $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ составило 54,9 [41,1; 71,2]) на пике нагрузки свидетельствовали о нарушениях вентиляционно-перфузионных отношений, типичных для пациентов с ХТЭЛГ. Более выраженная десатурация при КПНТ у больных, отобранных для выполнения легочной ТЭЭ, по сравнению с больными, отобранными для БАП ЛА, вероят-

Рисунок 2 (продолжение). Динамика показателей КПНТ у пациентов с ХТЭЛГ на фоне хирургического лечения



А–Д – до оперативного лечения; А1–Д1 – после оперативного лечения; VO₂ на АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога, Д – должное значение; V'O_{2peak} – пиковое потребление кислорода; V'E – объем вентиляции; V'E/V'CO_{2peak} – вентиляционный эквивалент углекислого газа на пике нагрузки; PETCO_{2покой} – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха в покое; PETCO_{2peak} – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха на пике нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений; V'O₂/ЧСС – кислородный пульс; ЧСС/VO_{2spole} – прирост ЧСС на объем кислорода во время физической нагрузки; ФН – физическая нагрузка.

но, связана с большим объемом посттромботического поражения ветвей ЛА, включающим наряду с поражением периферических ветвей и главные ветви, что приводит к более выраженным нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений и гипоксемии. Несомненный интерес представляют продемонстрированные нами корреляции таких важных показателей КПКС, как насыщение кислородом смешанной венозной крови и СВ с показателями КПНТ: $V'O_{2peak}$, $V'O_2/ЧСС$, $РЕТСО_{2peak}$ и $V'E/V'CO_2$, что подтверждает диагностическую и прогностическую значимость неинвазивного метода оценки состояния сердечно-легочной системы.

При анализе данных КПНТ после оперативного вмешательства наблюдались снижение выраженности гипервентиляции, $V'E/V'CO_2$ и повышение $РЕТСО_{2peak}$, что свидетельствует об улучшении вентиляционно-перфузионных отношений в легких, обуславливая увеличение $V'O_{2peak}$ и уровня анаэробного порога. Кроме того, отмечалась нормализация структуры прироста СВ за счет адекватного увеличения ударного объема левого желудочка (рис. 2).

Таким образом, после хирургического лечения больных с ХТЭЛГ сердечно-сосудистый и легочный резервы увеличились, что не наблюдалось у пациентов, получающих только консервативную терапию. Эти результаты соответствуют данным зарубежных публикаций, демонстрирующих высокую эффективность хирургических методов лечения при ХТЭЛГ [22–24]. Отсутствие в нашей работе статистически значимых различий показателей КПНТ в группах с разным видом хирургического лечения при очевидно большей эффективности легочной ТЭЭ, вероятно, объясняется небольшим объемом исследуемой выборки. При этом крайне важным следует признать то, что после хирургического

лечения при ХТЭЛГ сохраняются статистически значимые связи интегральных показателей КПНТ ($V'O_{2peak}$, $РЕТСО_{2peak}$, $V'E/V'CO_2$) с такими важными для стратификации риска пациента показателями КПКС, как насыщение кислородом смешанной венозной крови и СВ. Это позволяет высказать предположение о возможности использования КПНТ в качестве неинвазивного метода оценки эффективности хирургического лечения пациентов с ХТЭЛГ, как в сочетании с КПКС для оптимизации стратификации риска у больного с резидуальной ЛГ, так и самостоятельно у пациентов с низкой вероятностью резидуальной ЛГ по данным ЭхоКГ.

Заключение

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование как важный инструмент стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией целесообразно использовать для оценки эффективности хирургического лечения при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В перспективе представляется рациональным оценить возможности применения этого неинвазивного метода в качестве основного у пациентов с низкой вероятностью резидуальной легочной гипертензии по данным эхокардиографии с целью оптимизации соотношения риска и пользы.

Финансирование

Государственное задание 2021–2023 годов
№121031100305–9.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf]
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. Clinical Research in Cardiology. 2019;108(7):772–8. DOI: 10.1007/s00392-018-1405-1
4. Stevens H, Fang W, Clements W, Bloom J, McFadyen J, Tran H. Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism and Determining the Effect on Chronic Cardiopulmonary Complications: The REACH Study. TH Open. 2020;04(01):e45–50. DOI: 10.1055/s-0040-1708558
5. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Haematologica. 2010;95(6):970–5. DOI: 10.3324/haematol.2009.018960
6. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Review. 2017;26(143):160112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2016
7. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., Nedogoda S.V., Salasyuk A.S. et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. Therapeutic Archive. 2018;90(9):101–9. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Недогода С.В., Сала-

- сюк А.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2018;90(9):101-9]. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109
8. Chernyavsky A.M., Edemsky A.G., Chernyavsky M.A., Tarkova A.R., Efimenko V.G., Ivanov S.N. Five-year results of surgical treatment of patients with chronic postembolic pulmonary hypertension. *Translational Medicine*. 2014;2:72-7. [Russian: Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р., Ефименко В.Г., Иванов С.Н. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией. *Трансляционная медицина*. 2014;2:72-7]
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
10. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Suppl 3):S240-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS
11. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
12. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:4. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00004
13. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani H-A et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(143):160119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2016
14. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp J-C, Breithacker A, Fuge J, Krombach GA et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1602409. DOI: 10.1183/13993003.02409-2016
15. Simakova M.A., Moiseeva O.M. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):317-23. [Russian: Симакова М.А., Моисеева О.М. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: новые данные. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):317-23]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-13
16. 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
17. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(2):487-92. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9906015
19. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T et al. Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension? *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(13):1192-201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083
20. Berezina A.V., Kozlenok A.V. The cardiopulmonary test in the cardiology. *Translational Medicine*. 2014;2:13-7. [Russian: Березина А.В., Козленок А.В. Кардиопульмональное тестирование в кардиологии. *Трансляционная медицина*. 2014;2:13-7]
21. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S et al. Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography. *Respiration*. 2014;87(5):379-87. DOI: 10.1159/000358565
22. Ruigrok D, Symersky P, Nossent EJ, Boonstra A, Vonk Noordegraaf A, Meijboom LJ et al. An observational analysis of exercise capacity in CTEPH patients after pulmonary endarterectomy. *European Respiratory Journal*. 2019;54(Suppl 63):OA5163. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5163
23. Hoole SP, Coghlan JG, Cannon JE, Taboada D, Toshner M, Sheares K et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the UK experience. *Open Heart*. 2020;7(1):e001144. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001144
24. Jin Q, Luo Q, Yang T, Zeng Q, Yu X, Yan L et al. Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty. *Respiratory Research*. 2019;20(1):250. DOI: 10.1186/s12931-019-1211-y

Ferhat Eyyupkoca¹, Ajar Kocak¹, Onur Yildirim¹,
Mehmet Sait Altintas², Karabekir Ercan³, Cengiz Sabanoglu⁴, Sercan Okutucu⁵

¹ Dr. Nafiz Korez Sincan State Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

² Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

³ Ankara Bilkent City Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

⁴ Kirikkale High Specialization Hospital, Department of Cardiology, Kirikkale, Turkey

⁵ Memorial Ankara Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN HEART RATE RECOVERY AND BLOOD PRESSURE IN WHITE COAT HYPERTENSION?

<i>Aim</i>	Increasing evidence suggests that autonomic dysfunction may be involved in the etiology of white coat hypertension (WCH). The aim of this study was to evaluate cardiac autonomic function by using heart rate recovery (HRR) indices in patients with WCH classified according to their circadian rhythm type of blood pressure (BP).
<i>Material and methods</i>	This cross-sectional study included 120 participants over the age of 18 yrs, including 50 patients diagnosed with WCH and 70 healthy controls with normal in- and out-of-office BP and without any known disease. Circadian rhythm types, i.e., dippers and non-dippers, were identified using ambulatory BP monitoring. The HRR indices were calculated by subtracting the 1st-minute (HRR1), 2 nd -minute (HRR2), and 3 rd -minute (HRR3) heart rates from the maximal heart rate recorded during stress testing.
<i>Results</i>	The lesser decline in nighttime BP (6.4 ± 2.14 and 13.3 ± 2.2 mmHg, respectively; $p < 0.001$) and the smaller mean HRR1 (25.5 ± 3.0 and 30.3 ± 3.1 beats/min, respectively; $p < 0.001$) were evident in WCH non-dippers compared to WCH dippers. Linear regression analysis showed that HRR1 ($\beta \pm SE = 0.43 \pm 0.11$; $p < 0.001$) and diastolic BP at maximum exercise ($\beta \pm SE = 0.14 \pm 0.07$; $p = 0.040$) are independent risk factors for the blunted decline in nighttime BP.
<i>Conclusion</i>	Delayed recovery of heart rate after an exercise stress test is associated with non-dipper type of circadian rhythm of BP. This was more pronounced in WCH patients, and these patients are at risk of autonomic dysfunction.
<i>Keywords</i>	Circadian rhythm; dipper; heart rate recovery; non-dipper; white coat syndrome
<i>For citations</i>	Ferhat Eyyupkoca, Ajar Kocak, Onur Yildirim, Mehmet Sait Altintas, Karabekir Ercan, Cengiz Sabanoglu et al. Is there a relationship between heart rate recovery and blood pressure in white coat hypertension? <i>Kardiologia</i> . 2022;62(4):55–63. [Russian: Ферхат Эйюпкоджа, Ажар Коджак, Онур Йылдырым, Мехмет Сайд Алтынташ, Карабекер Эрджан, Ченгиз Сабаноглу и др. Есть ли связь между восстановлением частоты сердечных сокращений и артериальным давлением при гипертонии белого халата? <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):55–63]
<i>Corresponding author</i>	Ferhat Eyyupkoca. E-mail: eyupkocaferhat@gmail.com

Introduction

White coat hypertension (WCH), defined by Pickering in 1988 [1, 2], and also known as white coat syndrome, is an increasingly important type of hypertension. It has an average prevalence of 9–22%, and is about 25–46% among hypertensive individuals [3, 4]. Patients with WCH have elevated in-office blood pressure (BP), despite normal out-of-office BP [5]. Although its etiopathogenesis remains a mystery, WCH is often thought to be related with female gender, increasing age, and non-smoking status [6, 7]. Since WCH occurs during BP measurements in the clinic, it should be considered that the balance and interaction between parasympathetic and sympathetic activation may have an important role in its etiopathogenesis. In fact, there is increasing evidence to suggest that autonomic dysfunction may be involved in the etiology of WCH [8, 9].

Heart rate recovery (HRR) is a simple, noninvasive, measurement that reflects autonomic dysfunction [10]. HRR

is described as the reduction in heart rate after exercise, and it is a potential marker for important clinical outcomes, [11–13]. It is thought that delayed HRR may be associated with mortality in cardiovascular disease [14, 15]. The relationships between HRR and both primary BP and circadian BP patterns in primary hypertension have been investigated in several studies [16–18]. However, there have been no studies of the relationship between WCH and HRR. Since there are several studies in the literature highlighting a relationship between WCH and autonomic nervous system dysfunction, we hypothesized that there might be an interaction between BP and HRR in WCH. Thus, we investigated cardiac autonomic function as reflected in HRR indices of normotensive and WCH patients, according to their circadian rhythm types of BP.

Material and methods

This cross-sectional study was conducted between January 12, 2020 and January 02, 2021. The study was designed

in conformity with the Declaration of Helsinki, as updated in 2013, and with good clinical practices. The study was approved by the local ethics committee and written consent was obtained from the participants.

The study included 120 patients over 18 yrs, who had applied to our outpatient clinic for a check-up, and who had no previous diagnosis of hypertension. Of these patients, 50 were diagnosed with WCH, based on their in- and out-of-office BP measurements, and 70 were considered normotensive, based on their normal in- and out-of-office BP values. Patients were excluded if they had any known chronic obstructive pulmonary disease; cardiovascular and cerebrovascular diseases; congenital or acquired valvular disease; hypertrophic, dilated, or restrictive cardiomyopathy; congestive heart failure; cardiac conduction disorders or arrhythmias; diabetes mellitus; renal failure; known drug use; thyroid disease; malignancies; smoking or alcohol abuse habits.

The age, gender and body mass index (BMI) of the patients were recorded. The BMI was computed as body weight (kg) divided by height squared (m^2).

In-office blood pressure measurements

Before the BP measurements were taken, all of the participants were instructed not to eat, smoke, drink tea or coffee, or consume caffeine in any form. BP was measured after 5 min of rest; three readings were taken at 5 min intervals on two different days.

Out-office blood pressure measurements

The participants were given verbal and written instructions about how to measure their BP at home. The measurement device was given to the participants, and they were told to measure their BP at home, four times a day, on three different days. The participants were instructed not to eat, smoke, drink tea or coffee, or consume caffeine in any form before measuring their BP, and to rest for 5 min of before making the measurements [19].

Monitoring ambulatory blood pressure

Ambulatory BP monitoring (ABPM) was evaluated using a Tracker NIBP2 monitoring device (Del Mar Reynolds Medical Ltd., Hertford, UK). Data from the first hour of monitoring was excluded from the analysis. The BP readings were auto-recorded at 15-min intervals over 24 hr. Records were agreed if >85% of the raw data were valid. The absolute decrease and the percentage decrease of the systolic BP (SBP) for the nighttime to daytime period were calculated. Bedtime was defined according to a patient's diary, which documented the time they went to bed and the time they got up. The nighttime BP measurements for the time in bed were determined from the ABPM data. Daytime BP was defined as the mean BP during the remainder of the 24 hr period. Mean BP was computed as the diastolic BP (DBP) plus one-third of

the pulse pressure. The percentage decline in the nighttime BP was computed as follows: $(\text{mean daytime BP} - \text{mean nighttime BP} / \text{mean daytime BP} \times 100)$. Non-dippers were defined as having a decline in mean nighttime BP of <10%.

Based on the 2018 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines, a diagnosis of WCH was established if the in-hospital measurements showed a mean SBP and DBP of ≥ 140 and ≥ 90 mmHg, respectively, and the daytime ABPM showed a mean SBP and DBP of <135 and <85 mmHg, respectively. Patients with a mean BP of <140/90 mmHg in the outpatient clinic measurements and <135/85 mmHg in the daytime ABPM were considered normotensive [20].

Treadmill exercise testing

Treadmill exercise testing was performed on all participants, aiming to reach an age-adjusted maximal heart rate using the modified Bruce protocol. 85% of the predicted heart rate achieved by all participants. A standard 12-lead ECG with Mason-Likar modification was recorded at 25 mm/sec. All participants had at least 3 min recovery with no cooldown after reaching peak workload. Exercise capacity was evaluated as the metabolic equivalents (METs) at peak exercise. The SBP and DBP at maximum exercise were recorded and defined as SBP_{me} and DBP_{me}, respectively. The HRR indices, HRR1, HRR2, and HRR3, were computed by subtracting the heart rates at the 1st, 2nd, and 3rd min of the recovery period from the maximal heart rate during exercise.

Transthoracic echocardiographic examination

Transthoracic echocardiographic examination was evaluated with a System Five cardiac ultrasound scanner (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) with 2.5–3.5 MHz transducers. Echocardiographic data were used to compute left ventricular ejection fractions.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Numerical variables were found to have normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test, and these values are presented as the mean $\pm$ standard deviation (SD). Categorical variables are presented as value (percentage). Student t-tests were used to compare intergroup numerical variables. Chi-square and Fisher's exact chi-square tests were to compare categorical variables. Relationships between numerical variables were examined by Pearson correlation analysis. Multivariate linear regression analysis was used to determine the effects of various variables, including age, gender, BMI, basal HR, left ventricular ejection fraction, MHR, duration of exercise test, peak exercise capacity, maximal heart rate, SBP_{me}, DBP_{me}, and the HRR1, HRR2, and HRR3, on the percent decline in

Table 1. Baseline characteristics of dippers and non-dippers in the normotensive and WCH groups

Variable	Normotensive		P	WCH		P
	Non-dipper, n=35	Dipper, n=35		Non-dipper, n=25	Dipper, n=25	
Age, yrs	52.9±11.3	51.4±13.4	0.614	52.7±16.4	52.0±10.9	0.834
Gender						
Male	22 (62.9)	24 (68.5)	0.802	16 (64.0)	15 (60.0)	0.990
Female	13 (37.1)	11 (31.5)		9 (36.0)	10 (40.0)	
BMI, kg/m ²	29.4±4.0	30.3±5.1	0.414	28.3±3.5	29.2±4.8	0.373
SBP, mmHg	129.3±3.6	128.5±3.2	0.329	156.9±6.3	154.6±7.0	0.153
DBP, mmHg	79.5±4.9	80.4±4.2	0.426	98.9±6.1	99.4±5.0	0.708
Basal HR, bpm	73.3±9.6	71.2±7.4	0.309	78.3±8.8	77.4±10.0	0.691
Left ventricular EF, %	64.3±3.8	65.2±3.4	0.300	65.0±3.6	64.1±4.0	0.332
LVDD, cm	4.6±0.6	4.5±0.5	0.350	4.7±0.5	4.6±0.4	0.393
LVSD, cm	2.9±0.3	3.0±0.4	0.241	3.0±0.5	3.1±0.4	0.439
IVST, cm	1.1±0.3	1.0±0.2	0.197	1.1±0.4	1.1±0.3	0.738
IVRT, ms	89.3±11.6	88.6±10.8	0.795	92.5±15.8	91.6±14.9	0.837
LA diameter, cm	3.5±0.4	3.4±0.3	0.241	3.6±0.3	3.5±0.4	0.322
E/A ratio	1.1±0.3	1.0±0.3	0.168	1.2±0.3	1.1±0.3	0.164
LVMI, g/m ²	88.4±14.5	87.5±13.7	0.791	90.3±16.3	89.2±15.1	0.806
Systolic 24-hour ABPM, mmHg	116.3±3.4	108.5±3.6	<0.001*	118.1±3.8	106.1±3.5	<0.001*
Diastolic 24-hour ABPM, mmHg	70.4±3.2	65.2±3.4	<0.001*	72.4±4.5	66.8±3.8	<0.001*
Systolic day ABPM, mmHg	120.1±4.2	115.5±3.6	<0.001*	122.4±4.5	113.4±4.8	<0.001*
Diastolic day ABPM, mmHg	74.7±4.4	70.6±4.3	<0.001*	76.2±4.8	70.2±4.2	<0.001*
Systolic night ABPM, mmHg	112.0±2.9	100.0±4.0	<0.001*	117.4±3.3	103.7±4.2	<0.001*
Diastolic night ABPM, mmHg	65.5±2.3	60.2±3.2	<0.001*	66.5±4.2	60.8±3.4	<0.001*
Decline in nighttime BP, %	6.7±2.3	13.7±2.1	<0.001*	6.4±2.4	13.3±2.2	<0.001*

Data are mean±SD or value (percentage). * significantly different from respective non-dipper value.

ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; BMI, body mass index; BP, blood pressure; bpm, beats per minute;

DBP, diastolic blood pressure; EF, ejection fraction; E/A, peak velocity of early diastolic flow/peak velocity of late diastolic flow;

HR, heart rate; IVRT, isovolumetric relaxation time; IVST: interventricular septal thickness; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter;

LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVMI, left ventricular mass index; SBP, systolic blood pressure.

the nighttime BP of the WCH patients. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The mean age (50.3 ± 14.5 yrs vs. 52.0 ± 12.4 yrs, $p = 0.498$), male gender distribution (38% vs. 34.3%, $p = 0.090$), and mean BMI (28.8 ± 4.2 vs. 29.8 ± 4.6 kg/m², $p = 0.182$) were similar between the WCH and normotensive groups. In-office SBP (154.7 ± 6.9 vs. 129.4 ± 3.2 mmHg; $p < 0.001$) and DBP (101.2 ± 5.5 vs. 85.3 ± 4.5 mmHg, $p < 0.001$) were higher in the WCH group compared to the normotensive group. Echocardiographic parameters were similar between the WCH and normotensive groups.

Demographic and clinical characteristics for the non-dipper and dipper BP patterns in the WCH and normotensive groups are shown in Table 1. There were higher mean 24-hr, daytime, and nighttime BPs and a lower mean decrease in nighttime BP ($6.7 \pm 2.3\%$ vs. $13.7 \pm 2.1\%$, $p < 0.001$) in the normotensive, non-dipper group compared to the normotensive, dipper group. There were higher mean 24-hr, daytime, and nighttime BPs and a smaller mean decrease in nighttime BP (6.4 ± 2.14

vs. $13.3 \pm 2.2\%$, $p < 0.001$) in the WCH non-dipper group compared to the WCH dipper group.

The mean HRR1 values were lower in the normotensive, non-dipper groups compared to the normotensive, dipper group (26.8 ± 3.6 vs. 29.0 ± 3.4 beats per min (bpm), $p = 0.011$). The mean HRR1 values were lower in the WCH non-dipper group compared to WCH dipper group (25.5 ± 3.0 vs. 30.3 ± 3.1 bpm, $p < 0.001$) (Figure 1). There was no significant difference between the groups in terms of the other parameters of the treadmill exercise test (Table 2).

In the WCH group, there was a positive correlation between the HRR1 values and the decline in the nighttime BP ($r = 0.523$; $p < 0.001$) (Table 3) (Figure 2). HRR1 ($\beta \pm SE = 0.43 \pm 0.11$; $p < 0.001$) and DBPme ($\beta \pm SE = 0.14 \pm 0.07$; $p = 0.040$) were found to be independent predictors of the percent decline in the nighttime BP (Table 4).

Discussion

In this study, mean HRR1 was lower in the WCH non-dipper group compared to the WCH dipper group. Overall, in the WCH group, there was a positive correlation between

Table 2. Results of the treadmill exercise test grouped according the dipper and non-dipper status in the normotensive and WCH groups

Variable	Normotensive		P	WCH		P
	Non-dipper, n=35	Dipper, n=35		Non-dipper, n=55	Dipper, n=55	
Duration of exercise test, min	8.7±2.1	9.0±2.3	0.571	8.9±2.5	9.2±2.4	0.610
Peak exercise capacity, METs	12.8±2.6	13.4±2.4	0.320	12.6±2.3	13.2±2.5	0.300
Maximal HR, bpm	155.0±10.6	156.6±8.5	0.488	158.9±7.4	160.1±8.4	0.528
SBPme, mmHg	143.2±6.0	141.8±5.4	0.309	145.5±5.3	146.0±6.2	0.718
DBPme, mmHg	82.4±7.3	84.5±7.5	0.239	82.0±5.7	84.2±6.4	0.134
HRR1, bpm	26.8±3.6	29.0±3.4	0.011*	25.5±3.0	30.3±3.1	<0.001*
HRR2, bpm	48.3±6.1	49.8±6.8	0.335	47.0±5.5	48.1±5.9	0.423
HRR3, bpm	62.9±6.3	63.3±7.0	0.802	64.4±6.0	64.9±6.8	0.745

Data are mean±SD. * significantly different from respective non-dipper value. bpm, beats per minute; HRR1–3, heart rate recovery indices; SBPme, systolic blood pressure at maximum exercise; DBPme, diastolic blood pressure at maximum exercise; METs, metabolic equivalents.

the HRR1 values and the decline in the nighttime BP. Linear regression analysis showed that HRR1 was an independent risk factor for the decline in BP. Review of the literature showed that the current study is the first to examine whether HRR plays a role in the differences in the circadian BP profiles of WCH patients.

WCH is a subtype of hypertension with recently increasing incidence among patients and awareness among clinicians [21]. In previous studies, the etiopathogenesis of WCH has been investigated, as well as in cases of masked hypertension [22, 23]. If the causative factors of WCH can be identified, it will also be easier to prevent WCH-related cardiovascular diseases [24–26]. The frequency of WCH is associated with ethnicity, gender, age, high anxiety, metabolic syndrome, chronic kidney disease and abnormal sympathetic and endocrine systems associated with ethnicity, gender, age, high anxiety, metabolic syndrome, chronic kidney disease and abnormal sympathetic and endocrine systems [27–30]. BPs that are normal until measured by a healthcare professional may suggest that this hypertension is related to the autonomic nervous and endocrine systems. In addition, WCH patients are thought to be greater risk of cardiovascular events [31]. In a metaanalysis study evaluating the effect of WCH on cardiac structure and function, left atrial diameter and left ventricular mass index were found to be higher, while E/A ratio was lower [32]. However, these findings may be related to comorbid diseases whose effects have not been adjusted. Therefore, we excluded those with any comorbid disease in our study. This may cause echocardiographic findings to be similar between the WCH and normotensive groups.

HRR is described as the rate of decrease or normalization of the heart rate within a few minutes after stopping physical exercise [33]. It, thus, indicates the dynamic balance and synchronized interaction between parasympathetic reactivation and sympathetic withdrawal [33]. The attenuation of HRR, or a blunted decrease in heart rate immediately post exercise, suggests prevailing sympathetic activity

Table 3. Variables associated with the percent decline in nighttime BP

Variables	Normotensive		WCH	
	r	p	r	p
Age	-0.031	0.798	-0.180	0.122
Male gender	0.139	0.252	0.071	0.624
BMI	0.030	0.982	0.070	0.630
Basal HR	0.170	0.159	0.105	0.757
Left ventricular EF	0.150	0.205	0.173	0.143
LVDD	-0.131	0.248	-0.150	0.120
LVSD	0.180	0.192	0.110	0.653
IVST	0.106	0.513	0.103	0.806
IVRT	-0.114	0.406	-0.132	0.385
LA diameter	-0.143	0.319	0.124	0.267
E/A ratio	-0.122	0.395	-0.138	0.205
LVMI	-0.178	0.204	-0.150	0.186
Duration of exercise test, min	0.098	0.459	0.115	0.367
Peak exercise capacity (METs)	0.108	0.322	0.172	0.169
Maximal HR, bpm	0.084	0.658	0.164	0.209
SBPme	0.298	0.035*	0.313	0.028*
DBPme	0.315	0.010*	0.340	0.008*
HRR1	0.351	0.003*	0.523	<0.001*
HRR2	0.152	0.285	0.175	0.185
HRR3	0.114	0.315	0.168	0.274

* significant variable. BMI, body mass index; DBPme, diastolic blood pressure at maximum exercise; E/A, peak velocity of early diastolic flow/peak velocity of late diastolic flow; EF, ejection fraction; HR, heart rate; HRR1–3, heart rate recovery indices; IVRT, isovolumetric relaxation time; IVST: interventricular septal thickness; LVDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVMI, left ventricular mass index; METs, metabolic equivalents; SBPme, systolic blood pressure at maximum exercise.

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФV #1-3

↓ 26%

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{*,3}
ОР 0,74, ДИ 95% (0,65–0,85), $p = 0,000001$, NNT = 21

↓ 18%

Снижает риск СС смерти^{3*}**
ОР 0,82, ДИ 95% (0,69–0,98)

↓ 30%

Снижает риск госпитализаций^{3*}**
ОР 0,70, ДИ 95% (0,59–0,85)



* Имеется в виду сочетание характеристик: снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF и отсутствия необходимости титровать дозу дапаглифлозина для пациентов с ХСНнФV вне зависимости от СД 2 типа.



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



**включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵,
в рекомендации по ХСН²**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛПН-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинация терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов глюкокортикоидного полиморфизма-1 (ППГ-1) экстендери пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинации терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину или/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). *Беременная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателей гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностированной беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, и разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами DPP-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ППГ-1 – экстендери пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинация терапии с метформин; рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные

действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распространены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$), $< 1/100$, нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неочевидной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции[†], инфекция мочевыводящих путей^{††}; нечасто** – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (ангина Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина[†]); нечасто** – снижение ОЦР[‡]; жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2[§]). Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дисурия, полиурия[¶]; нечасто** – нектрия. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия, повышение концентрации гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** – увеличение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. *Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. **См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. †Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие определенные предпочтительные термины: вульвовагинальный трихомоназ, вагинальную инфекцию, баланит, грибовидную инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию половых органов, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. ‡Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, трихомит, уретрит, инфекция почек и простаты. §Снижение ОЦР включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обморожение от исходных значений состояния 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. **Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, нечетко локализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, макулоэритемная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь, 8 плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». ††Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо, и на $\geq 0,1\%$ чаще у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛПН – 002596 от 21.08.2014 г.

ХСНнФV – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. СС – сердечно-сосудистый. СН – сердечная недостаточность.

¹ События первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация и неотложное обращение по поводу СН. ** Включая неотложные обращения по причине СН. ** Компонент конечной первичной точки эффективности в исследовании DAPA-HF. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛПН-002596 от 21.08.2014 г. ³ Клиническая рекомендация Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://cardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_recommend_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020). ⁴ 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381 (21):1995-2008. ⁵ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются ссылки на инструкции по применению препарата.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» 123112 г. Москва,
1-й Красноармейский проезд, д.21, стр.1, Басня «Ю», 30 этаж.
Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, az@astrazeneca.ru
FOR_RU-13070. Дата одобрения: 28.03.2022. Дата истечения: 27.03.2024.

AstraZeneca

NEW:

Новое показание от 1 октября 2021 года
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК¹

У пациентов с ХБП*

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ#
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИ-**
РОВАНИЯ ХБП НА 39%¹⁻⁴

↓39%

**Стойкое снижение
рСКФ $\geq 50\%$, ТПН,
почечная или
сердечно-сосудистая
смерть**

ОР 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72;
p= 0,000000028)

**1 таблетка
10 мг¹**

**1 раз
в сутки¹**

**без
титрации¹**

**включен в ЖНВЛП³
и ОНЛС⁴**

[illegible]

ХБП — хроническая болезнь почек; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность; ТПН — терминальная почечная недостаточность; ЖНВП — жизненно важные и необходимые лекарственные препараты; ОНДС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами

* Независимо от наличия СД 2го типа и ХСН. ** Достоверное снижение первичной конечной точки в исследовании DAPA-SKD, включившей ухудшение функции почек, tХПН, а также почечную и СС-смерть. * Под единственным понимается широкая популяция вне зависимости от наличия СД 2 типа и ХСН.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014.

2. DAPA-CKD, Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.

3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

4. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан: <https://minzdrav.gov.ru/> по состоянию на 16.11.2021.

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

ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», 123112, г. Москва, 1-й Красногвар

AstraZeneca 

Table 4. Parameters predicting the decline in the nighttime BP (%) in the WCH patients

Variables	Univariable Regression Analysis			Multivariable Regression Analysis		
	$\beta \pm SE$	95% CI, lower; upper	p	$\beta \pm SE$	95% CI, lower; upper	p
Age	-0.05 $\pm$ 0.03	-0.12; 0.01	0.122	-	-	-
Male gender	0.49 $\pm$ 0.99	-1.51; 2.50	0.624	-	-	-
BMI	0.06 $\pm$ 0.12	-0.18; 0.29	0.630	-	-	-
Basal HR	0.02 $\pm$ 0.05	-0.09; 0.12	0.757	-	-	-
LV EF	0.01 $\pm$ 0.04	-0.07; 0.07	0.143	-	-	-
Duration of exercise test	0.05 $\pm$ 0.04	-0.06; 0.08	0.367	-	-	-
Peak exercise capacity	0.03 $\pm$ 0.03	-0.10; 0.14	0.169	-	-	-
Maximal HR	0.10 $\pm$ 0.60	-0.02; 0.14	0.209	-	-	-
SBPme	0.14 $\pm$ 0.05	0.05; 1.05	0.028*	-	-	-
DBPme	0.16 $\pm$ 0.04	0.04; 0.48	0.008*	0.14 $\pm$ 0.07	0.03; 0.28	0.040*
HRR1	0.46 $\pm$ 0.11	0.24; 0.68	<0.001*	0.43 $\pm$ 0.11	0.22; 0.65	<0.001*
HRR2	0.14 $\pm$ 0.12	-0.30; 1.22	0.185	-	-	-
HRR3	0.10 $\pm$ 0.09	-0.21; 0.98	0.274	-	-	-

Adjusted R²=0.270; p<0.001*

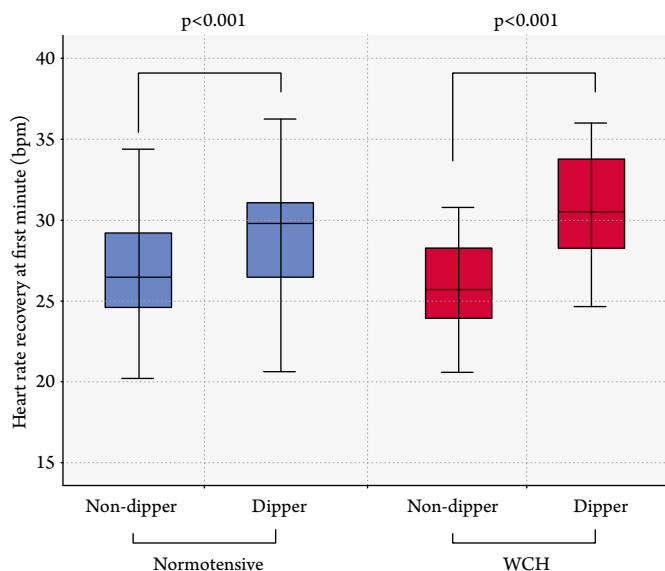
*significant variable. β , regression coefficients; BMI, body mass index; DBPme, diastolic blood pressure at maximum exercise; EF, ejection fraction; HR, heart rate HRR1–3, heart rate recovery indices; LV, left ventricular; SBPme, systolic blood pressure at maximum exercise; SE, standard errors.

and inoperative parasympathetic activity, and therefore autonomic nervous system dysfunction. Sympathetic hyperactivity results in increased hemodynamic stress, cardiovascular workload, endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy, coronary artery spasm, stroke, severe arrhythmia, and increased cardiac mortality [34–36]. Therefore, the attenuation of HRR is thought to be associated with cardiovascular dysfunction, cardiovascular disease, and all-cause mortality [10, 37].

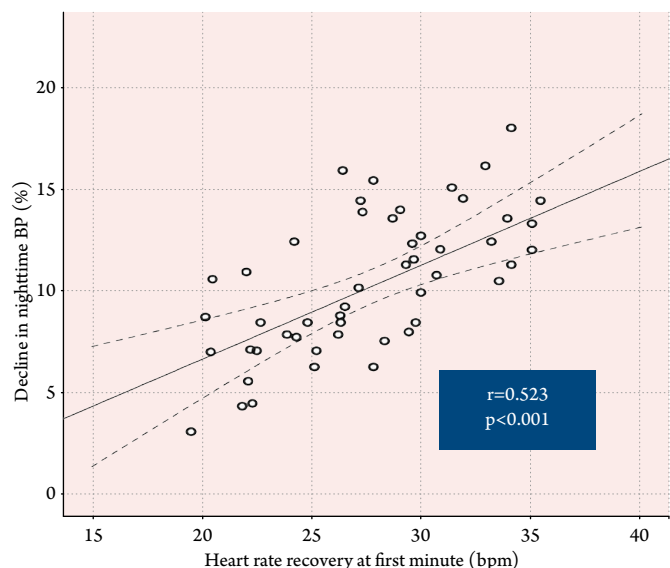
Okutucu et al. [16] investigated the relationship between non-dipper and dipper type of circadian rhythm of BP and HRR in patients with primary hypertension and found that the mean HRR1 and the decline in nighttime BP were greater

in hypertensive dippers compared to the hypertensive non-dippers. They also found a positive correlation between the HRR1 and the decline in the nighttime BP in hypertensive dippers. Similarly, Kim et al. [18] found higher HRR1 in hypertensive dippers. In a study on hypertensive patients, Yu et al. [38] reported lower HRR values in patients with uncontrolled, and therefore high, BP than in patients with controlled BP. In a prospective study on healthy subjects, Jae et al. [17] followed 1,855 patients for 4 yrs. By that time, 179 of the patients had developed hypertension. Analyses revealed that attenuated HRR after the exercise test was independently associated with the development of hypertension. In WCH patients,

Figures 1. HRR1 distribution in the dipper and non-dipper groups



Figures 2. Relationship between HRR1 and decline in the nighttime BP (%)



HRR1 was lower in non-dipper group compared to dipper group. In addition, there was a positive correlation between the values of HRR1 and the decline in nighttime BP. These results suggest a role of the autonomic nervous system in the failure of the expected nighttime drop in the BP, since HRR1, a noninvasive marker, is an indicator of autonomic nervous system function. Sheng et al. [9] investigated the indices of BP and heart rate variability with a finometer device in WCH patients. They found a higher sympathetic activity in WCH patients compared to normotensives. In addition, linear regression analysis showed that the HRR1 and DBPme were independent predictors of a decline in the nighttime BP. This supports the results of the current study

A non-dipper type of circadian rhythm of BP is thought to be a risk factor for target organ damage and cardiovascular diseases, since the sympathetic nervous system is thought to play a role in the failure of the expected nighttime drop in BP [39–41]. Increased parasympathetic activity and decreased sympathetic activity plays a role in cardioprotective effects [42]. An increase in sympathetic activity is thought to be a risk factor for increased cardiac contractions, fatal arrhythmias, and endothelial damage [16, 43]. Since the attenuation of HRR is also associated with increased sympathetic activity, it may be possible to use HRR as a prognostic marker for target organ damage and cardiovascular diseases in hypertensive patients.

The main limitations of this study include its cross-sectional study design and low number of subjects. In addition, the non-dipper pattern and the attenuation of HRR were both attributed to sympathetic hyperactivation. Inclusion of a more direct marker of sympathetic hyperactivity and its relationships with the non-dipper BP pattern and HRR would have added further strength to the conclusions this study. To determine whether HRR is a risk factor in WCH, it would be necessary to measure HRR at moments of both high and normal BP. In addition, these results should be compared with the results of studies that have the same design but include subjects with primary

hypertension. Another limitation of the study is that no measurements of target organ damage were included. Such measurements might prove that HRR is associated with hypertension-related target organ damage. However, this limitation can be addressed in future studies.

Conclusions

The present study showed a correlation between the non-dipper BP pattern and attenuation of the HRR1. Delayed recovery of the heart rate after the exercise stress test was associated with a non-dipper type of circadian rhythm of BP. This association was more pronounced in the WCH patients, and these patients are at risk of autonomic dysfunction.

Ethical approval

Lokman Hekim University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, Decision No:2020–106. All study procedures were in accordance with the Helsinki Declaration, updated in 2013. Informed consent was obtained from all participants.

Authors' contribution

Conception and design: F.E. and S.O.; Acquisition of data: F.E., A.K. and O.Y.; Analysis and interpretation of the data: F.E., A.K., O.Y, M.S.A., C.S., K.E., S.O.; Statistical analysis: M.S.A., C.S., K.E., O.S.; Drafting of the manuscript: F.E.; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: M.S.A., C.S., S.O. and K.E.; Supervision, as the major investigator: F.E.; Literature research- F.E., A.K., O.Y, M.S.A., C.S, K.E., and S.O. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors did not receive any grants for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 21/10/2021

REFERENCES

- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? JAMA. 1988;259(2):225–8. PMID: 3336140
- 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
- Nuredini G, Saunders A, Rajkumar C, Okorie M. Current status of white coat hypertension: where are we? Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2020;14:175394472093163. DOI: 10.1177/1753944720931637
- Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO et al. Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2019;113(5):970–5. DOI: 10.5935/abc.20190147
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Cuspidi C, Grassi G. White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020. Hypertension. 2021;78(6):1677–88. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16489
- Cobos B, Haskard-Zolnierok K, Howard K. White coat hypertension: improving the patient–health care practitioner relationship. Psychology Research and Behavior Management. 2015;8:133–41. DOI: 10.2147/PRBM.S61192
- Song J-J, Ma Z, Wang J, Chen L-X, Zhong J-C. Gender Differences in Hypertension. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2020;13(1):47–54. DOI: 10.1007/s12265-019-09888-z
- Koroboki E, Manios E, Psaltopoulou T, Vemmos K, Michas F, Alexaki E et al. Circadian variation of blood pressure and heart rate in normotensives, white-

- coat, masked, treated and untreated hypertensives. *Hellenic journal of cardiology*. 2012;53(6):432–8. PMID: 23178426
9. Sheng C-S, Li F-K, Cheng Y-B, Wei F-F, Huang J-F, Guo Q-H et al. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity in white-coat, masked, and sustained hypertension. *Hypertension Research*. 2020;43(8):772–80. DOI: 10.1038/s41440-020-0413-5
10. Qiu S, Cai X, Sun Z, Li L, Zuegel M, Steinacker JM et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(5):e005505. DOI: 10.1161/JAHA.117.005505
11. Park J-I, Shin S-Y, Park SK, Barrett-Connor E. Usefulness of the Integrated Scoring Model of Treadmill Tests to Predict Myocardial Ischemia and Silent Myocardial Ischemia in Community-Dwelling Adults (from the Rancho Bernardo Study). *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(8):1049–55. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.536
12. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(12):853–62. DOI: 10.7326/M19-0223
13. Lindenberg S, Chermont S, Quintão M, Derossi M, Guilhon S, Bernardes S et al. Heart Rate Recovery in the First Minute at the Six-Minute Walk Test in Patients with Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014;102(3):279–87. DOI: 10.5935/abc.20140036
14. Van de Vegte YJ, van der Harst P, Verweij N. Heart Rate Recovery 10 Seconds After Cessation of Exercise Predicts Death. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008341. DOI: 10.1161/JAHA.117.008341
15. Fonseca GWP da, Santos MR dos, Souza FR de, Costa MJA da, Haehling S von, Takayama L et al. Sympatho-Vagal Imbalance is Associated with Sarcopenia in Male Patients with Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;112(6):739–46. DOI: 10.5935/abc.20190061
16. Okutucu S, Kabakci G, Deveci OS, Aksoy H, Kaya EB, Aytemir K et al. Relationship Between Exercise Heart Rate Recovery and Circadian Blood Pressure Pattern. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(6):407–13. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00279.x
17. Jae SY, Bunsawat K, Fadel PJ, Fernhall B, Choi Y-H, Park JB et al. Attenuated Heart Rate Recovery After Exercise Testing and Risk of Incident Hypertension in Men. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(9):1103–8. DOI: 10.1093/ajh/hpw028
18. Kim D-J, Cho K-I, Cho E-A, Lee J-W, Park H-J, Kim S-M et al. Association among epicardial fat, heart rate recovery and circadian blood pressure variability in patients with hypertension. *Clinical Hypertension*. 2015;21(1):24. DOI: 10.1186/s40885-015-0034-5
19. Stergiou GS, Kario K, Kollias A, McManus RJ, Ohkubo T, Parati G et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(7):1116–21. DOI: 10.1111/jch.13284
20. 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
21. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J et al. Prognosis of “Masked” Hypertension and “White-Coat” Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):508–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.070
22. Alwan H, Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, Guessous I, Ehret G et al. Epidemiology of Masked and White-Coat Hypertension: The Family-Based SKIPOGH Study. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92522. DOI: 10.1371/journal.pone.0092522
23. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertension Research*. 2015;38(1):1–7. DOI: 10.1038/hr.2014.149
24. Taher ZA, Khayyat WW, Balubaid MM, Tashkandi MY, Alamoudi SM, Kin-sara AJ. Complications of White-coat Hypertension Compared to a Normotensive and Hypertensive Population. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*. 2021;22(1):8–12. DOI: 10.4103/HEART-VIEWS.HEARTVIEWS_64_20
25. Johansson MAK, Östgren CJ, Engvall J, Swahn E, Wijkman M, Nystrom FH. Relationships between cardiovascular risk factors and white-coat hypertension diagnosed by home blood pressure recordings in a middle-aged population. *Journal of Hypertension*. 2021;39(10):2009–14. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002888
26. Huang Q-F, Yang W-Y, Asayama K, Zhang Z-Y, Thijs L, Li Y et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertension*. 2021;77(2):254–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.NAHA.120.14591
27. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
28. Cai P, Peng Y, Chen Y, Li L, Chu W, Wang Y et al. Association of thyroid function with white coat hypertension and sustained hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(5):674–83. DOI: 10.1111/jch.13536
29. Tatar E, Uslu A, Tasli F, Karatas M. Relationship between diurnal blood pressure and renal histopathological changes in white coat hypertension. *Journal of Nephrology*. 2017;30(4):551–6. DOI: 10.1007/s40620-017-0382-1
30. Thomas O, Shipman KE, Day K, Thomas M, Martin U, Dasgupta I. Prevalence and determinants of white coat effect in a large UK hypertension clinic population. *Journal of Human Hypertension*. 2016;30(6):386–91. DOI: 10.1038/jhh.2015.95
31. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O’Brien E, Staessen JA. Cardiovascular Risk Associated with White-Coat Hypertension: Con Side of the Argument. *Hypertension*. 2017;70(4):676–82. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.NAHA.117.08902
32. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1):24–32. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000416
33. Peçanha T, Silva-Júnior ND, Forjaz CL de M. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2014;34(5):327–39. DOI: 10.1111/cpf.12102
34. Shanks J, Herring N. Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;305(12):R1411–20. DOI: 10.1152/ajpregu.00118.2013
35. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(12):1367–75. DOI: 10.1111/eci.12553
36. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S et al. Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *International Journal of Cardiology*. 2010;142(1):80–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.104
37. Johnson NP, Goldberger JJ. Prognostic Value of Late Heart Rate Recovery After Treadmill Exercise. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(1):45–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.046
38. Yu Y, Liu T, Wu J, Zhu P, Zhang M, Zheng W et al. Heart rate recovery in hypertensive patients: relationship with blood pressure control. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31(5):354–60. DOI: 10.1038/jhh.2016.86
39. Aydin E, Ates I, Fettah Arikian M, Yilmaz N, Dede F. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension. *Hypertension Research*. 2017;40(8):758–64. DOI: 10.1038/hr.2017.36
40. Ates I, Ozkaynar N, Ates H, Karakulak UN, Kursun O, Topcuoglu C et al. Elevated circulating sST2 associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed primary hypertension. *Hypertension Research*. 2016;39(7):513–8. DOI: 10.1038/hr.2016.16
41. Dauphinot V, Gosse P, Kossovsky MP, Schott A-M, Rouch I, Pichot V et al. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. *Hypertension Research*. 2010;33(10):1032–7. DOI: 10.1038/hr.2010.130
42. Van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1361–78. DOI: 10.1002/ehf.921
43. Zhang DY, Anderson AS. The Sympathetic Nervous System and Heart Failure. *Cardiology Clinics*. 2014;32(1):33–45. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.010

Сухинина Т. С.¹, Певзнер Д. В.¹, Мазуров А. В.¹, Власик Т. Н.¹,
Соловьева Н. Г.², Кострица Н. С.¹, Шахнович Р. М.¹, Явелов И. С.³

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

² ЗАО «Фрамон», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при современном лечении больных с острым коронарным синдромом

Современное лечение больных с острым коронарным синдромом (ОКС) включает двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой и ингибитором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. При этом у больных без высокого риска кровотечений предпочтение отдается прасутрелу и тикагрелору, действие которых более выражено, в меньшей степени зависит от метаболизма у конкретного больного и наступает быстрее, чем у клопидогрела. Частота применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (ИГ IIb/IIIa) существенно сократилась. Однако эти препараты остаются актуальными при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с высоким риском коронарного тромбоза, массивным тромбом в коронарной артерии, при тромботических осложнениях процедуры, феномене «no-reflow». Внутривенный путь введения ИГ IIb/IIIa обеспечивает их эффективность у больных с затруднением приема или нарушением абсорбции пероральных препаратов. В обзоре представлены клинико-фармакологические характеристики различных ИГ IIb/IIIa, данные рандомизированных клинических исследований и регистров последних лет, оценивающих результаты их использования у больных с ОКС.

Ключевые слова Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов; острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство; острый инфаркт миокарда; кардиогенный шок

Для цитирования Sukhinina T.S., Pevzner D.V., Mazurov A.V., Vlasik T.N., Solovieva N.G., Kostritsa N.S. et al. The role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in current treatment of acute coronary syndrome. *Kardiologiia*. 2022;62(4):64–72. [Russian: Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Мазуров А.В., Власик Т.Н., Соловьева Н.Г., Кострица Н.С. и др. Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при современном лечении больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2022;62(4):64–72]

Автор для переписки Сухинина Татьяна Сергеевна. E-mail: sukhinina.t@mail.ru

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (ИГ IIb/IIIa) – высокоэффективные парентеральные антитромбоцитарные препараты, блокирующие связывание фибриногена с активированными IIb/IIIa рецепторами – реакцию, обеспечивающую «склеивание» тромбоцитов при образовании агрегатов [1]. ИГ IIb/IIIa в течение длительного времени назначались при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Целесообразность такого применения была подтверждена рядом клинических исследований, большинство из которых проведены до начала широкого использования двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [2]. В первых клинических исследованиях положительная роль ИГ IIb/IIIa была, главным образом, обусловлена снижением частоты перипроцедурных инфарктов миокарда (ИМ) [3]. Результаты более поздних мета-анализов показали, что при ЧКВ у больных с ОКС использование ИГ IIb/IIIa на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) или ДАТТ, с одной стороны, приводит к значительному снижению смертности или частоты развития ишемических осложнений, с другой – увеличивает риск кровотечений [3, 4]. Появление более эффективных антиагре-

гантов – тикагрелора и прасутрела, действие которых начинается быстрее, чем у клопидогрела, привело к отказу от широкого применения ИГ IIb/IIIa во время ЧКВ. В настоящее время ИГ IIb/IIIa назначаются как спасительное средство при тромботических осложнениях ЧКВ или высоком риске их развития [5, 6], а также непереносимости ингибиторов P2Y₁₂ или АСК [7]. Меняющиеся клинические рекомендации и неопределенность терапевтической роли ИГ IIb/IIIa приводят к существенным различиям по частоте их использования. Так, по данным анализа 2019 г., частота применения ИГ IIb/IIIa в международной практике варьирует от менее 10% до почти 90% [8]. Данный обзор посвящен фармакологии различных ИГ IIb/IIIa, накопленной в доказательной базе их клинического применения, и мнениям экспертов о целесообразности их использования в разных клинических ситуациях при ЧКВ у больных с ОКС.

Сравнительная фармакология ИГ IIb/IIIa

В Российской Федерации в клинической практике использовались четыре ИГ IIb/IIIa: абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, монафрам. В настоящее время абциксимаб не применяется.

Абциксимаб и монафрам представляют собой моноклональные антитела, неконкурентно ингибирующие рецепторы Pb/IIIa и предотвращающие их связывания с фибриногеном и другими лигандами. Молекулярная масса абциксимаба 47,6 кДа [2], монафрама – около 100 кДа.

Эптифибатида и тирофибан конкурентно блокируют рецепторы Pb/IIIa за счет содержания последовательностей аминокислот, аналогичных гамма-цепи и альфа-цепи фибриногена [2]. Эптифибатида представляет собой циклический синтетический гептапептид, содержащий цепочку аминокислот с KGD-последовательностью, подобной последовательности барбурина – белка яда гремучих змей [1, 9]. Тирофибан является синтетическим пептидомиметиком, его молекула не содержит пептидных связей, но ее структура, созданная на основе тирозина, сходна с RGD-аминокислотной последовательностью [10]. Молекулярная масса конкурентных ИГ Pb/IIIa менее 1 кДа, поэтому их называют «малыми молекулами» [1].

Абциксимаб – Fab-фрагменты химерных мышино-человеческих 7E3 моноклональных антител. Свободный абциксимаб имеет короткий период полувыведения, но благодаря тесному взаимодействию с рецепторами Pb/IIIa препарат длительно циркулирует в плазме в форме, связанной с тромбоцитами, и обеспечивает более продолжительное действие, чем конкурентные ингибиторы [9, 11]. Используется болюсное внутривенное введение препарата с последующей 12-часовой инфузией. Агрегация тромбоцитов нормализуется в течение 48 ч после прекращения инфузии абциксимаба, остаточные эффекты действия препарата могут сохраняться более длительный период [1]. Абциксимаб взаимодействует не только со специфическим для тромбоцитов гликопротеином Pb/IIIa , $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -интегрином, но и с родственной молекулой $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрином, содержащимся в клетках сосудистой стенки, и в минорном количестве – в тромбоцитах.

Российский препарат монафрам представляет собой F(ab')_2 -фрагменты моноклональных мышинных антител, направленных против комплексоспецифичного эпитопа гликопротеина Pb/IIIa $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -интегрин. Химерное антитело 7E3 (7E3-абциксимаб) распознает другой эпитоп гликопротеина Pb/IIIa . В отличие от абциксимаба монафрам не взаимодействует с $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрином.

Исследования влияния монафрама [F(ab')_2 -фрагментов] на агрегацию тромбоцитов показали, что этот препарат при его болюсной инъекции в дозе 0,25 мг/кг оказывает примерно такое же действие, что и абциксимаб при введении 0,25 мг/кг болюсом в сочетании с 12-часовой инфузией со скоростью 0,125 мг/кг/мин [11]. Способность монафрама ингибировать агрегацию тромбоцитов с той же эффективностью, что и абциксимаб, в более низкой дозировке и без поддерживающей инфузии связана с более высокой степенью сродства двухвалентных F(ab')_2 фрагментов

FRaMon к рецепторам Pb/IIIa по сравнению с одновалентными Fab-фрагментами 7E3 (абциксимаб). Двухвалентный F(ab')_2 монафрам связывается с двумя молекулами гликопротеина Pb/IIIa на одном тромбоците, одновалентный Fab-фрагмент 7E3 может связываться только с одной молекулой. Эта способность монафрама была продемонстрирована в экспериментах *in vitro* [11]. Антиагрегационное действие монафрама сохраняется в течение 3 сут после болюсного введения за счет связанного с тромбоцитами препарата [11]. Действие препарата наиболее выражено в первые 24 ч, незначительное снижение агрегационной активности тромбоцитов может наблюдаться более 3 дней.

Тирофибан и эптифибатида конкурентно связываются с рецепторами гликопротеина Pb/IIIa тромбоцитов. По сравнению с антительными ИГ Pb/IIIa их действие короче из-за низкого сродства к рецепторам. Тирофибан обладает несколько большим сродством к рецепторам, чем эптифибатида. Время разобщения малых молекул с рецепторами Pb/IIIa составляет 10–15 с по сравнению с часами – для антительных ИГ Pb/IIIa , для поддержания их действия нужна устойчивая концентрация препаратов в плазме крови [11]. Конкурентные ИГ Pb/IIIa вводятся внутривенно болюсно с последующей инфузией. Период полувыведения препаратов составляет 2–2,5 ч, функция тромбоцитов восстанавливается в течение 4–8 ч после прекращения инфузии [1]. Конкурентные ИГ Pb/IIIa выводятся почками, при сниженной функции почек требуется коррекция доз препаратов [12].

Конкурентные ИГ Pb/IIIa вызывают быстро обратимый антагонизм, что может быть желательно у пациентов с кровотечением. Однако побочные эффекты антительных ИГ Pb/IIIa могут быть лучше нейтрализованы введением тромбоцитарной массы, которая не всегда дает желаемый эффект при использовании конкурентных ингибиторов [13].

Антительные ИГ Pb/IIIa разрушаются протеазами плазмы, их инактивация не зависит от функции почек, с осторожностью препараты могут использоваться даже у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² [12]. Клинико-фармакологические характеристики различных ИГ Pb/IIIa представлены в табл. 1.

История изучения и использования ИГ Pb/IIIa при ишемической болезни сердца

Наиболее убедительные доказательства эффективности применения ИГ Pb/IIIa у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) были получены для абциксимаба [2].

Первыми рандомизированными исследованиями, продемонстрировавшими снижение частоты развития осложнений при использовании абциксимаба в сочетании с гепарином и монотерапией АСК при проведении ЧКВ

Таблица 1. Клинико-фармакологические характеристики различных ИГ Пб/Ша

Характеристика	Антительные		Низкомолекулярные	
	абциксимаб	монафрам	эптифибатида	тирофибан
Химическая структура	Fab-фрагмент моноантител 7Е3	F(ab') ₂ -фрагмент моноантител FRaMon	KGD-содержащий циклический гептапептид	RGD-подобный пептидомиметик
Молекулярная масса, кДа	47,6	Около 100	0,832	0,495
Связывание	Неконкурентное с высокой степенью сродства	Неконкурентное с высокой степенью сродства, необратимое	Конкурентное с низкой степенью сродства, легко обратимое	Конкурентное с низкой степенью сродства, легко обратимое
Режим дозирования	Болюс 0,25 мкг/кг, инфузия 0,125 мкг/кг/мин (макс. 10 мкг/мин) в течение 12 ч	Болюс 0,25 мг/кг за 10–30 мин	Болюс 180 мкг/кг, инфузия 2 мкг/кг/мин в течение 12–72 ч	Болюс 25 мкг/кг или 10 мкг/кг, инфузия 0,15 мкг/кг/мин до 18 ч
Период полувыведения	Свободный – 10–30 мин, связанный – 10–15 ч	Свободный полностью выводится через 12 ч, связанный 6–7 дней	2,5 ч	Около 1,5 ч
Период восстановления функции тромбоцитов	48 ч, остаточные эффекты – несколько дней	6–7 дней	Около 4 ч	Около 8 ч
Путь выведения	Разрушение протеазами плазмы		Почечная экскреция	
Применение при хронической болезни почек	Требуется тщательная оценка риска кровотечений		Не рекомендуется при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²	Не рекомендуется при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² . При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ² – коррекция дозы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

у пациентов с высоким риском развития коронарных осложнений, были EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE. Первичной конечной точкой в оценке эффективности служила совокупность случаев смерти, нефатальных ИМ, повторных ЧКВ или операций коронарного шунтирования (КШ). Введение абциксимаба сопровождалось снижением относительного риска (ОР) развития 30-дневной первичной конечной точки на 35% ($p=0,008$), 56% ($p<0,001$), 51% ($p<0,001$), 23% ($p=0,012$) в каждом из указанных исследований соответственно. Снижение частоты развития ишемических осложнений в основном наблюдалось в первые 12–48 ч, но эта тенденция сохранялась в течение 3 лет наблюдения [2]. Конкурентные ИГ Пб/Ша в сочетании с гепарином и монотерапией АСК продемонстрировали подобное положительное влияние при плановых, неотложных или экстренных ЧКВ в исследованиях IMPACT II и RESTORE. Эптифибатида и тирофибан достоверно снижали частоту развития ишемических осложнений в течение 48 ч, однако степень снижения 30-дневной первичной конечной точки – суммы случаев смерти, ИМ или срочного повторного ЧКВ не достигла статистической значимости [2]. При увеличении вводимых доз эптифибатида и тирофибана в последующих исследованиях PURSUIT и PRISM-PLUS [14, 15] отмечено статистически значимое снижение 30-дневной частоты совокупности неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), которым проводилось ЧКВ. Однако в указанных рандомизированных исследованиях изучалось использование эптифибатида и тирофибана у больных с ОКСбпST неза-

висимо от выбора тактики лечения – консервативной или с проведением ЧКВ. В подгруппе больных, которым проводилось ЧКВ, рандомизации не было [14, 15].

В одном из первых клинических исследований абциксимаба (EPIC) показано, что введение препарата, помимо уменьшения частоты тромботических осложнений, снижало частоту повторной реваскуляризации с 22 до 16% в течение 6 мес ($p=0,007$) [16]. Это послужило поводом к предположению, что препарат может влиять на развитие рестеноза. В исследовании ERASER с использованием внутрисосудистого ультразвука не было подтверждено уменьшения выраженности рестеноза после введения абциксимаба при ЧКВ у больных со стабильной ИБС [2]. Однако в исследовании EPISTENT было показано, что у больных с высоким риском развития коронарных осложнений и сахарным диабетом абциксимаб снижал ОР рестеноза на 51% в течение 6 мес ($p=0,002$) [2]. Во всех этих исследованиях абциксимаб использовался на фоне введения гепарина и монотерапии АСК. Снижение частоты рестенозов объясняют плеiotропными эффектами препарата, приводящими к снижению пролиферации интимы и гладкомышечных клеток. В отличие от абциксимаба конкурентные ИГ Пб/Ша являются высокоспецифичными и не оказывают подобного воздействия.

Все описанные исследования проводились до появления клопидогрела. После введения ДАТТ в клиническую практику изучение эффективности использования ИГ Пб/Ша было продолжено. В исследовании ISAR-REACT были рандомизированы 2159 пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ, получивших 600 мг клопидо-

грела не позднее чем за 2 ч до вмешательства. Почти 50% больных во время процедуры получили абциксимаб. Применение ИГ Пб/Ша не повлияло на частоту развития первичной конечной точки – сумму случаев смерти, ИМ или срочного повторного ЧКВ в течение 30 дней [1]. Сходное исследование ISAR-SWEET с участием 701 пациента со стабильной ИБС и сахарным диабетом также не выявило положительного эффекта от применения абциксимаба [1]. В исследовании ISAR-REACT 2 изучали использование абциксимаба у больных с ОКСбпСТ при выполнении ЧКВ на фоне приема клопидогрела в дозе 600 мг, не менее чем за 2 ч до процедуры. В группе абциксимаба наблюдалось снижение суммы случаев смерти, ИМ и неотложных ЧКВ в течение 30 дней по сравнению с плацебо. При анализе подгрупп оказалось, что этот эффект проявлялся только у пациентов с повышенным уровнем кардиоспецифичного тропонина в крови (с ИМ без подъема сегмента ST – ИМбпСТ) и отсутствовал при нестабильной стенокардии [1]. В 2005 г. был опубликован мета-анализ 11 рандомизированных клинических исследований по применению абциксимаба у больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ). Мета-анализ показал, что использование ИГ Пб/Ша связано со значительным снижением летальности через 30 дней и в отдаленном периоде после первичного ЧКВ, но не у пациентов, получивших тромболитическую терапию. Частота рецидивов ИМ в течение 30 дней значительно снижалась у всех пациентов, получивших абциксимаб, независимо от тактики реперфузионной терапии. Применение абциксимаба в сочетании с фибринолитической терапией приводило к значительному увеличению частоты клинически значимых кровотечений [17]. Другой мета-анализ, опубликованный в 2007 г., также продемонстрировал снижение числа смертей от всех причин и частоты развития повторного ИМ в течение 3 лет в группах абциксимаба у больных, подвергнутых первичному ЧКВ по поводу ОКСпСТ [18]. Оба мета-анализа в основном включали исследования, проведенные до начала применения ингибиторов P2Y12.

В некоторых исследованиях сравнивалась эффективность антительных и конкурентных ИГ Пб/Ша при проведении ЧКВ. В исследовании TARGET больных с различными формами ИБС, за исключением ОКСпСТ, которым проводилось ЧКВ, рандомизировали двойным слепым методом для введения абциксимаба или тирофибана в дополнение к АСК, клопидогрелу и гепарину. Первичной конечной точкой была сумма случаев смерти, ИМ или повторной реваскуляризации в течение 30 дней. Введение абциксимаба по сравнению с тирофибаном обеспечило снижение абсолютного риска развития конечной точки на 1,54% (6,01% против 7,55%, $p=0,037$). Авторы пришли к выводу, что тирофибан обеспечивает меньшую защиту от острых коронарных осложнений, чем абциксимаб [2]. Однако в двух

мета-анализах, один из которых включал 5 рандомизированных исследований, а другой 6 рандомизированных исследований и 4 регистра, сравнивающих эффективность тирофибана или эптифибатида с абциксимабом у больных с ОКСпСТ при проведении первичного ЧКВ с использованием АСК в сочетании с клопидогрелом, статистически значимых различий по числу неблагоприятных исходов выявлено не было [19, 20].

Еще в ранних исследованиях (GUSTO IV) показано, что положительное влияние абциксимаба наблюдается в основном при проведении ЧКВ [21]. В настоящее время очевидно, что применение всех ИГ Пб/Ша для лечения больных с ОКС без проведения ЧКВ не улучшает клинические результаты [2].

Эффекты применения ИГ Пб/Ша в сочетании с клопидогрелом у больных с ОКС оценивали в исследованиях, посвященных применению бивалирудина. В исследованиях ACUITY и ISAR-REACT 4 сравнивали различные антитромботические режимы при срочном ЧКВ у пациентов с ОКС – монотерапию бивалирудином, бивалирудин в сочетании с ИГ Пб/Ша и гепарин в сочетании с ИГ Пб/Ша. Монотерапия бивалирудином была ассоциирована со значительным снижением частоты клинически значимых кровотечений без существенных различий по числу объединенных клинических исходов – ишемических осложнений и кровотечений [1]. Первоначально при анализе результатов было непонятно, что в большей степени повлияло на частоту кровотечений – вид антикоагулянта или добавление к терапии ИГ Пб/Ша. К настоящему времени получены данные других исследований и национальных регистров по применению бивалирудина и гепарина во время ЧКВ с избирательным использованием ИГ Пб/Ша. По результатам всех проведенных исследований выполнен мета-анализ, на основании которого сделан вывод, что увеличение числа клинически значимых кровотечений обусловлено обязательным использованием ИГ Пб/Ша [5]. Полученные данные и появление новых ингибиторов P2Y12 с более быстрым началом действия привели к отказу от обязательного применения ИГ Пб/Ша [1].

ИГ Пб/Ша при современном лечении больных с ОКС

Рекомендации, опубликованные в последние годы, свидетельствуют, что у больных с хронической формой ИБС ИГ Пб/Ша следует использовать только как «спасительное средство» при развитии тромботических осложнений ЧКВ. У пациентов с ОКС ИГ Пб/Ша также могут применяться при ЧКВ у больных с массивным тромбом коронарной артерии, высоким риском развития тромботических осложнений, феномене «no-reflow» [5, 6]. Такой вариант применения ИГ Пб/Ша не изучал-

ся в рандомизированных клинических исследованиях. Кроме того, показания к назначению ИГ Пб/Ша остаются несколько неопределенными. Для понимания того, как применяются ИГ Пб/Ша при ОКС в клинической практике, выполнено несколько наблюдательных исследований. В США в 2018 г. проведен опрос клинических кардиоваскулярных фармакологов, принимающих участие в лечении пациентов с ОКС [22]. Как выяснилось, при ОКСпСТ 65,2% фармакологов назначают ИГ Пб/Ша во время ЧКВ пациентам, предварительно не получившим нагрузку ингибиторами P2Y12, больным с массивным тромбом в коронарной артерии или при развитии тромботических осложнений. Среди оставшихся фармакологов 15,9% считают, что ИГ Пб/Ша стоит использовать только при развитии осложнений во время ЧКВ, 4,3% – только при наличии массивного тромба, 4,3% – только у пациентов, предварительно не получивших нагрузку ингибиторами P2Y12, 8,7% – у всех больных с ОКСпСТ, 1,4% никогда не используют эти препараты. Большинство опрошенных предпочитают применять конкурентные ИГ Пб/Ша, абциксимаб применяют только 14,5%, при этом 78,3% используют ИГ Пб/Ша в качестве альтернативы кангрелору. При ОКСбпСТ только 49,3% фармакологов применяют ИГ Пб/Ша у больных, предварительно не получивших нагрузку ингибиторами P2Y12, при массивном тромбе в коронарной артерии или при развитии тромботических осложнений во время ЧКВ, 18,8% используют эти препараты только при развитии осложнений во время ЧКВ, 10,1% – только у больных с массивным тромбом в коронарной артерии, 8,7% – у всех пациентов, предварительно не получивших нагрузку ингибиторами P2Y12, 4,3% – у всех пациентов с ОКСбпСТ, 7,2% не используют ИГ Пб/Ша у этой категории больных, 1,4% не согласны ни с одной из представленных точек зрения. При ОКСбпСТ большинство опрошенных также применяют эптифибатид и тирофибан, абциксимаб – только 2,9%, 76,8% используют ИГ Пб/Ша в качестве альтернативы кангрелору [22]. В итоге для выбора конкретного препарата авторы предлагают учитывать три фактора: эффективность, стоимость и фармакологический профиль. Большинство специалистов считают, что кроме использования во время ЧКВ, ИГ Пб/Ша могут быть альтернативой кангрелору в качестве «моста» перед большим хирургическим вмешательством у пациентов, недавно перенесших стентирование.

В наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS оценивалась частота развития рецидивов ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), повторных ЧКВ, смерти и кровотечений в течение 6 нед при различных вариантах использования ИГ Пб/Ша при проведении ЧКВ у больных с ОКС в эпоху современных ингибиторов P2Y12. Для наблюдения был вклю-

чен 11781 пациент из 233 госпиталей США, госпитализированных с ИМ с 2010 по 2012 г., которым проводилось ЧКВ. Выбор тактики лечения определялся лечащим врачом. У 4983 (42,2%) больных ИГ Пб/Ша при ЧКВ использовались рутинно с учетом противопоказаний тем, кто не получал ингибиторы P2Y12. Из этих больных 740 получили прасугрел или тикагрелор и 4243 – клопидогрел. У 229 (3,4%) пациентов ИГ Пб/Ша назначались для лечения осложнений ангиографии или клинических осложнений ЧКВ. Не получили ИГ Пб/Ша 6798 больных. Обязательное использование ИГ Пб/Ша было ассоциировано с увеличением частоты клинически значимых кровотечений и не снижало частоту развития ишемических осложнений независимо от выбора антикоагулянта и времени назначения ингибиторов P2Y12. У больных, получивших прасугрел или тикагрелор, частота кровотечений была выше, но различия не были статистически значимыми [2].

В британском наблюдательном исследовании также сравнивали тактику обязательного применения ИГ Пб/Ша с селективным при проведении первичного ЧКВ у больных с ОКСпСТ. В исследование были включены данные обо всех первичных ЧКВ, проведенных в Англии с января 2009 г. по апрель 2015 г. – 110 327 случаев. У больных, перенесших за этот период несколько ИМ с подъемом сегмента ST, учитывалось только первое ЧКВ. Пациенты с ИМ вследствие тромбоза или рестеноза стента были исключены из анализа. В группу селективного использования ИГ Пб/Ша были включены больные, которым ЧКВ проводилось в центрах, где ИГ Пб/Ша вводились менее 25% больных, а в группу обязательного применения – более 75% пациентов. Число больных в исследуемых когортах получилось примерно одинаковым – 28 417 в группе селективного использования и 26 909 в группе обязательного. Демографические и медицинские характеристики групп оказались сопоставимыми. Наблюдалась некоторая разница в сопутствующей антитромботической терапии. В группе обязательного применения ИГ Пб/Ша клопидогрел использовался чаще прасугрела или тикагрелора, а бивалирудин – реже гепарина. В группе обязательного использования ИГ Пб/Ша 66% больных получили клопидогрел, 6% – бивалирудин, в группе селективного использования – 47% получили клопидогрел и 30% – бивалирудин. Общая смертность в течение года была достоверно ниже в группе обязательного использования ИГ Пб/Ша (9,7% против 11,0% соответственно; $p < 0,001$). Дополнительно проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что снижение риска смерти от всех причин в группе обязательного применения ИГ Пб/Ша не зависело от выбора ингибитора P2Y12 [8]. Отчасти сходные результаты были получены при анализе данных Национального сердечно-сосудистого ре-

гистра CathPCI (США). В исследование были включены пациенты с ОКС, пролеченные с помощью ЧКВ в период с июля 2009 г. по сентябрь 2011 г., в общей сложности почти 1 млн больных. В качестве ингибитора P2Y12 большинство пациентов получили клопидогрел, у 11% больных использовался прасутрел. Применение ИГ Пб/Ша было ассоциировано со снижением госпитальной летальности от всех причин и увеличением числа клинически значимых кровотечений. Анализ в подгруппах показал, что использование ИГ Пб/Ша было связано со снижением госпитальной летальности у больных с ОКСпСТ, но не с ОКСбпСТ; у пациентов с высоким риском смерти, определенным на основе клинических характеристик [2].

Полученные результаты отчасти могут объясняться нарушением всасывания пероральных ингибиторов P2Y12 у многих из больных этой категории. При ОКСпСТ для купирования болевого синдрома часто используется морфин, задерживающий абсорбцию ингибиторов P2Y12. Потенциально это может приводить к увеличению риска развития тромботических осложнений. Свидетельство в пользу такого влияния морфина было получено при анализе результатов исследования ATLANTIC, посвященного изучению целесообразности догоспитального назначения тикагрелора перед первичным ЧКВ у больных с ОКСпСТ. Преимущество раннего назначения тикагрелора было продемонстрировано только у больных, не получивших морфин [23]. По данным другого исследования, у пациентов с ОКСпСТ, получивших морфин, размер инфаркта был больше, чем у не получивших наркотический анальгетик [24]. С целью изучения возможного положительного влияния обязательного использования ИГ Пб/Ша во время ЧКВ у больных, получивших морфин, в одном из сердечно-сосудистых центров Англии было проведено специальное исследование. В марте 2015 г. в этой больнице был введен протокол обязательного применения тирофибана при первичном ЧКВ у пациентов, получивших морфин до или вскоре после нагрузочной дозы ингибиторов P2Y12. В 2017 г. было проведено сравнение двух групп больных, поступивших в стационар с ОКСпСТ, тех, кому ЧКВ проводилось с апреля 2012 г. по февраль 2015 г., и тех, кому ЧКВ проводилось с марта 2015 г. по февраль 2017 г., суммарно 3224 человека. В течение всего периода наблюдения больные получали современные ингибиторы P2Y12 – тикагрелор или прасутрел. При проведении ЧКВ всегда использовался нефракционированный гепарин. Существенных различий по клиническим и обусловленным ЧКВ характеристикам пациентов между двумя изучаемыми группами не наблюдалось, за исключением более частого использования радиального доступа после введения нового протокола лечения. После введения нового протокола лечения в марте 2015 г. частота использования ИГ Пб/Ша увеличилась с 42,4 до 69,9%. Подтвержденный тромбоз стента в течение 30 дней после

вмешательства был зарегистрирован у 33 пациентов. В 1-й группе число тромбозов стента было достоверно выше: в 1,3% случаев (у 26 из 1973 больных) по сравнению с 0,6% случаев (у 7 из 1251) во 2-й ($p=0,037$). У 29 из 33 больных тромбоз стента развился в течение 1-х суток после ЧКВ. Информация об использовании морфина была доступна для 30 из 33 пациентов, 27 (90%) из 30 человек получили морфин, а 23 из этих 27 больных не вводили ИГ Пб/Ша [25]. Различия по летальности в двух исследуемых группах в течение 30 дней после ЧКВ не наблюдались. Полная информация обо всех случаях кровотечений в течение 30 дней была доступна только для 374 человек. У больных, получивших ИГ Пб/Ша, частота кровотечений была выше. Увеличение частоты умеренных или тяжелых кровотечений GUSTO после введения нового протокола лечения было незначительным (1,7% против 2,8% соответственно; $p=0,47$). Несмотря на недостатки дизайна исследования, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что обязательное использование ИГ Пб/Ша при ЧКВ у больных с ОКСпСТ, получивших морфин, защищает от тромбоза стента.

Снижение антиагрегантного действия пероральных ингибиторов P2Y12 у больных с ОКС может наблюдаться после сердечно-легочной реанимации или вследствие кардиогенного шока. У таких больных наблюдаются гастропарез, замедленное всасывание препаратов. У реанимированных пациентов может не быть назогастрального зонда к моменту их поступления в рентгеноперационную, что делает невозможным пероральный прием лекарственных препаратов. В 2021 г. был проведен мета-анализ, оценивающий эффективность использования ИГ Пб/Ша у больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком. В работу были включены данные 1216 пациентов из 1 рандомизированного и 6 наблюдательных исследований; 720 пациентов получили ИГ Пб/Ша и 496 больных находились в контрольной группе. У 66% пациентов, пролеченных ИГ Пб/Ша, использовался абциксимаб, у 22% – эптифибатид, для 12% больных неизвестно, какой препарат использовался. В группе применения ИГ Пб/Ша было больше больных с артериальной гипертензией, в контрольной группе – мужчин и курящих пациентов. Введение ИГ Пб/Ша ассоциировалось со снижением ОР смерти на 45% (ОР 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,35–0,85; $p=0,007$) в течение 30 дней и на 49% в течение 1 года (ОР 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82; $p=0,005$). Однако снижение ОР смерти в течение 30 дней преимущественно было получено за счет исследований, включавших пациентов, получивших лечение до 2000 г. [26]. Более низкая смертность в течение года при использовании ИГ Пб/Ша сохранялась и при анализе только тех исследований, которые не включали пациентов, получивших лечение до 2000 г. Кроме того, в работе показано, что использование ИГ Пб/Ша сопровождалось двукрат-

ным увеличением вероятности достижения кровотока TIMI 3 после ЧКВ. Терапия ИГ Пб/Ша не сопровождалась увеличением риска кровотечений (ОР 1,0; 95% ДИ 0,55–1,83; $p=0,99$). При метарегрессионном анализе выявлено, что наибольшее преимущество при применении ИГ Пб/Ша получено для больных, у которых не использовалась внутриаортальная баллонная контрпульсация ($Z=-1,57$; $p=0,005$). Следует отметить, что пациенты, не нуждающиеся в инвазивной искусственной вентиляции легких, которым не проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация, чаще получали абциксимаб. Авторы одного из включенных в мета-анализ исследований предполагают, что клиническая польза абциксимаба при кардиогенном шоке обусловлена не проходимость инфарктсвязанной артерии, а противовоспалительными эффектами препарата и влиянием на микроциркуляторное русло. Этот вывод был сделан на основании полученных данных об отсутствии влияния абциксимаба на частоту повторных ЧКВ, введение препарата снижало только летальность. Кроме того, большее число летальных исходов было обусловлено рефрактерной к лечению левожелудочковой недостаточностью и не зависело от состояния инфарктсвязанной артерии. Положительное влияние абциксимаба на коронарную микроциркуляцию объясняют снижением дистальной эмболизации и ингибированием прямого взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов с эндотелием после реперфузии [26]. Есть данные, что у больных, получивших абциксимаб, быстрее восстанавливается локальная сократимость в перинфарктной зоне. Этот эффект особенно важен у пациентов с кардиогенным шоком и может играть решающую роль в снижении летальности. В нескольких других, не включенных в мета-анализ исследованиях, также выявлено положительное влияние абциксимаба или любых ИГ Пб/Ша на летальность пациентов с кардиогенным шоком [26]. В то же время в 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, по данным которого использование абциксимаба при ЧКВ у больных с ИМпСТ, осложненным кардиогенным шоком, не повлияло на летальность в течение года [27]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Однако очевидно, что парентеральный путь введения и быстрое начало действия ИГ Пб/Ша делают препараты этой группы особенно актуальными у больных с кардиогенным шоком. В одной из работ показано, что у больных, находящихся в коматозном состоянии после остановки сердца, перенесших ЧКВ, клопидогрел с нагрузочной дозой не влиял на функцию тромбоцитов в течение 48 ч. Эпителифатид оказывал значительное антиагрегантное действие сразу после введения [26]. Результаты ранее проведенных исследований также подтверждают все изложенное. В мета-анализе с участием более 7 000 пациентов из рандоми-

зированных исследований, оценивавших применение ИГ Пб/Ша у больных с ИМпСТ, подвергшихся первичному ЧКВ, получавших монотерапию АСК или ДАТТ, введение ИГ Пб/Ша было ассоциировано со снижением летальности на 25%. Метарегрессионный анализ показал, что это преимущество наблюдается только у пациентов с самым высоким риском смерти [2].

В 2021 г. опубликованы результаты наблюдательного исследования, проведенного в одном из сосудистых центров Нормандии, показавшего безопасность использования ИГ Пб/Ша в сочетании с современными ингибиторами P2Y12 у больных с ИМпСТ [28]. В исследование включены 824 пациента, подвергшихся первичному ЧКВ радиальным доступом, получивших тикагрелор или прасугрел. ИГ Пб/Ша назначались по усмотрению лечащего врача пациентам с массивным тромбозом коронарной артерии, при феномене «no-reflow» или развитии тромботических осложнений ЧКВ. В итоге 338 больных получили ИГ Пб/Ша, у 486 эти препараты использованы не были. В 95% случаев назначения ИГ Пб/Ша был использован тирофибан. В анализ эффективности и безопасности ИГ Пб/Ша были включены 676 пациентов. Статистически значимых различий в ПО госпитальной и трехмесячной летальности, частоте развития ишемических осложнений и клинически значимых кровотечений (BARC ≥ 2) не выявлено. В группе больных с применением ИГ Пб/Ша было больше пациентов с кардиогенным шоком, артериальной гипотонией, остановкой сердца во время ЧКВ, что может быть одним из объяснений отсутствия различий по частоте развития ишемических осложнений и летальных исходов. Авторы исследования предполагают, что одинаковая частота клинически значимых кровотечений в обеих группах могла быть связана с тщательной оценкой лечащим врачом совокупного риска перед принятием решения о назначении ИГ Пб/Ша. Однако у больных, получивших ИГ Пб/Ша, были более высокие оценки по шкале CRUSADE. Использование радиального доступа у всех больных и эноксапарина в 99% случаев в обеих группах могло способствовать безопасному применению ИГ Пб/Ша [28].

Помимо ИГ Пб/Ша, с целью снижения тромботического риска у больных с нарушением всасывания и метаболизма пероральных ингибиторов P2Y12 или нецелесообразностью их использования перед неотложным большим хирургическим вмешательством может использоваться кангрелор. По данным литературы, препарат начинает действовать быстрее и является более управляемым, чем ИГ Пб/Ша [1]. Использование препарата ограничено его высокой стоимостью. В РФ кангрелор не зарегистрирован. Несмотря на это, частота назначения ИГ Пб/Ша в РФ остается очень низкой. По данным Российского регистра ОКС «РЕКОРД 3» (2015 г.), ча-

стота использования ИГ IIb/IIIa у больных с ОКС была менее 1% [29]. В итоге ЧКВ было выполнено 55% больных с ИМпST и 20% пациентов с ОКСбпST. Однако даже после учета числа проведенных ЧКВ частота использования ИГ IIb/IIIa получается гораздо ниже, чем в аналогичных наблюдательных исследованиях в других странах. Так, в исследовании, проведенном в Нормандии в 2015–2018 гг., частота использования ИГ IIb/IIIa при проведении первичного ЧКВ составила 41%, во французском регистре French FAST-MI по ИМпST, включавшем больных, которые получали тромболитическую терапию, – 24% (2015 г.), в исследовании ATLANTIC – 43% [28].

Таким образом, парентеральные ИГ IIb/IIIa остаются актуальной группой препаратов для лечения ряда больных с ИБС, особенно с ОКС. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что большинство специалистов в настоящее время предпочитают использовать конкурентные ИГ IIb/IIIa. Это, по-видимому, обусловлено меньшей стоимостью конкурентных ИГ IIb/IIIa и надеждой на снижение риска клинически значимых кровотечений по сравнению с антигепаринными ИГ IIb/IIIa. Тем не менее, в ряде клинических исследований статистически значимых различий по частоте кровотечений при использовании антигепаринных и конкурентных ИГ IIb/IIIa не получено [19, 20]. Период полувыведения антигепаринных ИГ IIb/IIIa существенно больше периода полувыведения «малых молекул». Однако влияние антигепаринных ИГ IIb/IIIa может быть нейтрализовано введением тромбоцитарной массы, которая может не влиять на действие конкурентных ИГ IIb/IIIa [13]. Наибольшая доказательная база для положительного влияния препарата, в том числе на летальность в отдаленном периоде у больных с ОКС, представлена для абциксимаба. Конкурентные ИГ IIb/IIIa выводятся почками, у больных с хронической болезнью почек их применение существенно ограничено. Антигепаринные ИГ IIb/IIIa метаболизируются другим путем, абциксимаб с осторожностью можно применять даже у пациентов с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² [12]. Монафрам удобен для применения за счет однократного болюсного введения. Результаты, полученные при исследовании антиагре-

гационных эффектов монафрама *in vitro* и при внутривенном введении, показали, что по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов монафрам не уступает абциксимабу [11]. Исследование безопасности монафрама показало, что препарат существенно не отличается от других ИГ IIb/IIIa по частоте развития кровотечений и тромбоцитопений, иммуногенность монафрама сопоставима с иммуногенностью других антигепаринных препаратов, частота аллергических реакций невысокая [10, 11].

Заключение

Парентеральные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa остаются идеальным средством для быстрого мощного временного подавления функции тромбоцитов в ситуациях, когда это необходимо и другие антиагреганты не действуют. Эти препараты хорошо зарекомендовали себя в качестве дополнительного вмешательства во время ЧКВ. В настоящее время рациональность введения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при тромботических осложнениях ЧКВ или феномене «no-reflow» не вызывает сомнения. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa могут быть использованы при проведении ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом с повреждением миокарда и массивным тромбом в коронарной артерии или повышенным риском тромботических осложнений. У пациентов с острым коронарным синдромом, особенно у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и его осложненным течением, высокий тромботический риск, оправдывающий введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa во время ЧКВ, в ряде случаев может быть недооценен. Необходимы дальнейшие клинические исследования для определения терапевтической роли ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у больных с острым коронарным синдромом в условиях современной анти-тромботической терапии.

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Фрамон»

Статья поступила 30.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2019;13:175394471989327. DOI: 10.1177/1753944719893274
2. Centurión OA. Current Role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in the Therapeutic Management of Acute Coronary Syndromes in the Stent Era. *Journal of Cardiology & Current Research*. 2016;5(4):1–11. DOI: 10.15406/jccr.2016.05.00175
3. Safley DM, Venkitachalam L, Kennedy KF, Cohen DJ. Impact of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(12):1574–82. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.04.031
4. Sethi A, Bajaj A, Bahekar A, Bhuriya R, Singh M, Ahmed A et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with or without thienopyridine pretreatment improve outcomes after primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST elevation myocardial infarction: a meta-regression of randomized controlled trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;82(2):171–81. DOI: 10.1002/ccd.24653
5. 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 el-

- elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
6. Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu., Komarov A.L., Konstantinova E.V., Panchenko E.P. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEMI). *Eurasian heart journal*. 2020;1(30):4–77. [Russian: Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1(30):4–77]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
7. Tummala R, Rai MP. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. [PMID: 32119263]. In: *StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2022*.
8. Orzalkiewicz M, Hodson J, Kwok CS, Ludman PF, Giblett JP, George S et al. Comparison of Routine Versus Selective Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Usage in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the British Cardiovascular Interventional Society). *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(3):373–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.05.010
9. Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb-IIIa antagonists: Glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(4):672–82. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03879.x
10. Mazurov A.V. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndrome. Current questions of heart and vascular diseases. 2008;4:24–30. [Russian: Мазуров А.В. Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa при остром коронарном синдроме. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2008;4:24–30]
11. Mazurov AV, Pevzner DV, Antonova OA, Byzova TV, Khaspekova SG, Semenov AV et al. Safety, inhibition of platelet aggregation and pharmacokinetics of F(ab')₂ fragments of the anti-glycoprotein IIb-IIIa monoclonal antibody FRaMon in high-risk coronary angioplasty. *Platelets*. 2002;13(8):465–77. DOI: 10.1080/0953710021000057839
12. 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
13. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche J-M, Heuer H et al. Randomized Comparison of Eptifibatide Versus Abciximab in Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(6):463–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.093
14. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(7):436–43. DOI: 10.1056/NEJM199808133390704
15. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(21):1488–97. DOI: 10.1056/NEJM199805213382102
16. Topol Eric J, Califf Robert M, Weisman Harlan F, Ellis Stephen G, Tcheng James E, Worley S et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa iritegrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *The Lancet*. 1994;343(8902):881–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90007-8
17. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann F-J et al. Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759–65. DOI: 10.1001/jama.293.14.1759
18. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *European Heart Journal*. 2007;28(4):443–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl472
19. Gurm HS, Tamhane U, Meier P, Grossman PM, Chetcuti S, Bates ER. A Comparison of Abciximab and Small-Molecule Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Contemporary Randomized Controlled Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(3):230–6. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847996
20. Ottani F, La Vecchia L, De Vita M, Catapano O, Tarantino F, Galvani M. Comparison by Meta-Analysis of Eptifibatide and Tirofiban to Abciximab in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(2):167–174.e1. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.012
21. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *The Lancet*. 2001;357(9272):1915–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05060-1
22. Beavers CJ, Jennings DL. Use of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in the Modern Era of Acute Coronary Syndrome Management: A Survey of Cardiovascular Clinical Pharmacists. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;34(3):372–7. DOI: 10.1177/0897190019872386
23. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):1016–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1407024
24. de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Urban D et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(9):727–34. DOI: 10.1007/s00392-015-0835-2
25. Zwart B, Yazdani M, Ow KW, Richardson JD, Iqbal J, Gunn JP et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa antagonists to prevent stent thrombosis in morphine-treated patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2020;31(2):174–8. DOI: 10.1080/09537104.2019.1665642
26. Saleiro C, Teixeira R, De Campos D, Lopes J, Oliveiros B, Costa M et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):85. DOI: 10.1186/s40560-020-00502-y
27. De Felice F, Tomassini F, Fiorilli R, Gagnor A, Parma A, Cerrato E et al. Effect of Abciximab Therapy in Patients Undergoing Coronary Angioplasty for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation Journal*. 2015;79(7):1568–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0053
28. Blanchart K, Heudel T, Ardouin P, Lemaitre A, Briet C, Bignon M et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y12 inhibitors. *Clinical Cardiology*. 2021;44(8):1080–8. DOI: 10.1002/clc.23654
29. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». *Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара*. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24

Резник Е. В.^{1,2,3,4}, Дубинин Н. М.¹, Халатова Е.¹, Назаров И. С.¹, Кац В. А.², Брылев Л. В.², Дворников А. С.¹

¹ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ», Москва, Россия

БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ТРЕТИЧНОГО СИФИЛИСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В практике кардиолога могут встречаться боль в грудной клетке и сердечная недостаточность специфической этиологии, в том числе на фоне кардиоваскулярного сифилиса. Представлен пациент 49 лет с болью в грудной клетке, сердечной недостаточностью, неврологической симптоматикой на фоне протекающего третичного сифилиса. В анамнезе - противосифилитическая терапия за 30 лет до настоящей госпитализации. После дообследования подтвержден нейро- и кардиоваскулярный сифилис: тяжелая аортальная регургитация, сифилитический миокардит. Третичный сифилис - редкая, но актуальная проблема врачей разной специализации, в том числе кардиологов. Эта патология требует повышенной врачебной настороженности и междисциплинарного взаимодействия для ранней диагностики, эффективного и безопасного лечения заболевания и улучшения прогноза пациентов.

Ключевые слова Нейросифилис; кардиоваскулярный сифилис; хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования Reznik E.V., Dubinin N.M., Halatova E., Nazarov I.S., Kac V.A., Brylev L.V. et al. Chest pain and chronic heart failure as a manifestation of tertiary syphilis: clinical case. Kardiologiya. 2022;62(4):73–76. [Russian: Резник Е.В., Дубинин Н.М., Халатова Е., Назаров И.С., Кац В.А., Брылев Л.В. и др. Боль в грудной клетке и сердечная недостаточность как манифестация третичного сифилиса: клинический случай. Кардиология. 2022;62(4):73–76]

Автор для переписки Резник Елена Владимировна. E-mail: elenaresnik@gmail.com

Введение

Третичный (поздний) сифилис развивается через 3–30 лет после заражения и характеризуется поражением различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой и нервной. Заболеваемость всеми формами сифилиса в Российской Федерации в 1997 г. составляла 277,3 на 100 000 населения, в 2018 г. снизилась в 16,6 раз и составила 16,7 на 100 000 населения [1, 2]. Несмотря на снижение общей заболеваемости сифилисом, увеличивается распространенность его поздних манифестных форм, в том числе сочетанного нейро- и кардиоваскулярного сифилиса (КВС) [2–4]. КВС часто приводит к летальным исходам, что обусловлено поздней диагностикой, на момент которой значительной части больных уже показано хирургическое лечение (протезирование аорты, аортального клапана). Актуален вопрос лечения больных с сочетанным КВС и нейросифилисом ввиду недостаточной эффективности и безопасности предложенных в настоящее время схем терапии [5]. В данной статье представлен клинический случай пациента с сочетанным нейро- и кардиоваскулярным сифилисом.

Описание клинического случая

Пациент 49 лет госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи с направительным диагнозом «острый холецистит» в связи с беспокоившими в течение 3-х дней приступообразными жгучими болями уме-

ренной интенсивности в левой половине грудной клетки без связи с физической нагрузкой с иррадиацией в шею, эпигастральную область, купировавшимися самостоятельно в течение 15–30 секунд и сопровождавшимися непроизвольным мочеиспусканием. В течение 3-х дней также отмечал одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, желтушность кожных покровов, повышение температуры тела до 37,5°C. Артериальную гипертензию, сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, дизурические явления в анамнезе, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков отрицал. В возрасте 19 лет во время службы в армии лечился от сифилиса, после этого не обследовался. Женат, двое детей. Жена жалоб, свидетельствующих о патологии внутренних органов, не предъявляла, не обследовалась.

При осмотре пациента обращало на себя внимание беспокойство, гневливость, выраженная пульсация в области проекции плечевых артерий, общих сонных артерий («пляска каротид»), положительный симптом де Мюссе, анизокория, субиктеричность склер. При аускультации сердца отмечалось ослабление I и II тонов, выслушивался голодистолический шум, начинающийся сразу после II тона, убывающего характера с максимумом во II межреберье справа от грудины, проводящийся в точку Боткина-Эрба и на верхушку, усиливающийся на выдохе и при наклоне вперед. Артериальное давление 120/50 мм рт.ст.

Частота сердечных сокращений 88 в минуту. При лабораторном исследовании выявлен нейтрофильный (84%) лейкоцитоз $12,6 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 45 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 25 мг/л, повышение уровня аланиноаминотрансферазы (АЛТ) до 393 МЕ/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 926 МЕ/л; гамма-глутамилтранспептидазы до 212 МЕ/л, общего билирубина до 25,2 мкмоль/л, мочевины до 16,2 ммоль/л, калия до 6,3 ммоль/л, креатинина до 265 мкмоль/л, снижение рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ скорости клубочковой фильтрации до 23 мл/мин/1,73 м², повышение содержания креатинфосфокиназы общей до 368 ЕД/л, МВ фракции до 35,6 ЕД/л, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 8630 пг/мл, международного нормализованного отношения (МНО) до 1,71, D-димера до 6786 мкг/л, тропонина I до 0,47 (референтные значения 0–0,1) мкг/л без динамики при повторных измерениях, нормальные уровни липидов сыворотки крови.

На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 93 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При дуплексном сканировании вен нижних конечностей признаков тромбоза глубоких вен не выявлено, при КТ-ангиопульмонографии – признаки кардиомегалии, данных за тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) не получено (рис. 1). При УЗИ органов брюшной полости и почек выявлена гепатомегалия, диффузные изменения печени и почек. При МРТ головного мозга с контрастированием выявлены признаки сосудистой энцефалопатии.

При трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено расширение всех камер сердца (конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 246,2 мл), снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 18% за счет диффузного гипокинеза ЛЖ, его эксцентрическая гипертрофия (толщина межжелудочковой перегородки 1,24 см, задней стенки 1,2 см). Аорта уплотнена, на уровне синусов Вальсальвы диаметр 3,44 см, в области синотубулярного соединения – 2,94 см, в восходящем отделе расширена до 4,29 см. Аортальный клапан (АК) трехстворчатый, створки уплотнены, деформированы, аортальная регургитация III степени (рис. 2), градиент давления на АК 13,4/6,6 мм рт. ст. Правый желудочек расширен (конечно-диастолический размер 55 мм), площадь правого предсердия составила 28 см². При визуализации трехстворчатого клапана выявлена регургитация II степени узким потоком, систолическое давление в легочной артерии повышено до 50 мм рт. ст. Консультирован сердечно-сосудистым хирургом: от оперативного лечения ввиду высокого операционного риска (www.euroscore.org, Euroscore II 55,49%) решено воздержаться.

Рисунок 1. КТ-ангиопульмонография

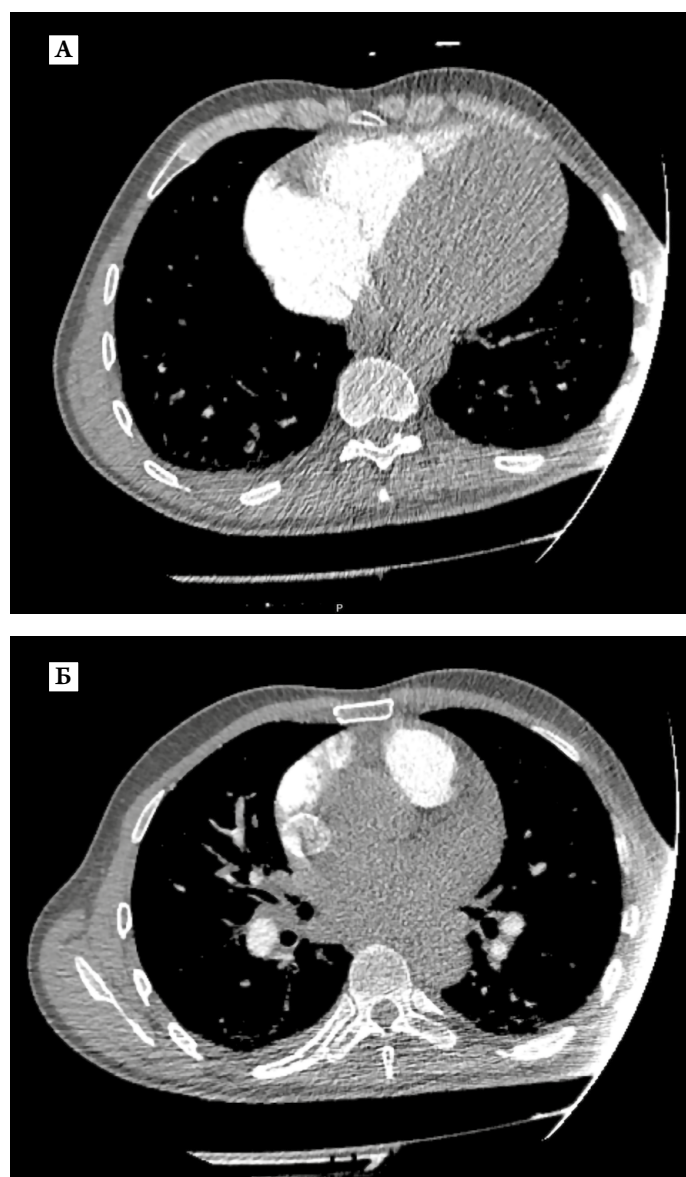
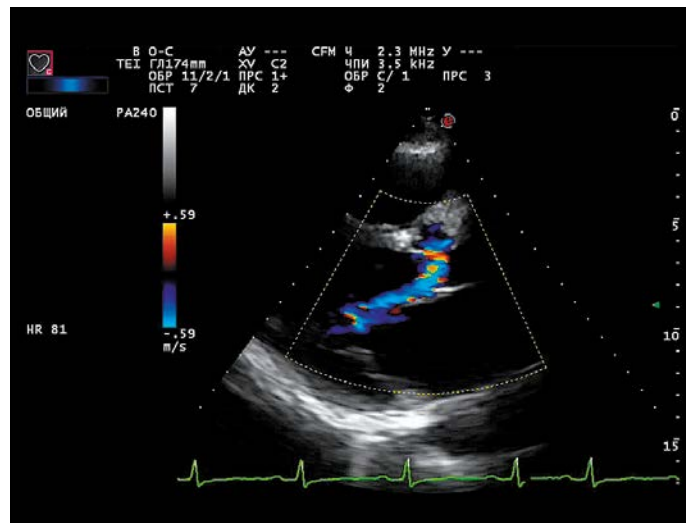


Рисунок 2. Трансторакальная эхокардиография, В-режим с цветовым доплеровским картированием, парастернальная позиция по длинной оси



Аортальная регургитация III степени эксцентричным потоком.

На фоне терапии, включавшей фуросемид 40 мг, бисопролол 1,25 мг в сутки (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не назначены в связи с гиперкалиемией) – в течение 10 дней регрессировали явления сердечной недостаточности (СН), ФВ ЛЖ повысилась до 47%, КДО ЛЖ уменьшился до 228 мл, сывороточные концентрации калия снизились до 5 ммоль/л, АЛТ – до 53 МЕ/л, АСТ – до 80 МЕ/л, креатинина до 97 мкмоль/л.

В ходе обследования выявлена положительная реакция микропреципитации (РМП) с кардиолипидным антигеном: титр 1:16, реакция иммунофлуоресценции (РИФ) – 200 (3+), реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) 63%+; в ликворе РИФ 4+, РИБТ 56%+, что позволило диагностировать кардиоваскулярный и нейросифилис, пациент переведен из кардиологического в неврологическое отделение.

На 23-й день госпитализации течение заболевания осложнилось развитием внутрибольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, дыхательной недостаточности, отмечено нарастание водно-электролитных нарушений, развитие метаболического ацидоза (рН крови – 7,27, лактат – 3,8 ммоль/л, избыток оснований (BE) – 13,5 ммоль/л, буферные основания (BB) – 41,5 ммоль/л), переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, назначен цефтриаксон как антибиотик широкого спектра действия с трепонемоцидной активностью). Несмотря на проводимую многокомпонентную терапию (антибактериальную, муколитическую, инфузионную, антитромботическую, диуретическую, ритмурежающую, нейропротективную, гастропротективную, гепатопротективную, нефропротективную, вазопрессорную, мероприятия общего ухода), отмечалось прогрессирование полиорганной (сердечной, дыхательной, почечной, печеночно-клеточной) недостаточности, коагулопатии, на фоне чего на 10-е сутки пребывания в отделении интенсивной терапии наступил летальный исход.

При аутопсии констатируется совпадение патологоанатомического и клинического диагнозов:

Кардиоваскулярный сифилис: сифилитический аортит восходящего отдела аорты с распространением специфического процесса на створки аортального клапана, очаговый паренхиматозный межочечный миокардит. Менингovasкулярный сифилис с распространенными продуктивными эндартериитами сосудов основания головного мозга (сифилитический облитерирующий эндартериит). Осложнения: двусторонняя нижнедолевая мелкоочаговая гнойная пневмония (аутопсийный бактериологический анализ: *Klebsiella pneumoniae*), гидрперикард (100 мл), центрoлобулярные гнойные некрозы печени, реактивный гепатит, геморрагический синдром: кровоизлияния в слизистые оболочки респираторного,

пищеварительного, мочеполового трактов, плевральные листки, легкие, эпикард, лимфатические узлы.

Обсуждение

Кардиоваскулярный сифилис – это поражение сифилитической инфекцией сердечно-сосудистой системы, в основе патогенеза которого лежит инфекционно-аллергический процесс в миокарде и оболочках сосудов. При поздних формах сифилиса в 93,4% случаев поражается аорта, в основном страдает средняя мышечная оболочка с образованием очагов инфильтратов по ходу *vasa vasorum*, развивается их облитерирующий эндартериит, неравномерная деструкция гладких мышц и эластических волокон средней оболочки, образуются очаги некрозов и грануляционной ткани [6]. Это ведет к образованию аневризм, которые чаще локализуются в области восходящей аорты или ее дуги, характеризуются кальцинозом ее стенки и имеют мешотчатую форму [5, 7].

Отдельные случаи КВС стали регистрироваться в РФ с 2002 года. До 2010 года их количество не превышало 20 на всю страну. В 2014 году зарегистрировано 107 пациентов с КВС в РФ. В Москве в 2015 и 2016 г. КВС был диагностирован у 13 пациентов ежегодно, а в 2017 г. – у 23 пациентов [6].

Оптимальным вариантом скринингового серологического тестирования на сифилис является постановка ИФА (IgM+IgG) в сочетании с РМП, а не изолированная РМП, которая может быть отрицательной более чем в 1/3 случаев позднего КВС [8].

Клинический диагноз КВС у представленного пациента установлен на основании положительных серологических реакций на *T. pallidum* в сочетании с наличием более в грудной клетке, симптомов и признаков СН, повышения NT-proBNP, признаков хронического повреждения миокарда (стабильное повышение тропонина), поражения АК, аортальной регургитации, расширения восходящего отдела аорты, снижения ФВ ЛЖ, дилатации ЛЖ [8]. По данным статистики, 38% пациентов с КВС ранее получали лечение по поводу сифилиса так же, как представленный нами больной [6, 9, 10].

Боль в грудной клетке, характерная для сифилитического мезаортита – аорталгия. Как правило, это неинтенсивная, длительная, давящая или жгучая боль за грудиной, возникающая чаще ночью, неиррадирующая, не связанная с физической и психоэмоциональной нагрузкой, не купирующаяся сосудорасширяющими препаратами, исчезающая под действием анальгетиков, седативных препаратов или самопроизвольно. У ряда пациентов развивается эндартериит устья коронарных артерий и ангинозные боли [6]. Связь с мочеиспусканием у представленного пациента, вероятно, была проявлением нейросифилиса.

Сердечная недостаточность при КВС может быть обусловлена увеличением преднагрузки на ЛЖ вследствие АР, миокардитом, а также нарушением кровоснабжения миокарда вследствие эндартериита коронарных артерий. СН при КВС развивается быстро и протекает тяжело. От появления одышки до летального исхода может пройти всего несколько месяцев или менее, как у данного пациента [6, 11].

Заключение

Таким образом:

- КВС – редкая, но актуальная проблема современной кардиологии, одна из возможных причин развития боли в грудной клетке и СН, особенно у молодых пациентов, что требует тщательного обследования этой категории больных на сифилис.

- Скрининговое обследование сердечно-сосудистой системы, в том числе, эхокардиографию, целесообразно проводить больным с впервые установленным диагнозом позднего или неуточненного скрытого сифилиса с целью своевременного выявления и лечения сифилитического поражения клапанного аппарата и аорты.
- Необходимо повышение осведомленности врачей-терапевтов и кардиологов о возможности специфического поражения сердца и аорты у больных сифилисом, в том числе при поздних формах заболевания.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Avdeeva L.N. Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (Statistical materials). Moscow 2019. Av. at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. [Russian: Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Авдеева Л.Н. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы). Москва 2019. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>]
2. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. Incidence of Syphilis in the Russian Federation Over the Period 2006–2016. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;93(5):16–25. [Russian: Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(5):16–25]. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25
3. Tumanova E.L., Loseva O.K., Kvizhinadze G.N., Alekseev V.G. Combined syphilitic lesion of the cardiovascular and nervous systems. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2015;14(2):42–5. [Russian: Туманова Е.Л., Лосева О.К., Квижинадзе Г.Н., Алексеев В.Г. Сочетанное сифилитическое поражение сердечнососудистой и нервной систем. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(2):42–7]. DOI: 10.17116/klinderma201514242-47
4. Skripkin Yu.K., Shostak N.A., Khamaganova I.V., Dvornikov A.S., Koshina M.V. Neurosyphilis in a patient with scleroderma. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2005;2:56–8. [Russian: Скрипкин Ю.К., Шостак Н.А., Хамаганова И.В., Дворников А.С., Кошина М.В. Нейросифилис у больной склеродермией. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 2:56–8]
5. Loseva O.K., Chistiakova T.V., Lebedeva G.A., Kisel' O.V. The detection and diagnosis of cardiovascular syphilis in Moscow. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2013;11(3):38–47. [Russian: Лосева О.К., Чистякова Т.В., Лебедева Г.А., Кисель О.К. Выявление и диагностика кардиоваскулярного сифилиса в Москве. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(3):38–47]
6. Potekaev N.N., Loseva O.K., Frigo N.V., Kvizhinadze G.N., Zhukovskiy R.O. Late cardiovascular syphilis: clinic, diagnosis, management of patients. Methodological recommendations No. 99. Moscow 2018. Av. at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/456.html>. [Russian: Потеекаев Н.Н., Лосева О.К., Фриго Н.В., Квижинадзе Г.Н., Жуковский Р.О. Поздний кардиоваскулярный сифилис: клиника, диагностика, ведение больных. Методические рекомендации №99. Москва 2018. Доступно на: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/456.html>]
7. Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskii E.V., Lonshakova-Medvedeva A.Yu., Petuhova D.I. Late Cardiovascular Syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;93(6):67–78. [Russian: Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Лоншакова-Медведева А.Ю., Петухова Д.И. Поздний кардиоваскулярный сифилис. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(6):67–78]. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-67-78
8. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow 2015. Av. at: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sifilis.pdf>. [Russian: Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. Москва 2015. Доступно на: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sifilis.pdf>]
9. Loseva O.K., Zalevskaya O.V., Gaganov L.E., Pavlova T.V. Fatal case of late cardiovascular syphilis. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2016;15(4):19–25. [Russian: Лосева О.К., Залевская О.В., Гаганов Л.Е., Павлова Т.В. Клинический случай позднего кардиоваскулярного сифилиса со смертельным исходом. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(4):19–25]. DOI: 10.17116/klinderma201615419-25
10. Kisel' O.V., Loseva O.K., Prelovskaya G.Yu. Myocardial infarction and syphilis. Consilium Medicum. 2010;12(1):89–90. [Russian: Кисель О.В., Лосева О.К., Преловская Г.Ю. Инфаркт миокарда и сифилис. Consilium Medicum. 2010;12(1):89–90]
11. Brown AP, Dawkins KD, Parker DJ. 'Late' manifestations of cardiovascular syphilis occurring in a young man. Heart. 1987;58(4):405–8. DOI: 10.1136/hrt.58.4.405

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ^{1*}

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)¹⁻³

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо¹



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания*: Женщины, способные к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения приема тафамидиса. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы*: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как скинтиграфия с остеотропными радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстретина (TTR) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дилый тип или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разрезая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглумина. Тафамидис и тафамидис метглумин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимали как 4 × 20 мг) тафамидиса метглумина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса метглумина, была сходной и сопоставимой с плацебо. О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом метглумином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4 %) в сравнении с 2 пациентами (1,1 %)). Причинно-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглумина. Тафамидис и тафамидис метглумин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг отсутствуют, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. По рецепту. * — Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. 000 «Файзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок C). Телефон: +7 (495) 287-5000. <https://www.pfizer.ru>

* — Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглумина. Тафамидис и тафамидис метглумин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319
3. http://grfs.rsmnizdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=33562727-e440-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=



000 «Файзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ
«Башня на Набережной» (блок C)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00
PP-VDM-RUS-0030, 01.10.2021



Служба медицинской информации
Pfizer: MedInfo.Russia@pfizer.com,
www.pfizermedinfo.ru

Виндамэкс®
(тафамидис)
капсулы 61 мг

МОНАФРАМ

РУЦИРОМАБ СНИЖАЕТ РИСК ТРОМБОЗОВ
ПРИ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКЕ

Единственный российский
ингибитор агрегации
тромбоцитов на основе
моноклонального антитела,
антагонист гликопротеинов
(ГП) IIb/IIIa

Применяется в форме
о д н о к р а т н о г о
внутривенного болюса



ЗАО Фрамон
тел.: +7 963 929 67 54
monafram@yandex.ru



Разработан в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе