



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 92

№ 9. 2020

CONSILIUM
MEDICUM

АСПИРИН® КАРДИО 100 мг – самый применяемый в мире препарат АСК для профилактики инфарктов и инсультов^{*,1}



А что
выбираете Вы
для защиты пациента
от катастрофы, которая
может разрушить
его жизнь?



ПРОФИЛАКТИКА ИНФАРКТОВ И ИНСУЛЬТОВ

Ежедневный прием АСК почти в 2 раза снижал риски развития инфарктов и инсультов, снижая риск сердечно-сосудистой смерти на 20%^{*,2}



ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА

Аспирин® Кардио – минимальное количество ЖК-осложнений по сравнению с другими препаратами АСК благодаря кишечнорастворимой оболочке⁵⁻⁸



ОТ ПРИВЕРЖЕННОСТИ МОЖЕТ ЗАВИСЕТЬ ЖИЗНЬ

Нежелательные явления со стороны ЖКТ служат причиной каждой 5-ой отмены препарата³, что повышает риск сердечно-сосудистых событий на 37%⁴



АСПИРИН® ИЗОБРЕТЕН БАЙЕР

Аспирин® Кардио – оригинальный препарат АСК для длительного⁹ применения

Аспирин® Кардио.

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 1 таблетка содержит 100,0 мг или 300,0 мг ацетилсалициловой кислоты. Показания к применению: первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преобладающим нарушением мозгового кровообращения); профилактика нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярные вмешательства, эндоваскулярное стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (в том числе, при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства). Противопоказания: повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и III триместр) и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (авидно отсутствия данных по эффективности и безопасности); тяжелое нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA. С осторожностью: повышенная чувствительность к анальгетикам, противовоспалительным препаратам, противоревматическим препаратам, а также аллергические реакции на другие вещества; наличие в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические и рецидивирующие поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; одновременное применение с антикоагулянтами; при подагре, гиперурикемии; при нарушении функции печени; при нарушении функции почек; при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения; при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, хронических заболеваниях дыхательной системы, а также аллергических реакциях на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница); при тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба); при сочетании применения со следующими лекарственными средствами: метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтами, тромболитическими или другими антиагрегантными средствами; НПВП (в том числе ибупрофеном, напроксеном); дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфаниламидов) и инсулином; вальпроевой кислотой; алкоголем (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Побочные действия: геморрагическая анемия*, железодефицитная анемия* с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами, гемолитическая анемия*; гиперчувствительность, лекарственная непереносимость, аллергический отек и ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические реакции, анафилактический шок с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями; геморрагический инсульт или внутричерепное кровоизлияние, головокружение; шум в ушах; кардио-респираторный дистресс-синдром*; геморагия, операционные кровотечения, гематомы, мышечные кровоизлияния; носовое кровотечение, анальгетический астматический синдром (бронхоспазм), ринит, заложенность носа; диспепсия, боль со стороны желудочно-кишечного тракта, боль в животе, кровоточивость десен, воспаление желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (со соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями); нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз; кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; кровотечения из мочеполовых путей, нарушение функции почек*, острая почечная недостаточность*.

* связано с кровотечением; * связано с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы; * связано с тяжелыми аллергическими реакциями; * у пациентов с нарушением функции почек или сердечно-сосудистыми нарушениями, имеющимися до начала лечения препаратом Аспирин® Кардио.

Регистрационный номер: П N015400/01 Актуальная версия инструкции от 05.07.2019 г. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария; Производство готовой лекарственной формы: Байер АГ, Германия. Производитель (Выпускающий контроль качества): Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия. Отпускается без рецепта врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

* За исключением пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов, включая пациентов с фибрилляцией предсердий непланованного генеза.

* Частота повторных инфарктов миокарда из исследования Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group.

ЖК-осложнения – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, АСК – ацетилсалициловая кислота, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

1. По данным базы MIDAS IQVIA (IMS) за период МТ Q2/2019 среди низкодозированных препаратов АСК. 2. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1988; 2: 349–360. 3. Багиков А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АСК у пациентов, перенесших ОНЧ: результаты исследования ФОРПОСТ. Кардиология. 2012; 9 (52). 4. Sundstrom J. et al. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events. Circulation 2017; 136(13): 1183–92. 5. Dammann H. et al. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109–1114. 6. Адаптировано из источника: Булахова Е.Ю., Коренькова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов АСК у пациентов с ИБС, Артериальная гипертензия. 2009; 15(4). 7. Darius H. Aspirin protect. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. Pharm Ztg August 2006; 8. Рафальский В.В. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту «Растворение». Российский кардиологический журнал. 2010; 86 (6): 51–55. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Аспирин® Кардио от 05.07.2019 г.

Реклама





журнал
«Терапевтический архив»

***На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»***

«Терапевтический архив» —
научно-практический
рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

“Terapevtičeskij arhiv” (Therapeutic Archive)
is a monthly peer-reviewed medical Journal.
Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных ба-
зах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS
Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web
of Science Core Collection (Science Citation Index Ex-
panded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EM-
BASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Терапевтический архив» включен в Перечень веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых реко-
мендована публикация основных результатов диссер-
тационных исследований на соискание ученых степе-
ней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

CONSILIUM
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
u.zholudeva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4



объединённая
редакция

По вопросам публикаций:
therarchive@hmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать
с мнением редакции. К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответствии с правилами для ав-
торов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 21.09.2020
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5000 экз.
Свободная цена.

Адрес типографии: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 92

9.2020

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы кардиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

И.Е. Чазова, О.Ю. Миронова

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания

4

I.E. Chazova, O.Iu. Mironova

COVID-19 and cardiovascular diseases

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, О.В. Сапельников, В.А. Аманатова, О.А. Николаева, И.Р. Гришин, Б.М. Назаров, С.Н. Терещенко

Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

8

T.M. Uskach, A.A. Safiullina, O.V. Sapel'nikov, V.A. Amanatova, O.A. Nikolaeva, I.R. Grishin, B.M. Nazarov, S.N. Tereshchenko

Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation

А.И. Миронова (Староверова), Е.П. Панченко, Е.С. Крощева, О.А. Землянская

Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоэмболий (по результатам 20-летнего наблюдения)

15

A.I. Mironova (Staroverova), E.P. Panchenko, E.S. Kropacheva, O.A. Zemlyanskaya

Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation)

М.А. Саидова, А.С. Лоскутова, А.А. Белевская, О.В. Стукалова

Состояние правого желудочка сердца при различной сердечно-сосудистой патологии по данным комплексной оценки с использованием современных эхокардиографических технологий и магнитно-резонансной томографии

24

M.A. Saidova, A.S. Loskutova, A.A. Belevskaya, O.V. Stukalova

The assessment of right ventricular structure and function in patients with different cardiovascular diseases using modern echocardiographic technologies and magnetic resonance imaging

О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, В.В. Коробкова, Е.Б. Яровая, М.В. Андреевская, А.Г. Шулешова, Е.П. Панченко

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГИстра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)

30

O.O. Shakhmatova, A.L. Komarov, V.V. Korobkova, E.B. Yarovaya, M.V. Andreevskaya, A.G. Shuleshova, E.P. Panchenko

Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy – "REGATTA" results)

Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, А.В. Певзнер, С.П. Голицын

Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца

39

E.M. Elfimova, O.O. Mikhailova, N.T. Khachatryan, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova, L.Yu. Laiovich, T.A. Malkina, A.V. Pevzner, S.P. Golitsyn

Adherence and efficacy of long-term PAP therapy in patients with sleep-related breathing disorders associated with cardiac conduction disorders

О.Ю. Миронова, И.И. Староверов, О.А. Сивакова, В.В. Фомин

Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность

44

O.Iu. Mironova, I.I. Staroverov, O.A. Sivakova, V.V. Fomin

Contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease: the most important risk factors and prevalence

ОБЗОРЫ

REVIEWS

И.В. Жиров

Снижение сердечно-сосудистой смертности: как работают способы улучшения приверженности лечению в эпоху трансляционной медицины

49

I.V. Zhironov

Decreasing cardiovascular morbidity: how to improve adherence to the treatment in the translational era

А.М. Алеевская, О.Н. Выборов, В.В. Грамович, Т.В. Мартынюк

Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму

54

A.M. Aleevskaya, O.N. Vyborov, V.V. Gramovich, T.V. Martynyuk

Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension

О.С. Чумакова

Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение

**М.А. Шария, Д.В. Устюжанин, П.М. Лепилин,
Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, А.А. Беляевская,
С.К. Терновой**

Роль магнитно-резонансной томографии у пациентов с аортальным стенозом до и после замены клапана

С.Е. Грацианская, З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк

Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат

Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, Е.С. Юрасова

Диагностическое и прогностическое значение угла QRS-T

**О.Ш. Ойноткинова, Е.Л. Никонов, Т.Ю. Демидова,
А.П. Баранов, Е.В. Крюков, Е.И. Дедов,
Е.А. Каравашкина**

Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике

**П.Р. Камчатнов, Б.А. Абусева, С.Б. Ханмурзаева,
Н.Б. Ханмурзаева**

Проблемы выбора терапии у больного с дорсалгией

КОНСЕНСУС

**Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Н.А. Козиолова,
М.В. Болдина, М.М. Батишин, А.С. Аметов,
А.Г. Арутюнов, А.С. Белевский, Г.Р. Галстян,
Н.Ю. Григорьева, Г.А. Джунусбекова, А.М. Есаян,
С.В. Мальчикова, Н.П. Митьковская, А.М. Мкртумян,
Я.А. Орлова, М.М. Петрова, А.П. Ребров, Д.Ю. Рузанов,
В.В. Салухов, А.С. Сисакян, В.В. Скибицкий,
А.Б. Сугралиев, И.В. Фомин, Ю.Ш. Халимов,
А.И. Чесникова, И.И. Шапошник, М.В. Шестакова**

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2

63**O.S. Chumakova**

Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches

70

**M.A. Shariya, D.V. Ustyuzhanin, P.M. Lepilin,
T.E. Imaev, A.E. Komlev, A.A. Belyaevskaya, S.K. Ternovoy**

Role of magnetic resonance imaging in patients with aortic stenosis before and after replacement of the valve

77

S.E. Gratsianskaya, Z.S. Valieva, T.V. Martynyuk

The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat

85

E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, E.S. Yurasova

Diagnostic and prognostic significance of QRS-T angle

94

**O.S. Oynotkinova, E.L. Nikonov, T.Y. Demidova,
A.P. Baranov, E.V. Kryukov, E.I. Dedov,
E.A. Karavashkina**

Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention

102

**P.R. Kamchatnov, B.A. Abusueva, S.B. Khanmurzaeva,
N.B. Khanmurzaeva**

Choosing of therapy for a patient with dorsalgia

CONSENSUS**108**

**G.P. Arutiunov, E.I. Tarlovskaya, N.A. Kozioleva,
M.V. Boldina, M.M. Batiushin, A.S. Ametov,
A.G. Arutiunov, A.S. Belevskii, G.R. Galstian,
N.Iu. Grigor'eva, G.A. Dzhunusbekova,
A.M. Esaian, S.V. Mal'chikova, N.P. Mit'kovskaya,
A.M. Mkrumian, I.A. Orlova, M.M. Petrova,
A.P. Rebrov, D.Iu. Ruzanov, V.V. Salukhov,
A.S. Sisakian, V.V. Skibitskii, A.B. Sugraliev,
I.V. Fomin, Iu.Sh. Khalimov, A.I. Chesnikova,
I.I. Shaposhnik, M.V. Shestakova**

The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания

И.Е. Чазова¹, О.Ю. Миронова²

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

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

Аннотация

В декабре 2019 г. зафиксированы первые случаи новой коронавирусной инфекции, впоследствии объявленной пандемией. Установлено, что COVID-19 гораздо тяжелее переносят больные в возрасте старше 65 лет. Известно, что сердечно-сосудистыми заболеваниями гораздо чаще страдают пациенты пожилого и старческого возраста. Именно поэтому потенциально опасное сочетание нового инфекционного заболевания и различной сердечно-сосудистой патологии стало важной проблемой кардиологии в 2020 г.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, пандемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Для цитирования: Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742

COVID-19 and cardiovascular diseases

I.E. Chazova¹, O.Iu. Mironova²

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

First cases of new coronavirus infection were registered in December 2019. The COVID-19 outbreak was declared a global pandemic. COVID-19 is much more dangerous for people older than 65. It is well known that cardiovascular diseases are more affecting older patients as well. The potentially dangerous combination of the new infection and different cardiovascular diseases has become a crucial problem of cardiology in 2020.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, pandemic, cardiovascular diseases, arterial hypertension, acute coronary syndrome, myocarditis, pulmonary embolism, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers.

For citation: Chazova I.E., Mironova O.Iu. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000742

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

31 декабря 2019 г. появилось первое сообщение о случаях пневмонии неизвестной этиологии в г. Ухань (КНР). 9 января 2020 г. Китайский центр по контролю и профилактике болезней сообщил об обнаружении агента, вызывающего эти пневмонии. Им оказался новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). Заболевание, которое вызывает этот вирус, названо COVID-19. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – лидирующая причина смерти как в России, так и в большинстве других стран. Поэтому проблема COVID-19 и ССЗ является в настоящее время очень актуальной.

По данным китайских исследователей [1], среди пациентов с COVID-19, имевших острые сердечно-сосудистые осложнения, очень часто встречалась артериальная гипертензия – АГ (59,8–63,5%), ишемическая болезнь сердца (29,3–32,7%), кардиомиопатия (15,4%) и хроническая сердечная недостаточность (14,6%).

Данные аутопсий больных COVID-19 также свидетельствуют о том, что ССЗ являются очень частыми сопутствующими болезнями при тяжелом течении этой вирусной инфекции. Среди 20 пациентов, скончавшихся в Университетском госпитале Базеля, на вскрытии у всех фиксировались признаки АГ, большинство имели выраженное ожире-

ние, 2/3 – атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Среди 65 умерших пациентов с COVID-19, которым проведено вскрытие в Университетской клинике Гамбурга с 22 марта по 11 апреля 2020 г., у большинства также зафиксированы признаки ССЗ.

Это позволило к факторам, определяющим плохой прогноз при COVID-19, отнести не только возраст старше 65 лет, наличие заболеваний легких (в том числе и в анамнезе), хронические заболевания почек, ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м²), но также и наличие АГ и ССЗ, частоту сердечных сокращений более 125 уд/мин, повышенные уровни D-димера, тропонина и ферритина.

Очевидно, развитие любой инфекции, как вызванной новым коронавирусом, так и другими патогенами, может способствовать ухудшению течения ССЗ и в ряде случаев приводить к преждевременной гибели пациентов с уже имеющимися заболеваниями сердца и сосудов. Роль воспаления (в том числе на фоне хламидийной инфекции, гриппа и пр.) в патогенезе развития атеросклероза, острого коронарного синдрома и других ССЗ изучается очень давно. Однако достаточных оснований полагать, что COVID-19 чаще возникает у пациентов с ССЗ, в настоящее время нет.

Например, по данным наших китайских коллег, при проведении обследования 20 982 больных COVID-19 наличие АГ выявлено в 12,6% случаев, при том, что в среднем рас-

пространение АГ в этой стране составляет 10,9% [2, 3]. В Италии 73% больных COVID-19 страдали АГ, но средний возраст обследованных составил 79 лет, в то время как средняя частота АГ у людей в возрасте старше 18 лет в этой стране – 55–59% [4].

Первоначально опубликованные данные о связи АГ и COVID-19, скорее всего, обусловлены возрастом обследованных больных и наличием у них сопутствующих заболеваний. АГ *per se* не приводит к более тяжелому течению болезни нижних дыхательных путей. Наоборот, низкое артериальное давление или снижение его в первые 24 ч при поступлении, как показали исследования, является фактором, определяющим плохие исходы при COVID-19. Это указывает на необходимость тщательного контроля гемодинамических параметров у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и влечет за собой потребность в коррекции проводимой антигипертензивной терапии. Пациенты с COVID-19 и гипотонией при тяжелом течении болезни с большой долей вероятности имеют острое повреждение почек и/или миокарда, а также нервной системы.

Один из первых скандалов, который разразился в научной и «околонаучной» литературе вокруг лечения пациентов с COVID-19, связан с открытием механизма проникновения вируса в клетку. Оказалось, оно осуществляется посредством ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2-го типа, который является мишенью для действия наиболее распространенных для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности и некоторых других ССЗ препаратов – ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Сделан вывод о том, что назначение этих лекарств повышает концентрацию АПФ-2 и таким образом облегчает проникновение вируса в клетку, способствует развитию болезни.

В то же время еще в 2012 г. опубликован метаанализ 37 исследований, в котором продемонстрировано, что риск возникновения пневмоний при назначении ИАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами снижался (отношение шансов 0,66, 95% доверительный интервал 0,55–0,80), а назначение БРА не провоцировало их развития [5].

G. Yang и соавт. [6] опубликовали данные о том, что пациенты с COVID-19, имеющие АГ и принимающие ИАПФ/БРА, значительно реже имели тяжелые осложнения по сравнению с пациентами, которым назначались другие антигипертензивные средства (9,3 к 22,9%), у них также ниже частота смертельных исходов (4,7 к 13,3%). Кроме того, в этом исследовании установлено, что в группе назначения ИАПФ/БРА определялся более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, что подтверждает наличие противовоспалительных эффектов у данных классов препаратов.

В настоящее время все больше данных о том, что использование ИАПФ и БРА может быть ассоциировано с более низкой частотой возникновения пневмоний и улучшением прогноза у пациентов с уже возникшей пневмонией или инфекцией нижних дыхательных путей. Это также касается вирусных пневмоний, при которых назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с улучшением «пневмония-обусловленных» исходов.

Основные медицинские организации, такие как Европейское и Международное общества по гипертонии, Европейское общество кардиологов и некоторые другие, единодушны в том, что отменять ИАПФ/БРА при развитии COVID-19 нельзя, если для этого нет иных показаний. Высказывается мнение, что БРА имеют несколько более благоприятный профиль действия у пациентов с COVID-19. ИАПФ, в отличие от БРА, ведут к повышению уровня брадикинина, который может быть одним из факторов риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [7]. Однако эти предположения требуют проведения дальнейших исследований.

В настоящее время начато исследование CORONACTION, целью которого является сравнение эффективности и безопасности назначения ИАПФ и БРА в сравнении с другими антигипертензивными препаратами у пациентов с COVID-19 и АГ.

Еще один интересный и любопытный механизм связи COVID-19 и ССЗ заключается в возможном влиянии нового коронавируса на липидный обмен. В исследованиях пациентов, зараженных SARS-CoV, обнаружены более выраженные нарушения липидного обмена, в частности более высокие концентрации свободных жирных кислот по сравнению с группой здоровых лиц. Велика вероятность того, что и новый коронавирус SARS-CoV-2 обладает теми же свойствами. Исследований на эту тему практически нет, но уже в рекомендациях по лечению COVID-19 дан «зеленый свет» назначению статинов. Рекомендуется применять аторвастатин в дозировке 40 мг/сут, питавастатин (4 мг/сут) или 80 мг/сут правастатина при наличии COVID-19. При этом указывается, что назначение статинов в этих случаях оказывает и противовоспалительное действие.

Новая коронавирусная инфекция может вызывать острое повреждение миокарда. Это осложнение диагностировано у 5 из первых 41 пациента в г. Ухань. Кроме того, среди пациентов, умерших от COVID-19, у 11,8% лиц без ССЗ в анамнезе выявлено острое повреждение миокарда, сопровождавшееся повышением высокочувствительного тропонина, или внезапная остановка сердца во время госпитализации.

Острое повреждение миокарда может быть обусловлено влиянием данного вируса на систему АПФ; еще один возможный механизм – «цитокиновый шторм», который запускается при нарушении воспалительного ответа на активацию T1- и T2-хелперных клеток. Также нельзя забывать о прямом влиянии выраженной гипоксемии, возникающей при тяжелом течении COVID-19, на миокардиоциты.

Еще один механизм возникновения и прогрессирования ССЗ при респираторных заболеваниях – индукция прокоагулянтных нарушений, обусловленная высвобождением провоспалительных цитокинов. Последние являются также ключевыми медиаторами атеросклероза и могут непосредственно влиять на разрыв атеросклеротических бляшек через местное воспаление.

Важно помнить и о негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему как противовирусных препаратов, так и кортикостероидов, которые некоторые врачи назначают пациентам с COVID-19. Электролитные нарушения могут развиваться при любых критических состояниях, способствуя

Контактная информация:

Миронова Ольга Юрьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, особенно у пациентов с имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы. Особенно настораживает более частое развитие гипокалиемии, которая нередко приводит к тахикардиям, на фоне COVID-19, возникающее вследствие влияния вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [8].

Острое повреждение миокарда и соответствующее повышение маркеров некроза миокарда (тропонина I и креатинкиназы) зафиксировано у 8–12% пациентов, по данным метаанализа В. Li и соавт. [9]. Как известно, развитие повреждения миокарда с подъемом биомаркеров ассоциировано с плохим прогнозом, что не стало исключением для пациентов с COVID-19 [1]. В основе указанной динамики маркеров некроза миокарда лежит в первую очередь прямое воздействие вируса на миокардиоциты по типу вирусного миокардита. Так, во время вспышки вируса SARS в Торонто вирусная РНК обнаружена в 35% сердец умерших больных. Точных сведений о частоте инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и случаях очагового повреждения миокарда в литературе в настоящий момент нет. Данные ограничены описанием отдельных клинических случаев. Также нет точных данных о распространенности острой левожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока у больных COVID-19. По данным ретроспективного анализа F. Zhou и соавт. [10], частота сердечной недостаточности у умерших пациентов достоверно выше, чем у выживших (52 и 12% соответственно).

Режим изоляции, повышенная тревожность закономерно привели к увеличению количества случаев расстройств тревожного и депрессивного спектра. Как известно, депрессивный фон и снижение настроения являются серьезными факторами риска развития инфаркта миокарда. Однако в силу перепрофилирования многих стационаров для борьбы с COVID-19 и страха немалого числа пациентов обращаться в лечебные учреждения, получить точные сведения о частоте инфаркта миокарда в этот период времени затруднительно. Многие европейские коллеги отметили снижение количества первичных ангиопластик более чем на 50% в период пандемии. Сложившаяся ситуация в сочетании с отменой или переносом на эпидемически более спокойный период плановых вмешательств предвещает новый период повышенной нагрузки на учреждения здравоохранения.

Нарушения в свертывающей и противосвертывающей системе крови, характерные для пациентов с COVID-19 тяжелого течения (повышение уровня D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение протромбинового времени), могут приводить к диссеминированным внутрисосудистым тромбозам. Описаны случаи острой тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с COVID-19, подтвержденные при проведении компьютерной ангиопульмонографии. Также описан случай аутопсии пациента с COVID-19, когда в сосудах легких обнаружены микротромбы. Имеются сообщения о развитии венозной тромбоэмболии (поражении вен нижних конечностей) у больных новой коронавирусной пневмонией тяжелого течения.

К сожалению, реальная частота тромботических поражений при COVID-19 в настоящее время не установлена, но

назначение антикоагулянтной терапии, в частности низкомолекулярных гепаринов, может быть рекомендовано подавляющему большинству пациентов с COVID-19. При этом данных о повышении частоты инсультов у этой группы больных нет. Однако, как и в отношении прямого действия на кардиомиоциты, появляются данные о непосредственном влиянии вируса на клетки нервной системы, вызывающем неврологическую симптоматику вплоть до появления менингеальных симптомов [11].

Одна из наиболее сложных для наблюдения в период эпидемии COVID-19 группа пациентов с ССЗ – это больные с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), которая относится к тяжелым орфанным болезням. Пациенты с ЛАГ требуют тщательного наблюдения с визитами к врачу не реже одного раза в 3–6 мес, а также назначения так называемых ЛАГ-специфических препаратов, эффективность и безопасность которых нужно тщательно контролировать. Присоединение респираторной инфекции, особенно такой тяжелой, как COVID-19, может привести к заметному ухудшению состояния данной категории пациентов и даже гибели при возникновении пневмонии. Поэтому необходимо очень точно оценивать соотношение той пользы, которая может быть получена при визитах к врачу и проведении определенных обследований, и вреда от прекращения карантина этих ослабленных пациентов. Очевидно, проведение инвазивных исследований на время пандемии нужно исключить. Также без веских оснований нецелесообразно изменять проводимую терапию, особенно ЛАГ-специфическими препаратами, так как это влечет необходимость более частых визитов для проведения контрольных исследований.

Большинство препаратов, применяемых для лечения COVID-19, оказывают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Наиболее яркий пример – совместное назначение гидроксихлорохина и азитромицина, которое рекомендовалось на заре лечения COVID-19. Эти препараты приводили к удлинению интервала QT на ЭКГ, провоцировали тяжелые нарушения ритма.

Лопинавир/ритонавир могут изменять фармакокинетику и фармакодинамику многих сердечно-сосудистых препаратов (блокаторов кальциевых каналов, дигоксина, антикоагулянтов). Поэтому необходимо очень внимательно контролировать параметры ЭКГ, другие показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, и, при необходимости, корректировать дозировки принимаемых препаратов или вовсе отменять их.

Сейчас наши знания о COVID-19 весьма ограничены. Не создана вакцина от нового коронавируса, нет лекарственных средств, доказавших свою эффективность и безопасность в серьезных клинических исследованиях. Наш опыт диагностики и лечения ССЗ на фоне COVID-19 только накапливается, и то, что сейчас представляется правильным и целесообразным, в скором времени может оказаться ложным и пагубным для больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;1-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012–2015. *Circulation.* 2018;137(22):2344–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380
- Zhonghua Liu, Xing Bing, Xue Za Zhi. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases

- (COVID-19) in China. 2020 Feb;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
4. Torlasco C, Faini A, Makil E, et al. Nation-wide hypertension screening in Italy: data from May Measurements Month 2017 – Europe. *Eur Hear J Suppl.* 2019;21(Suppl._D):D66-70. doi: 10.1093/eurheartj/suz058
 5. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345(7868):1-20. doi: 10.1136/bmj.e4260
 6. Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. *medRxiv.* 2020 Jan. doi: 10.1101/2020.03.31.20038935
 7. Roche JA. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *Faseb J.* 2020;34:7265-9. doi: 10.1096/fj.202000967
 8. Chen Dong, Li X, Song Q, et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020 Jan. doi: 10.1101/2020.02.27.20028530
 9. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
 10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 11. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832

Поступила 09.05.2020

Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Т.М. Ускач^{1,2}, А.А. Сафиуллина¹, О.В. Сапельников¹, В.А. Аманатова¹, О.А. Николаева³, И.Р. Гришин¹, Б.М. Назаров⁴, С.Н. Терешенко^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №191» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. У 40 пациентов с ХСН и ФП до имплантации устройства МСС и через 2 и 6 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная электрокардиограмма (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), суточное мониторирование ЭКГ, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ). Все пациенты до операции получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии применения МСС у пациентов с ХСН и ФП на фракцию выброса левого желудочка, функциональный класс ХСН, а также уровни NT-proBNP независимо от этиологии ХСН.

Заключение. Применение МСС может являться перспективным в плане лечения сердечной недостаточности у пациентов с ХСН и ФП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, фибрилляция предсердий, фракция выброса левого желудочка, узкий комплекс QRS.

Для цитирования: Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В. и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 8–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000598

Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation

T.M. Uskach^{1,2}, A.A. Safiullina¹, O.V. Sapel'nikov¹, V.A. Amanatova¹, O.A. Nikolaeva³, I.R. Grishin¹, B.M. Nazarov⁴, S.N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴City Polyclinic №191, Moscow, Russia

Aim. to evaluate the effectiveness of cardiac contractility modulation (MSS) in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. The following studies were performed in 40 patients with CHF and AF before implantation of the MSS device and after 2 and 6 months of follow-up: 12-channel ECG, transthoracic EchoCG, 6-minute walk test, determination of the level of Pro-natriuretic N-terminal peptide (NT-proBNP), daily ECG monitoring, and a questionnaire based on the Minnesota quality of life questionnaire for patients with CHF (MHFLQ). All patients received long-term optimal drug therapy for CHF before surgery.

Results. The results obtained indicate a statistically significant positive effect of the use of MSS in patients with CHF and AF on LV FV, the functional class of CHF, and levels of NT-proBNP regardless of the etiology of CHF.

Conclusion. The use of MSS may be promising for the treatment of heart failure in patients with CHF and AF.

Keywords: heart failure, modulation of heart contractility, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, narrow QRS complex.

For citation: Uskach T.M., Safiullina A.A., Sapel'nikov O.V., et al. Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 8–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000598

ГБ – гипертоническая болезнь

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МСС – модуляция сердечной сократимости

СН – сердечная недостаточность

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов

NT-proBNP – про-натрийуретический N-концевой пептид

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

Введение

Частота распространения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в странах Европы варьирует от 1 до 2% в общей популяции и достигает 10% у лиц старше 70 лет [1]. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН в нашей стране ХСН выявляется в 7–10% случаев [2]. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса (ФВ) [3]. Это, вероятнее всего связано, с наличием общих факторов риска и схожих патофизиологических процессов, таких как: структурное ремоделирование сердца, активация нейрогормональных механизмов и снижение функции левого желудочка (ЛЖ) на фоне тахисистолии [4]. Доказано, что пациенты с ХСН на фоне ФП имеют более неблагоприятный прогноз, включая увеличение смертности независимо от показателей ФВ ЛЖ. С увеличением тяжести ХСН частота ФП значительно увеличивается и достигает 45% и более у пациентов с III–IV функциональным классом (ФК) [5].

Несмотря на большой диапазон лекарственных препаратов для лечения ХСН с доказанной эффективностью, многие пациенты с течением времени из-за частых декомпенсаций становятся невосприимчивы к оптимальной медикаментозной терапии, а госпитализация по причине декомпенсации ХСН остается независимым предиктором неблагоприятного прогноза [6]. Одной из частых причин декомпенсации ХСН является ФП. Дебют ФП при ХСН – это один из маркеров прогрессирования заболевания. Нерегулярная и высокая частота желудочковых сокращений, нейрогуморальная активация, а также отсутствие предсердного вклада являются главными механизмами, приводящими к нарушению гемодинамики ЛЖ, декомпенсации ХСН и ухудшению прогноза [7].

Согласно данным российского многоцентрового проспективного когортного исследования РИФ-ХСН, куда включены 1003 пациента с ХСН и ФП, смертность в группе рациональной терапии ХСН в течение года составила 8,5%, а в группе нерациональной терапии – 14,8% [8]. По результатам долгосрочного регистра сердечной недостаточности

(CH) Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry – ESC-HF-LT-R) [5] ФП по сравнению с синусовым ритмом ассоциировалась в каждом из трех подтипов ХСН (с низкой, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ) с более пожилым возрастом, сниженной систолической функцией ЛЖ, предыдущими госпитализациями по поводу ХСН, более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), а также более значимыми признаками венозного застоя, такими как периферические отеки и повышенное центральное венозное давление. Уровень про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP) во всех группах по ФВ ЛЖ у пациентов с ФП превышал показатели по сравнению с синусовым ритмом, и в целом при сниженной ФВ ЛЖ уровень пептида значимо выше. Смертность от всех причин и госпитализация в течение всего периода наблюдения (более 2 лет) выше у пациентов с ФП по сравнению с синусовым ритмом во всех группах пациентов с ХСН.

Дополнением к комплексной и максимально активной медикаментозной терапии являются электрофизиологические методы лечения ХСН. Применение электрофизиологических методов лечения способно улучшить прогноз при ХСН. Среди устройств, имплантируемых пациентам с ХСН, наиболее часто применяют электрокардиостимуляторы, сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) [9].

Около 1/3 пациентов с ХСН имеют блокаду левой ножки пучка Гиса и расширение комплекса QRS [10]. Большей части из них с разным уровнем доказательности рекомендована имплантация СРТ [11]. Доказано, что СРТ снижает смертность от всех причин, уменьшает симптоматику, повышает переносимость физических нагрузок и качество жизни при ХСН. Несмотря на большое количество многоцентровых рандомизированных исследований и четкие доказательства, подтверждающие сказанное, у 20–40% пациентов не происходит ответа на данную терапию и не развивается обратное ремоделирование [12, 13].

Исследование ECHO-CRT продемонстрировало неэффективность СРТ у пациентов с шириной комплекса QRS < 130 мс, несмотря на наличие эхокардиографических признаков диссинхронии миокарда [14]. Стоит отметить, что более 60% пациентов с ХСН имеют нормальную длительность комплекса QRS [10]. При ФП СРТ рекомендуется только в тех случаях, когда есть возможность достижения полноценного бивентрикулярного захвата или предполагается восстановление синусового ритма [12, 13]. Для пациентов с постоянной ФП нет четких рекомендаций по применению ресинхронизирующей терапии.

Таким образом, недостаточная эффективность медикаментозного лечения, ограничения применения СРТ, а также плохой прогноз течения заболевания у пациентов с ХСН и ФП требуют внедрения новых методов лечения, которые могли бы повлиять как на качество, так и на продолжительность жизни у данной категории больных.

В 2014 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) предоставило отчет Европейской ассоциации сердечного ритма по применению новых устройств при СН, в котором представлены устройства мо-

Сведения об авторах:

Ускач Татьяна Марковна – д.м.н., в.н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Сапельников Олег Валерьевич – д.м.н., рук. лаб. хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5186-2474

Аманатова Валерия Александровна – ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0678-9538

Николаева Ольга Андреевна – к.м.н, врач терапевт/кардиолог, ГБУЗ «ГКБ №23 им. И.В. Давыдовского», центр персонализированной медицины. ORCID: 0000-0001-6833-8938

Гришин Игорь Романович – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2689-2751

Назаров Бадриддин Мухиддинович – к.м.н., врач-кардиолог, зав. филиалом №3 ГБУЗ ГП №191. ORCID: 0000-0003-2145-1284

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Контактная информация:

Сафиуллина Альфия Ахатовна – к.м.н., н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел. +7(916)334-79-72; e-mail: a_safiulina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

дуляции сердечной сократимости (МСС) [15]. Рекомендации ESC по диагностике и лечению СН от 2016 г. упоминают МСС как терапевтическую опцию у отдельных пациентов с ХСН, а влияние МСС на заболеваемость ХСН и смертность еще предстоит установить [11]. Пациентам, у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняется клиническая картина ХСН и которые не имеют показаний к СРТ, может быть предложен такой вид лечения, как имплантация модулятора сердечной сократимости. Терапия осуществляется нанесением двухфазного электрического импульса в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита, через 30 мс после обнаружения комплекса *QRS*, поэтому МСС-терапия не влияет на сердечный ритм и тем самым принципиально отличается от других имплантируемых устройств (СРТ, ИКД). Импульсы МСС являются не возбуждающими, но при этом их можно легко отследить при помощи стандартной электрокардиографии. За исключением наложения артефакта на комплекс *QRS*, иных изменений, как правило, не наблюдается. В результате работы МСС происходит улучшение сокращения сердечной мышцы, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, повышается качество жизни пациентов [15, 16].

Большинство исследований, посвященных МСС, в которых показано клиническое улучшение на фоне данной терапии и повышение ФВ ЛЖ, проводились у пациентов с синусовым ритмом [17–26]. Попытки применения МСС у пациентов с ФП носят единичный характер и включают очень малое число пациентов [16, 27, 28].

С появлением новой генерации приборов (Optimizer® Smart), которая не требует имплантации предсердного электрода, появилась возможность применения МСС у пациентов с ФП [27]. Консенсус экспертов по СН этот метод лечения рассматривает как возможный у пациентов с ФВ ЛЖ 25–45%, комплексом *QRS* < 130 мс без уточнения наличия или отсутствия ФП [29].

В данной работе представлены результаты наблюдения пациентов с имплантированными устройствами Optimizer® Smart в течение 6 мес.

Цель исследования – оценить эффективность МСС у пациентов с ХСН и ФП.

Материалы и методы

В исследование включены 40 пациентов, подписавших информированное согласие и соответствовавших следующим критериям включения: документально подтвержденная клинически манифестная ХСН с низкой ФВ (20–40%), II–III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) в течение как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с ФП, оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями, стабильное состояние 1 мес и более. Критериями исключения служили: отказ пациента участвовать в исследовании; больные в активном листе трансплантации сердца либо после трансплантации сердца, терминальная ХСН; острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения; обратимые причины ХСН; недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма; недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце в течение предыдущих 3 мес; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA);

механический протез трикуспидального клапана; затруднение сосудистого доступа; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года. Имплантация с МСС-устройств Optimizer® Smart проводилась в течение 2018 г.

Установка электродов МСС осуществлялась через подключичную вену, имплантация прибора МСС проводилась с правой стороны грудной клетки. Два желудочковых электрода с активной фиксацией – Ingevity (Boston Scientific) – позиционировались в проекции межжелудочковой перегородки, в основном в ее нижнюю и среднюю треть. Верхний – RV (right ventricular) и нижний – LS (local sense) электроды также интраоперационно тестировались с помощью анализатора (Medtronic). Измерялись стандартные для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) чувствительность (*R*-волны), пороги стимуляции, сопротивление. После получения удовлетворительных параметров проводился тест с использованием программатора Optimizer. Всем пациентам выданы специальные зарядные устройства для зарядки системы МСС от сети еженедельно в течение 40–50 мин. Согласно протоколу исследования всем пациентам до имплантации устройства и через 2 и 6 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы, определение уровня NT-proBNP, суточное мониторирование ЭКГ, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ). Для объективной оценки ФК ХСН использовался 6-минутный тест ходьбы.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Норвегия) с ЭКГ-синхронизацией и использованием стандартных эхокардиографических позиций в В-, М-, РW-, CW-режимах, тканевой миокардиальной доплерографии. В дальнейшем изображение обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). По данным ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: переднезадний размер левого предсердия (ЛП), максимальный объем ЛП, индекс максимального объема ЛП, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, переднезадний и базальный размеры правого желудочка, площадь правого предсердия, масса миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ, конечные диастолические и систолические объемы ЛЖ с определением ФВ ЛЖ (biplane Simpson), сердечное давление в легочной артерии, степень регургитации митрального клапана.

Всем пациентам проводилось мониторирование ЭКГ в течение суток с 12-канальной записью ЭКГ. Для регистрации и анализа ЭКГ применялась установка Astrocord® HF-2 (ЗАО «Медитек», Москва).

Определение концентрации NT-proBNP осуществлялось на автоматическом анализаторе Cobas 411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в табл. 1, представлены в виде $M (sd)$ и $Me [Lq; Uq]$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, Lq ; Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	60,5 [55,0; 66,0]
Мужчины/женщины (%)	31 (77,5)/9 (22,5)
Причина ХСН	
ИБС:ПИКС	20 (50%)
ГБ	14 (35%)
ДКМП	6 (15%)
ФК ХСН (NYHA)	II ФК – 18 (45%)/ III ФК – 22 (55%)
ФВ ЛЖ, %	30 [26,5; 37]
Длительность ХСН, мес	17,5 [4,0; 60]
Длительность ФП, мес	12,5 [6,0; 36]
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	21 (52,5%)
Постоянная форма ФП	19 (47,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	11 (27,5%)
ИМТ, кг/м ²	29 [25,5; 32,0]
ИКД, n (%)	9 (22,5%)
ЭКС, n (%)	2 (5%)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Все пациенты после установки прибора наблюдались амбулаторно, и все исследования осуществлялись через 2 и 6 мес.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Из 40 пациентов, включенных в исследование, 77,5% составили мужчины и 22,5% – женщины, возраст пациентов – 60,5 [55,0; 66,0] года. Все пациенты на момент включения страдали ХСН более года, длительность заболевания – 17,5 [4,0; 60] мес. Из всей когорты больных с ХСН 18 имели II ФК (45%), 22 – III ФК (55%). В исследовании участвовали больные как с пароксизмальной – 21 (52,5%), так и постоянной формами ФП – 19 (47,5%). Медиана ФВ ЛЖ составила 30 [26,5; 37]%.

Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации МСС получали оптимальную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неперилизина ингибиторы, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики) и находились в стабильном состоянии компенсации заболевания как минимум 30 дней (**табл. 2**).

Интраоперационных осложнений при имплантации МСС не зарегистрировано. Следует отметить, что 3 пациента из 40 ощущали дискомфорт в виде пульсации при минимальных параметрах (жалобы возникали через сутки после операции, при активизации пациентов, дислокация электродов исключалась контрольной проверкой параметров программатором и рентгенографией органов грудной клетки), в связи с чем у этих лиц потребовалось отключение одного из желудочковых электродов. В одном случае выявлена дислокация электрода при визите пациента через 2 мес после имплантации МСС, которая потребовала повторной госпита-

Таблица 2. Терапия пациентов во время наблюдения

Препарат	Процент назначения	Средние дозы, мг
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	42,5	
Периндоприл	35	5±2,5
Эналаприл	7,5	27,5±5
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	25	
Кандесартан	2	8±4
Лозартан	7	50±25
Валсартан	1	160±160
Ангиотензиновых рецепторов и неперилизина ингибиторы	32,5	
Сакубитрил/валсартан		200±100
β-Адреноблокаторы		
Бисопролол	85	7,5±2,5
Карведилол	5	50±25
Метопролол	10	200±50
Амиодарон	7	200
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		
Эплеренон	17,5	50±12,5
Спиронолактон	82,5	25±12,5
Диуретики		
Торасемид	65	10±5
Фуросемид	35	40±20
Антикоагулянты		
Апиксабан	30	10
Ривароксабан	45	20
Дабигатран	15	300
Варфарин	10	25±12,5

лизации, и успешно проведена коррекция положения электрода. У одного пациента развилось осложнение в виде нагноения ложа МСС, что потребовало удаления системы через 1 мес после имплантации. Троим пациентам, которым отключены электроды, через 2 мес удалось включить второй желудочковый электрод. У 6 (15%) больных интраоперационно потребовалась репозиция нижнего (LS) электрода из-за выраженного дискомфорта при терапии на минимально возможных параметрах. Все остальные пациенты удовлетворительно переносили работу устройства.

Через 2 мес после имплантации МСС у 39 пациентов процент терапевтической стимуляции составил – 93,2 [76,8; 98,1] (по рекомендации производителя устройства оптимальный процент наносимой терапии более 70), при времени наносимой терапии в сутки – 7,45 [7; 11] ч.

Наиболее частой причиной увеличения времени наносимой терапии значился недостаточный процент стимуляции из-за высокой ЧСС (порог работы прибора ограничивается ЧСС 110 уд/мин). В связи с этим необходим тщательный контроль ЧСС при ФП.

У всех пациентов через 2 и 6 мес после имплантации МСС отмечалось уменьшение ФК ХСН с 2,2 [2,0; 3,0] до 1,5 [1,0; 2,0] ($p<0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне лечения

Показатель	Исходно	2 мес	<i>p</i>	6 мес	<i>p</i>
ФВ ЛЖ	30 [26,5; 37]	34,4 [27; 40]	0,016	38 [30,5; 42]	0,0006
Конечно-диастолический размер ЛЖ	67,5 [63; 71,5]	67,5 [63; 71,5]	0,13	64,7 [59; 69,5]	0,10
Конечно-систолический размер ЛЖ	55,9 [50; 61]	51 [46; 60]	0,07	49,5 [46; 57,5]	0,06
Конечно-диастолический объем ЛЖ	220,7 [187; 262]	216,9 [158; 258]	0,63	208,4 [134; 256]	0,31
Конечно-систолический объем ЛЖ	153,7 [116; 190]	144,3 [96; 189]	0,22	134,3 [95; 176]	0,16
ЛП, см	4,7 [4,5; 5,2]	4,65 [4,2; 5,1]	0,4	4,4 [4,0; 4,95]	0,24
Объем ЛП, мл	120 [86; 144]	110 [80; 136]	0,65	104,5 [74,5; 126]	0,23

Таблица 4. Динамика показателей ФВ ЛЖ у пациентов ишемической и неишемической группы ХСН

ФВ ЛЖ	Ишемическая СН (<i>n</i> =20)	Неишемическая СН (<i>n</i> =20)	<i>p</i>
Исходно	30 [25; 37]	30 [28; 36]	0,7
Через 2 мес	35 [29; 38]	33 [28; 37]	0,4
Через 6 мес	38 [30; 39]	35 [28; 38]	0,7
<i>p</i> _{исх и 6 мес}	<0,001	<0,003	0,4

У пациентов после имплантации МСС наблюдалось статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам, что выражалось увеличением пройденного расстояния (м) по данным теста 6-минутной ходьбы через 2 мес с 246 [224; 340] до 311 [286; 387] ($p<0,0001$) и через 6 мес до 300 [330; 420] м ($p<0,000001$).

По данным опросника MLHFQ отмечалось достоверное снижение количества баллов с 38 [33; 45] до 31 [28; 35] ($p<0,003$) через 2 мес наблюдения и через 6 мес до 27 [24; 29] ($p<0,005$) на фоне МСС-терапии.

В качестве объективного критерия оценки течения ХСН на фоне МСС-терапии у пациентов исследовалась концентрация NT-proBNP. После 6 мес лечения отмечалось статистически значимое ($p<0,03$) снижение уровня NT-proBNP с 1336 [645,8; 2814] до 1021 [526,95; 2399] пг/мл.

По данным суточного мониторирования ЭКГ количество желудочковых экстрасистол снизилось, однако статистически незначимо (с 2260 [51; 7708] до 1788 [60; 4500]; $p=0,5$).

Для оценки обратного ремоделирования миокарда пациентам проводилось трансторакальная ЭхоКГ. Основные параметры ЭхоКГ пациентов в динамике представлены в табл. 3.

На фоне МСС-терапии у пациентов статистически значимо увеличилась ФВ ЛЖ с 30 [26,5; 37] до 34,4 [27; 40] ($p=0,016$) через 2 мес и до 38 [30,5; 42] ($p=0,0006$) через 6 мес. Также отмечалась тенденция к уменьшению линейных размеров ЛЖ и ЛП, объемов ЛЖ и ЛП, но значения не достигли статистической значимости.

Учитывая возможное влияние этиологии ХСН на увеличение ФВ ЛЖ на фоне терапии МСС, нами проведен анализ изменения этого показателя при разделении пациентов на группу ишемической этиологии ХСН и неишемической (ДКМП, гипертоническая болезнь – ГБ). В табл. 4 представлены результаты ФВ ЛЖ в динамике на терапии МСС в зависимости от этиологии ХСН.

Таким образом, статистически значимых различий в зависимости от этиологии ХСН не получено. Увеличение ФВ произошло в обеих группах через 2 и 6 мес наблюдения.

Обсуждение

Клиническое применение в мире систем МСС составляет более 15 лет. Но до настоящего времени нет крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые убедительно доказали бы влияние метода на прогноз пациентов с ХСН.

Одним из самых первых исследований стало FIX-HF-3, опубликованное еще в 2004 г., в которое включены всего 25 человек [30]. В этом исследовании у пациентов III ФК NYHA и ФВ<35%, резистентных к оптимальной медикаментозной терапии, на фоне МСС через 8 нед получены статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, улучшение качества жизни и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В дальнейшем, уже в рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании FIX-HF-4 [17], включившем 164 пациента, также наблюдалось улучшение клинической симптоматики и качества жизни у пациентов с ХСН при применении МСС.

На данный момент самым крупным многоцентровым исследованием по применению МСС-терапии является FIX-HF-5 с участием 428 пациентов [18]. В нем не получено результата по первичной конечной точке (изменение вентилляционного анаэробного порога) в группе МСС по сравнению с группой оптимальной медикаментозной терапии, однако, как и в предыдущих работах, наблюдалось улучшение качества жизни и снижение ФК ХСН при применении МСС-терапии. В исследовании FIX-HF-5C [31], в отличие от предыдущих, влияние МСС изучено у пациентов с ФВ ЛЖ от 25 до 45% ($n=160$). У этой группы лиц получены статистически значимые различия как по первичной конечной точке (пиковое потребление кислорода), так и по вторичным конечным точкам (улучшение качества жизни, снижение ФК NYHA, повышение толерантности к физической нагрузке) на фоне МСС по сравнению с медикаментозной терапией. Значимым является также полученное достоверное снижение составной конечной точки безопасности (сердечная смерть плюс госпитализация по поводу ХСН) у пациентов в группе МСС ($p=0,042$). Эти результаты позволяют рассчитывать на возможное влияние МСС-терапии на прогноз пациентов с ХСН. Необходимо изучение данной методики у отдельных групп пациентов. Все крупные предыдущие исследования проводились только на фоне синусового ритма. Однако стоит учитывать, что, по разным данным, до 50% пациентов с ХСН имеют ФП. На данный момент не проведено проспективных исследований в этой области применения МСС-терапии. Нет также четких рекомендаций и данных по поводу эффективности метода модуляции сердечной деятельности в зависимости от этиологии ХСН.

С появлением нового поколения приборов для МСС-терапии, позволяющих имплантировать два желудочковых

электрода без предсердной детекции, расширяются границы применения этого метода лечения. На этот момент литературные данные весьма ограничены, отсутствуют крупные исследования, которые изучали бы эффект терапии МСС у этой группы пациентов.

Представленные нами данные демонстрируют положительное влияние МСС-терапии в комплексе с оптимально подобранным медикаментозным лечением на течение заболевания у пациентов с ХСН и ФП. Наблюдаются статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ. Наиболее значимыми результатами, по нашему мнению, являются статистически значимый прирост ФВ ЛЖ уже через 2 мес терапии МСС и еще более выраженное увеличение этого показателя через 6 мес. Стоит отметить, что в нашем наблюдении ФВ ЛЖ статически значимо увеличивалась на фоне МСС-терапии как у больных с ИБС, так и у пациентов с ХСН неишемической этиологии (ГБ, ДКМП).

Заключение

Несмотря на успехи как медикаментозного, так и хирургического методов лечения ХСН, весьма актуальным остается вопрос улучшения прогноза и снижения смертности пациентов при прогрессировании заболевания.

С учетом современных данных по МСС-терапии, можно утверждать о существенном улучшении качества жизни, повышении толерантности к физической нагрузке и ФВ ЛЖ на фоне имплантации прибора пациентам с ХСН. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований с целью изучения отдаленных результатов, безопасности МСС-терапии, определения четких показаний для имплантации прибора с целью улучшения эффективности данной системы. Также следует оценить частоту осложнений, количество госпитализаций, выживаемость пациентов с ХСН на фоне МСС-терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (Часть II). *Сердечная Недостаточность*. 2006;7(3):112-5 [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGECHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(1):112-5 (In Russ.)].
- Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н., Осмоловская Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2015;55(3):91-6 [Zhiron IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, Osmolovskaya YuF. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2015;55(3):91-6 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2015.3.91-96
- Rasoul D, Ziaei F, Shan S, et al. 11 The Decennial Relationship between Heart Failure and Atrial Fibrillation – A Large Population Study. *Heart*. 2016;102(Suppl. 6):A7.2-A8. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309890.11
- Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al; Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4277-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehy626
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39,372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337
- Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehi166
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):577-81 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Romanova NV, et al. The first Russian registry of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): research design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquvias G, et al. ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329. doi: 10.15829/1560-4071-2014-4-5-63
- Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013;34(7):529-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehs305
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol*. 2012; 5(5):884-8. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973776
- Kosztin A, Boros AM, Geller L, Merkely B. Cardiac resynchronization therapy: current benefits and pitfalls. *Kardiologia Polska*. 2018;76(10):1420-5. doi: 10.5603/KP.a2018.0160
- Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405. doi: 10.1056/NEJMoa1306687
- Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014;16:109-28. doi: 10.1093/europace/eut311
- Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(6):645-60. doi: 10.1007/s10741-016-9571-6
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161(2):329-37.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *J Cardiac Fail*. 2011;17(9):710-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006

20. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10):1436-44. doi: 10.1093/europace/eur153
21. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183:76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
22. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Longterm survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;209:291-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001
23. Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol*. 2016;206:122-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071
24. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(8):899-902. PMID: 12163090.
25. Röger S, Michels J, Heggemann F, et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *J Electrocardiol*. 2014;47(6):936-40. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
26. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(12):1375-80. doi: 10.1093/europace/eun257
27. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(Suppl. 1):i48. doi: 10.1093/europace/euy015.128
28. Ревшвили А.Ш., Артюхина Е.А., Амирасланов А.Ю. и др. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестн. аритмологии*. 2017;90:12-8 [Revishvili ASh, Artyukhina EA, Amiraslanov AYU, et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of Arrhythmology*. 2017;90:12-8 (In Russ.)].
29. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. doi: 10.1002/ehf.1531
30. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):650-5. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
31. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6(10):874-83. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010

Поступила 20.01.2020

Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоэмболий (по результатам 20-летнего наблюдения)

А.И. Миронова (Староверова), Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева, О.А. Землянская

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Анализ частоты возобновления терапии антикоагулянтами после случившихся больших и клинически значимых кровотечений среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получавших пероральные антикоагулянты и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза с 1999 по 2019 г. в рамках ретропроспективного регистра «Regata-2», а также поиск клинических факторов, ассоциированных с рецидивом геморрагических осложнений (ГО) среди пациентов, возобновивших терапию антикоагулянтами после эпизода кровотечения.

Материалы и методы. Исследование представляет собой анализ когорты больных ФП высокого тромботического риска с абсолютными показаниями к назначению антикоагулянтной терапии (АКТ). В исследование включены 290 пациентов с ФП (130 женщин и 160 мужчин) в возрасте от 32 до 85 лет (средний возраст составил $65,18 \pm 8,89$ года). За время наблюдения у 92 пациентов развились ГО, у 73 из них возобновлена АКТ. У 35 из 73 больных, возобновивших АКТ, развился рецидив большого/клинически значимого кровотечения.

Результаты. Частота возобновления АКТ после развития первого ГО увеличивалась с течением времени с 75% в период с 1999 по 2003 г. до 90% в период 2015–2019 гг. Нам не удалось установить точной связи между наличием сопутствующей патологии и принятием решения о возобновлении АКТ после случившегося кровотечения. Единственной достоверной причиной отказа от возобновления АКТ стало категорическое нежелание больного. Среди пациентов, у которых рецидивировали ГО, сумма баллов по шкале коморбидности Чарльсона больше ($4,23 \pm 2,01$ vs $3,52 \pm 1,43$; $p=0,0425$). Больные с рецидивирующими кровотечениями достоверно чаще страдали хронической болезнью почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а также имели эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе. Также выявлена достоверная связь рецидива кровотечений с приемом ингибиторов протонной помпы. Подгруппы пациентов, перешедших с варфарина на прием прямых оральных антикоагулянтов после первого кровотечения и с последующими рецидивирующими кровотечениями по основным клиническим характеристикам не отличались от больных без кровотечений после смены антикоагулянта. По данным множественного регрессионного анализа прием нестероидных противовоспалительных препаратов показал тенденцию к развитию рецидива больших или клинически значимых кровотечений на фоне прямых оральных антикоагулянтов у больных, перенесших ГО на фоне терапии варфарином ($\beta=0,4524$; $p=0,0530$).

Заключение. За время 20-летнего наблюдения частота развития всех больших и клинически значимых кровотечений составила 2,6/100 пациенто-лет, частота развития первого кровотечения – 5,86/100 пациенто-лет, тогда как частота повторных ГО – 7,06/100 пациенто-лет. Больные с высоким тромбоэмболическим риском должны получать антикоагулянты при условии тщательной коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, геморрагические осложнения, рецидивирующие кровотечения.

Для цитирования: Миронова (Староверова) А.И., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Землянская О.А. Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоэмболий (по результатам 20-летнего наблюдения). *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 15–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000655

Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation)

A.I. Mironova (Staroverova), E.P. Panchenko, E.S. Kropacheva, O.A. Zemlyanskaya

Mysnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To analyze the frequency of resumption of anticoagulant therapy (ACT) after major and clinically significant bleeding among AF patients who received oral anticoagulants and were observed in the Department of clinical problems of atherothrombosis from 1999 to 2019 within the retro-prospective register "Regata-2", and to search for clinical factors associated with recurrence of hemorrhagic complications among patients who resumed anticoagulant therapy after a bleeding episode.

Materials and methods. In cohort study of patients with high-risk AF with absolute indications for ACT we enrolled 290 AF patients (130 women and 160 men) aged 32 to 85 years (the average age was 65.18 ± 8.89 years). During the follow-up period, 92 patients developed hemorrhagic complications, and 73 of them resumed ACT. 35 of the 73 patients who resumed ACT developed a relapse of major/clinically significant bleeding.

Results. The frequency of resuming ACT after the first hemorrhagic complication increased over time from 75% in the period from 1999–2003 to 90% in the period 2015–2019. We were not able to establish an exact relationship between the presence of concomitant pathology and the decision to resume the ACT after bleeding. The only reliable reason for refusing to resume the ACT was the patient's categorical reluctance. Among patients who had recurrent hemorrhagic complications, the total score on the Charleson comorbidity scale was significantly higher (4.23 ± 2.01 vs 3.52 ± 1.43 ; $p=0.0425$). Patients with recurrent bleeding were significantly more likely to suffer from CKD with a decrease in

GFR less than 60 ml/min/1.73 sq. m, and also had a history of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. There was also a significant Association of recurrent bleeding with the use of proton pump inhibitors. Subgroups of patients who switched from warfarin to taking direct oral anticoagulants after the first bleeding and subsequent recurrent bleeding did not differ in basic clinical characteristics from patients without bleeding after changing the anticoagulant. According to multiple regression analysis, NSAIDs showed a tendency to develop a relapse of B/C bleeding on the background of direct oral anticoagulants in patients who underwent GO on the background of warfarin therapy ($\beta=0.4524$, $p=0.0530$).

Conclusion. During the 20-year follow-up, the frequency of all major and clinically significant bleeding was 2.6/100 patients-years, the frequency of first bleeding was 5.86/100 patients-years, while the frequency of repeated hemorrhagic complications was 7.06/100 patients-years. Patients with a high thromboembolic risk should receive anticoagulants, provided that the modifiable risk factors for bleeding are carefully corrected.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, direct oral anticoagulants, hemorrhagic complications, recurrent bleeding.

For citation: Mironova (Staroverova) A.I., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A. Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation). *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 15–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000655

ABK – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АКТ – антикоагулянтная терапия
Б/КЗ – большой или клинически значимый
ВЧК – внутрисерпное кровоизлияние
ГО – геморрагическое осложнение
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКР – интерквартильный разброс
ИПП – ингибитор протонной помпы

МНО – международное нормализованное отношение
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ПОАК – прямой оральные антикоагулянт
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ТЭО – тромбоэмболическое осложнение
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
TTR – Time in Therapeutic Range

Введение

Геморрагические осложнения (ГО) продолжают оставаться актуальной проблемой антикоагулянтной терапии (АКТ). Одним из основных показаний для назначения АКТ является фибрилляция предсердий (ФП), причем большинству больных ФП АКТ назначается пожизненно, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc. За последние десятилетия очевиден ряд изменений в подходе к ведению больных ФП, получающих АКТ. Во-первых, взаимосвязь факторов рисков кровотечений и инсульта привела к отказу от шкал расчета риска кровотечений в пользу оценки и коррекции модифицируемых факторов риска развития ГО. Вероятной причиной такой позиции послужил необоснованный отказ от антикоагулянтов только на основании расчетного показателя шкалы риска кровотечений. Известно, что для больных высокого тромбоэмболического риска, имеющих высокий балл по шкале HAS-BLED, клиническая польза от назначения АКТ гораздо выше потенциальной опасности. Во-вторых, изменилась позиция о целесообразности и сроках возобновления АКТ после состоявшегося большого или клинически значимого (Б/КЗ) кровотечения у больных с высоким риском ТЭО. Она отражена в коллегиальном документе [1] и говорит о целесообразности рассматривать вопрос о возобновлении АКТ всем больным, у которых риск тромбоза больше и/или равен риску кровотечений. Эксперты полагают, что основным мероприятием, повышающим безопасность лечения, является не отказ от антитромботической терапии, а коррекция потенциальных факторов риска.

Цель исследования – анализ частоты возобновления терапии антикоагулянтами после случившихся Б/КЗ кровотечений среди пациентов с ФП, получавших пероральные антикоагулянты и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза с 1999 по 2019 г. в рамках ретро-проспективного регистра «Регата-2», а также поиск клинических факторов, ассоциированных с рецидивом ГО среди пациентов, возобновивших терапию антикоагулянтами после эпизода кровотечения.

Материалы и методы

В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в рамках регистра «Регата-2» на протяжении последних 20 лет осуществляется наблюдение за больными, длительно принимающими антагонисты витамина К (ABK) в связи с наличием ФП, после протезированных клапанов сердца, перенесенного венозного тромбоза и/или тромбоза легочной артерии. Основой для настоящего анализа послужили данные 20-летнего проспективного клинико-лабораторного наблюдения за 290 пациентами с ФП, получавшими антикоагулянты, осуществляемого кандидатом медицинских наук старшим научным сотрудником Е.С. Крощачевой и младшим научным сотрудником О.А. Землянской. Наблюдение представляло собой ежемесячные визиты в отдел для контроля международного нормализованного отношения (МНО) и осмотра кардиолога. При необходимости проводилась коррекция не только дозы антикоагулянта, но и сопутствующей терапии имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Больные вели дневник наблюдений, в котором отмечались ГО и другие осложнения, и при необходимости имели возможность телефонного контакта с врачом между визитами. Наблюдение за больными продолжалось в

Сведения об авторах:

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Крощачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Землянская Оксана Александровна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Контактная информация:

Староверова Александра Игоревна – клинический ординатор. Тел.: +7(915)194-69-51; e-mail: adiy-sun@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5788-5880



Рис. 1. Дизайн исследования.

течение всего периода приема антикоагулянтов и прекращалось лишь в случае отказа больного от АКТ.

У всех 290 пациентов с ФП имелись абсолютные показания к назначению постоянной АКТ. Первоначально всем больным в качестве антикоагулянта назначен варфарин в соответствии с алгоритмом подбора индивидуальной дозировки и достижением целевых значений МНО. Для оценки качества проводимой терапии определялся показатель TTR (Time in Therapeutic Range), рассчитанный как доля значений МНО в пределах целевого диапазона.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Конечная точка: суммарная частота Б/КЗ ГО в соответствии с критериями, принятыми в регистре GARFIELD-AF (табл. 1) [2].

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных выполнена с использованием статистических программ Statistica 10 и Excel 2010. Оценка частоты геморрагических событий проводилась из расчета показателя на 100 пациенто-лет. Для вычисления данного показателя использовалась следующая формула:

$$\text{Частота событий} = \frac{\text{Число событий (n)}}{\text{Суммарный срок наблюдения за пациентами (годы)} \times 100}$$

Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы непараметрический критерий Манна-Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для определения прогностической значимости показателей выполнена процедура пошагового дискриминантного анализа. На основании процедуры логистической регрессии рассчитывался относительный риск. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде процентов или среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), а также медианы и интерквартильного разброса (ИКР).

Таблица 1. Классификация кровотечений

Большие ГО	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного:
	• снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или • потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови • имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) • фатальное
Клинически значимые ГО	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые ГО	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям Б/КЗ и «небольших клинически значимых» ГО

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего (n=290)
Возраст, лет ($M \pm SD$)	65,18 $\pm$ 8,89
Мужчины, n (%)	160 (55,2)
TTR% ($M \pm SD$)	75 $\pm$ 12,3
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	51 (17,6)
ХСН, n (%)	77 (26,5)
ИБС, n (%)	143 (49,3)
АГ, n (%)	235 (81)
СД, n (%)	130 (44,8)
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, $M \pm SD$	3,72 $\pm$ 1,66
Медиана [ИКР]	3 [2; 8]
Средний балл по шкале HAS-BLED, $M \pm SD$	2,16 $\pm$ 1,23
Медиана [ИКР]	2 [1; 6]
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, $M \pm SD$	3,35 $\pm$ 1,9
Медиана [ИКР]	3 [2; 5]
ХБП, n (%)	47 (16,2)
Варфарин в составе многокомпонентной терапии (сочетание с одним/двумя антиагрегантами), n (%)	65 (22,4)
Длительность наблюдения (годы), медиана [ИКР]	10 [10; 18]

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий, хроническая ИБС, острый коронарный синдром в анамнезе).

Клиническая характеристика больных

В исследование включены 290 больных ФП (160 мужчин и 130 женщин) в возрасте от 32 до 85 лет (средний возраст составил 65,18 $\pm$ 8,89 года). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Подавляющее большинство больных, включенных в настоящий анализ, относились к категории высокого риска ТЭО, средняя сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc составила 3,72 $\pm$ 1,66. На фоне терапии варфарином средний показатель TTR – 75 $\pm$ 12,3%.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто, в 81% случаев, встречались артериальная гипертензия (АГ) и ИБС, отмеченные у 1/2 (49,3%) больных. Сахарный диабет (СД) зафиксирован у 44,5%

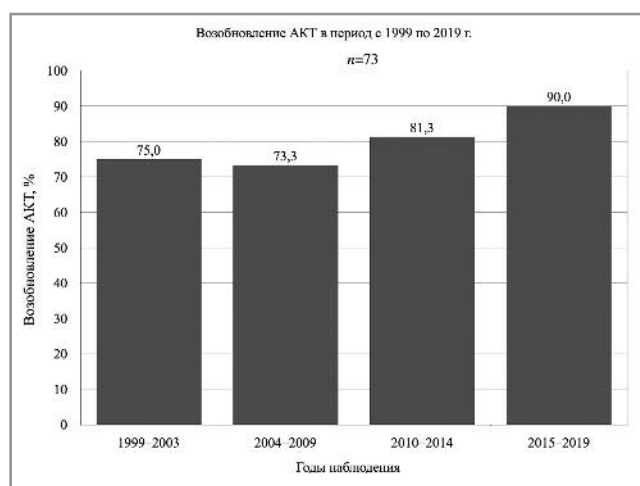


Рис. 2. Динамика возобновления АКТ после Б/КЗ кровотечений у больных ФП (по результатам 20-летнего проспективного наблюдения).

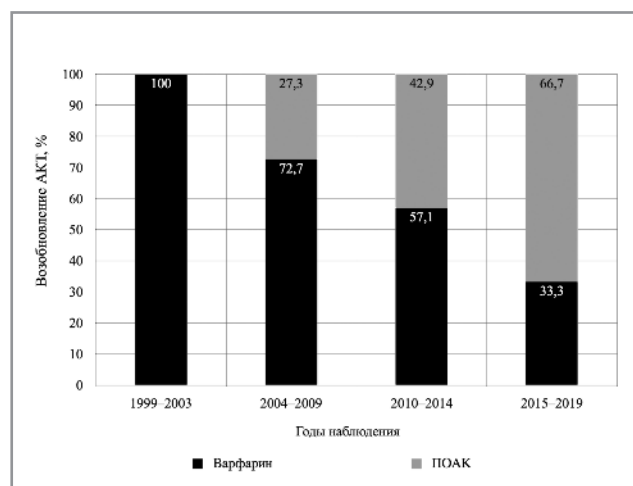


Рис. 3. Возобновление АКТ после Б/КЗ кровотечения у больных ФП в зависимости от типа антикоагулянта.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных, возобновивших и прекративших АКТ после первого эпизода Б/КЗ

Показатель	Возобновившие АКТ (n=73)	Не возобновившие АКТ (n=19)	p
Возраст, лет (M±SD)	67,8±8,11	66,98±10,11	0,6845
Женщины, n (%)	34 (46,6)	6 (31,6)	0,3033
TTR≥70%, n (%)	28 (38,4)	10 (52,6)	0,3018
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M±SD	3,86±1,76	3,32±1,3	0,1900
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	18 (24,6)	2 (10,5)	0,1900
ХСН, n (%)	20 (27,4)	8 (42,1)	0,2652
ИБС, n (%)	42 (57,5)	10 (52,6)	0,7969
АГ, n (%)	60 (82,2)	17 (89,5)	0,7281
СД, n (%)	23 (31,5)	2 (10,5)	0,0853
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M±SD	3,84±1,66	3,26±1,41	0,4419
Медиана [ИКР]	4 [2; 5]	3 [2; 4,5]	
Больные с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥4 (медианы), n (%)	40 (54,8)	8 (42,1)	0,4403
Средний балл по шкале HAS-BLED, M±SD	2,52 ±1,37	2,26±1,1	0,2994
Медиана [ИКР]	2 [2; 3]	2 [1,5; 3]	
Больные с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥3 (медианы), n (%)	35 (48)	9 (50)	1,000
ХБП, n (%)	10 (13,5)	3 (15,8)	0,7275
Малые ГО в анамнезе, n (%)	13 (17,8)	1 (5)	0,2856
МНО≥4,0 во время эпизода кровотечения, n (%)	27 (36,9)	7 (36,8)	1,000
Кровотечение при терапевтических значениях МНО (2–3), n (%)	44 (60,3)	11 (57,9)	1,00
Лабильное МНО на протяжении терапии до кровотечения, n (%)	33 (45,2)	7 (36,8)	0,6078
Категорическое нежелание пациента принимать дальше АКТ, n (%)	6 (8,2)	6 (31,6)	0,0366*
Мнение врача-специалиста, верифицировавшего источник кровотечения, об обязательном отказе от АКТ, n (%)	6 (8,2)	3 (15,8)	0,6912

*Здесь и далее в табл. 4: p<0,05.

больных, а у каждого 4-го имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). Нарушение функции почек со снижением уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ)<60 мл/мин/1,73 м² имелись у 16,2% пациентов.

Результаты

За 20 лет наблюдения (с 1999 по 2019 г.) у 92 из 290 пациентов зарегистрированы Б/КЗ кровотечения. Частота

всех Б/КЗ ГО составила 2,6/100 пациенто-лет. Малые ГО, включая рецидивирующие, в настоящем исследовании не анализировали.

Частота развития первого Б/КЗ кровотечения составила 5,86/100 пациенто-лет. После развития первого ГО у 73 больных возобновлена терапия антикоагулянтами, у 19 пациентов после отмены варфарина АКТ не возобновлялась. На рис. 2 представлена диаграмма, иллюстрирующая динамику возобновления АКТ за 20-летний период наблюдения.

Таблица 4. Клиническая характеристика больных с повторными кровотечениями и без них после возобновления АКТ (независимо от принимаемого антикоагулянта)

Показатель	Больные с повторными кровотечениями (n=35)	Больные без повторных кровотечений (n=38)	p
Возраст, лет (M±SD)	66,9±7,41	68,6±8,7	0,3402
Женщины, n (%)	18 (51,4)	16 (42,1)	0,4857
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M±SD	4,23±2,01	3,52±1,43	0,0425*
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	11 (31,4)	7 (18,4)	0,2780
ХСН, n (%)	10 (28,6)	10 (26,3)	1,000
ИБС, n (%)	21 (60)	21 (55,3)	0,8133
АГ, n (%)	28 (80)	32 (84,2)	0,7626
СД, n (%)	11 (31,4)	12 (31,5)	1,000
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M±SD	3,91±1,6	3,76±1,8	0,4759
Медиана [ИКР]	4 [2; 4,75]	4 [2,5; 5]	
Больные с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥4 (медианы), n (%)	20 (57,1)	20 (52,6)	0,8148
Средний балл по шкале HAS-BLED, M±SD	2,6±1,29	2,45±1,45	0,49
Медиана [ИКР]	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]	72
Больные с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥3, n (%)	16 (45,7)	19 (50)	0,8158
Малые ГО на фоне АКТ, n (%)	12 (34,3)	6 (15,8)	0,1023
ХБП, n (%)	8 (22,9)	2 (5,3)	0,0412*
МНО≥4,0 во время эпизода кровотечения, n (%)	14 (40)	13 (34,2)	0,6356
Кровотечение при терапевтических значениях МНО (2–3), n (%)	21 (60)	22 (57,9)	1,000
Лабильное МНО на протяжении терапии до кровотечения, n (%)	18 (51,4)	15 (39,5)	0,3520
Назначение антикоагулянтов в составе двойной или тройной антитромбоцитарной терапии, n (%)	9 (25,7)	12 (31,6)	0,6145
Назначение ИПП, n (%)	16 (45,7)	6 (15,8)	0,0098*
Назначение НПВП, n (%)	7 (20)	2 (5,3)	0,0779
Снижение когнитивных функций, n (%)	17 (48,6)	11 (28,9)	0,0978
Употребление алкоголя, n (%)	8 (22,9)	9 (23,7)	1,000
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе	20 (57,1)	10 (26,3)	0,0095*

Примечание. Уровень когнитивных функций оценивался по Монреальской шкале.

Частота возобновления АКТ после первого эпизода Б/КЗ кровотечения увеличивалась с течением времени с 75% в период 1999–2003 гг. до 90% в период 2015–2019 гг. Рост частоты возобновления АКТ после эпизода кровотечения связан с появлением на рынке нашей страны прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). К 2015–2019 гг. число больных, которым после развития ГО продолжена терапия варфарином, снизилось на 2/3, а соотношение АВК/ПОАК среди возобновивших прием антикоагулянтов в период 2015–2019 гг. составило 1:2 (рис. 3).

Для решения поставленной задачи мы сравнили больных, возобновивших и прекративших АКТ после первого эпизода Б/КЗ кровотечения. В табл. 3 представлены основные клинические характеристики сравниваемых групп.

Однофакторный анализ не показал достоверных различий между группами пациентов, возобновивших и прекративших терапию после первого эпизода кровотечения. В обеих группах основной причиной ФП называлась АГ, а более 1/2 больных страдали ИБС. Группы сопоставимы по полу, возрасту, а также по наличию сопутствующих ССЗ. Нам не удалось установить точной связи между наличием сопутствующей патологии и принятием решения о возобновлении АКТ. Единственной достоверной причиной отказа от возобновления АКТ стало категорическое нежелание больного,

каждый 3-й из тех, кому не возобновлены антикоагулянты, отказался их принимать.

На рис. 4 (см. на цветной вклейке) представлена характеристика кровотечений по локализации. Наиболее частым источником кровотечения являлись носовые и желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). В одном случае от продолжения АКТ принято решение воздержаться, так как у больного развился геморрагический инсульт. В нашем исследовании нам также не удалось установить значимых различий между локализацией кровотечения и возобновлением АКТ.

Наблюдение за 73 пациентами, которым возобновлена АКТ, позволило провести поиск клинических факторов, ассоциированных с рецидивом кровотечения. За период наблюдения Б/КЗ кровотечения повторились у 35 больных, а 38 пациентов прожили период наблюдения без развития ГО. Частота развития повторных кровотечений составила 7,06/100 пациенто-лет. Основные клинические характеристики больных с повторными кровотечениями и без них представлены в табл. 4.

По данным однофакторного анализа исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, а также наличию сопутствующих ССЗ. Среди пациентов, у которых рецидивировали ГО, сумма баллов по шкале коморбидности Чарльсона больше (4,23±2,01 vs 3,52±1,43; p=0,0425). Больные с

Таблица 5. Предикторы развития рецидива Б/КЗ кровотечений после возобновления терапии пероральными антикоагулянтами независимо от вида антикоагулянта (данные множественной регрессии)

	β	p
ХБП	0,2780	0,0902
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	0,3317	0,0053

рецидивирующими кровотечениями достоверно чаще страдали хронической болезнью почек (ХБП) со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м², а также имели эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе.

Также выявлена достоверная связь рецидива кровотечений с приемом ингибиторов протонной помпы – ИПП (как в связи, так и без обострения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ), в подавляющем большинстве случаев в качестве гастропротектора назначался омепразол.

Проведенный множественный регрессионный анализ показал, что предиктором развития рецидива кровотечений после возобновления АКТ является эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, также выявлен тренд к достоверности такого параметра, как наличие ХБП (табл. 5).

Одной из задач нашего исследования стал сравнительный анализ локализаций первого и повторного кровотечений. Наиболее частым источником рецидивирующих кровотечений стал ЖКТ, носовые кровотечения и гематомы, у одного пациента, имевшего на терапии варфарином клинически значимые носовые и субконъюнктивальные кровотечения, на фоне назначения ривароксана развился нефатальный геморрагический инсульт. На рис. 5 (см. на цветной вклейке) представлена характеристика рецидивирующих кровотечений по локализации.

Оценка структуры ГО у больных, переживших повторное кровотечение, показала, что в подавляющем большинстве случаев (83%) рецидив кровотечения той же локализации, что и первое геморрагическое событие. Тем не менее у 17% пациентов развилось кровотечение другой локализации, нежели первичное событие.

Определенный интерес представляла группа больных, у которых кровотечение повторилось, несмотря на переход с АВК на ПОАК. В табл. 6 представлены основные клинические характеристики больных с рецидивом ГО и без него. Учитывая небольшое число пациентов, отдельное влияние каждого из ПОАК не оценивалось.

Как видно из данных, представленных в табл. 6, подгруппы пациентов, перешедших с варфарина на прием ПОАК после первого кровотечения и с последующими рецидивирующими кровотечениями по основным клиническим характеристикам не отличались от больных без кровотечений после смены антикоагулянта.

По данным множественного регрессионного анализа прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) показал тенденцию к развитию рецидива Б/КЗ кровотечений на фоне ПОАК у больных, перенесших ГО на фоне терапии варфарином ($\beta=0,4524$; $p=0,0530$).

Обсуждение

Безопасность является краеугольным камнем любой антитромботической терапии. При этом, если частота геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) на фоне ПОАК достоверно ниже, чем среди пациентов, получающих варфарин, то частота нецеребральных кровотечений, по данным регистров, охватывающих наблюдение

в реальной клинической практике, остается на уровне 2–6% в год независимо от типа используемого препарата [3–5]. Понимание общности рисков развития ишемического инсульта и кровотечений привело к отказу от априорного принятия решения о начале или возобновлении АКТ на основании расчетного риска ГО в пользу персонализированного подхода, в основе которого лежит возможность влияния на модифицируемые факторы риска кровотечений [6].

В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в рамках проспективного регистра более 20 лет наблюдаются больные, длительно получающие АКТ. Настоящее исследование посвящено анализу частоты возобновления терапии антикоагулянтами после крупных кровотечений у 290 пациентов с ФП, длительно получавших пероральные антикоагулянты, и поиску факторов, ассоциированных с рецидивирующими ГО.

Все пациенты с ФП, включенные в настоящий анализ, имели высокий риск ТЭО, о чем свидетельствует средняя величина индекса CHA2DS2-VASc, равная 3,72 балла, что указывает на абсолютные показания к назначению АКТ. Большинство пациентов имели сопутствующую патологию, определяемую шкалой коморбидности Charlson в 3,35 балла и прогнозируемой 10-летней выживаемостью около 77%.

В нашем анализе частота Б/КЗ кровотечений за 20 лет наблюдения составила 2,6/100 пациенто-лет, что меньше, чем в других регистрах [3–5, 8, 11], что связано с применением нами системой патронажа, осуществляемой кардиологом и состоящей не только из контроля МНО и при необходимости изменения дозировки антикоагулянта, но и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений, корректировки режима дозирования антикоагулянта при инвазивных вмешательствах и помощи в других ситуациях, связанных с повышением риска кровотечений.

Одним из самых сложных врачебных решений является возобновление АКТ после состоявшегося кровотечения у больных, нуждающихся в АКТ. Основные доступные данные касаются внутричерепных кровотечений и ЖКК как наиболее угрожающих и частых осложнений. Данные мета-анализа, включившего больных ФП, перенесших ЖКК, показали, что возобновление АКТ у лиц с высоким риском инсульта достоверно снижало риск смерти (в первую очередь за счет снижения риска ТЭО) ценой недостоверного увеличения рецидива ЖКК [7]. Сопоставимые данные получены на основании анализа регистров, включивших больных ФП высокого риска ишемического инсульта, которым возобновляли АКТ после ВЧК [8]. Среди тех, кому не возобновили АКТ, у каждого 3-го зарегистрированы ишемический инсульт/системная тромбоэмболия или смерть от любой причины, и общее число неблагоприятных событий в 2 раза больше, чем среди больных, возобновивших прием АКТ. Подобные исследования иллюстрируют мнение экспертов о том, что повышение безопасности АКТ необходимо осуществлять не за счет отказа от пероральных антикоагулянтов, а за счет обязательной оценки факторов риска ГО и максимальной их коррекции.

Данные нашего регистра свидетельствуют о том, что в среднем после первого крупного ГО у 80% больных принято решение о возобновлении АКТ, что совпадает с данными других регистров [4, 7]. Интерес представляет проведенный нами анализ частоты возобновления АКТ в динамике по годам, продемонстрировавший отчетливое увеличение частоты возобновления АКТ с 70% в 1999–2003 гг. до 90% в 2014–2019 гг. Основной причиной увеличения частоты возобновления АКТ в последние годы послужило появление на отечественном рынке трех ПОАК. Как показали наши дан-

Таблица 6. Клиническая характеристика больных, у которых рецидивировали ГО, несмотря на переход с варфарина на ПОАК

Показатель	Без рецидива ГО после перехода на ПОАК (n=14)	Рецидив ГО, несмотря на переход на ПОАК (n=13)	p
Возраст, лет (M±SD)	70,5±8,92	64,54±6,63	0,313447
Женщины, n (%)	8 (57,1)	7 (53,8)	1,000
Средний балл по шкале Charlson Comorbidity Index, M±SD	3,7±1,26	3,54±1,61	0,398733
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе, n (%)	1 (7,1)	3 (23,1)	0,3259
ХСН, n (%)	3 (21,5)	2 (15,4)	1,000
ИБС, n (%)	7 (50)	7 (53,9)	0,1713
АГ, n (%)	12 (85,7)	10 (76,9)	0,6483
СД, n (%)	5 (35,7)	2 (15,4)	0,3845
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc, M±SD	3,71±1,89	3,38±1,81	0,8665
Средний балл по шкале HAS-BLED, M±SD	2,46±1,33	2,64±1,55	0,7478
Медиана [ИКР]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	
Больные с суммой баллов по шкале HAS-BLED ≥3 (медианы), n (%)	9 (64,3)	5 (38,5)	0,2568
ХБП, n (%)	1 (7,1)	4 (30,1)	0,1647
Назначение ИПП, n (%)	3 (21,4)	5 (38,5)	0,4197
Назначение НПВП, n (%)	1 (7,1)	5 (38,5)	0,0768
Снижение когнитивных функций, n (%)	4 (28,6)	5 (38,5)	0,6946
Употребление алкоголя, n (%)	3 (21,4)	3 (23,1)	1,000
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, n (%)	3 (21,4)	7 (53,8)	0,1201

ные, среди всех возобновивших АКТ после первого крупного кровотечения более чем в 2 раза возросла доля больных, принимающих ПОАК: с 27,3% в 2004–2009 гг. до 66,7% в 2015–2019 гг. Позиция всех рекомендательных документов говорит о том, что, оценивая возможность влияния на модифицированные факторы риска кровотечений, необходимо стремиться к возобновлению АКТ у всех больных ФП с высоким риском ТЭО.

Одной из задач нашей работы стал поиск факторов, ассоциированных с отказом от возобновления АКТ. Однако нам не удалось выявить клинические факторы, которые оказали бы достоверное влияние на факт возобновления АКТ у пациентов после развития Б/КЗ кровотечения, за исключением категорического нежелания пациента принимать АКТ после состоявшегося ГО. В исследовании С. Самегон и соавт. [8] к факторам, ассоциированным с отказом от АКТ после развития ВЧК, относились пожилой возраст, длительность госпитализации и возникновение кровоизлияния на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой, в то время как факторами, связанными с возобновлением АКТ, явилась сопутствующая терапия статинами и дигоксином, а также наличие ХСН. Локализация кровотечения также не оказала влияния на выбор в пользу продолжения или отказа от дальнейшей АКТ. При оценке локализации ГО выявлено, что в исследуемой когорте больных наиболее часто развивались ЖКК, носовые, субконъюнктивальные и кровотечения из мочевыводящих путей. Однако нам не удалось установить точной связи между источником кровотечения и принятием решения о возобновлении АКТ.

В работах, анализирующих возобновление АКТ после состоявшихся больших кровотечений (ВЧК или ЖКК), основными объектами изучения являлись сроки возобновления АКТ, а также безопасность и эффективность такого подхода. При этом информацию, отражающую факторы риска инсульта, баллы по шкале HAS-BLED, наличие ко-

морбидных заболеваний у больных в исследуемых когортах, авторы не анализировали [10].

Группа пациентов с ФП с рецидивами кровотечений после возобновления АКТ (n=35) по сравнению с больными без рецидивов кровотечений (n=38) характеризуется большим числом сопутствующих заболеваний, о чем свидетельствует более высокий балл по шкале коморбидности Чарльсона. Следует напомнить, что индекс коморбидности Чарльсона предложен для оценки прогноза выживаемости у больных и помимо ССЗ учитывает такие факторы риска летального исхода, как СД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные новообразования. Обнаруженная нами по данным множественной регрессии положительная связь рецидива крупного ГО с наличием у больного эрозивно-язвенного поражения ЖКТ подтверждает данное положение. Связь наличия у больного ХБП с рецидивом кровотечения в нашем исследовании оказалась не столь очевидной, что, возможно, связано с небольшим числом больных с рецидивирующими кровотечениями, так как результатами многочисленных исследований подтверждено, что ХБП со снижением СКФ является предиктором развития ГО на фоне АКТ [12], это нашло отражение в одной из шкал риска кровотечений ORBIT [13].

Снижение СКФ напрямую связано с пожилым возрастом, женским полом, наличием СД, АГ и ССЗ и одновременно является и фактором риска тромботических событий, что подтверждают данные крупнейшего шведского регистра, объединившего более миллиона взрослых людей, а также наши предыдущие исследования [11].

Специальный анализ малых кровотечений не входил в задачи настоящего анализа. В наших предыдущих работах установлено, что малые ГО составляют около 1/3 от всех кровотечений и не ассоциируются с развитием крупных кровотечений, а, скорее всего, являются отражением проводимой АКТ [15]. Малые кровотечения могут снижать качество

жизни больных, однако не считаются основанием для отказа от терапии антикоагулянтами.

В нашем исследовании самыми частыми источниками рецидивирующих кровотечений являлись ЖКТ, носовые кровотечения и гематомы. В большинстве случаев (83%) рецидив кровотечения той же локализации, что и первое геморрагическое событие. Тем не менее у 17% пациентов развилось кровотечение другой локализации, нежели первый эпизод. Ряд авторов указывают на рецидив кровотечений, не связанный с первичной локализацией ГО [8, 16]. Так, в работе С. Cameron и соавт. [8], оценивавшей безопасность возобновления АКТ после ВЧК, указана сопоставимая частота рецидива ГО как внутричерепной, так и экстрацеребральной локализации среди тех больных, у которых рецидивировали большие геморагии.

В настоящем исследовании из 35 больных, перенесших повторное кровотечение, у 13 рецидив произошел на фоне приема ПОАК, а у 22 – варфарина. Особый интерес представляют больные, у которых Б/КЗ кровотечения рецидивировали, несмотря на переход с варфарина на ПОАК. Небольшое число наблюдений не позволяет нам в настоящее время выявить факторы риска рецидивирующих кровотечений у пациентов, принимающих ПОАК. Тем не менее интересной представляется обнаруженная тенденция к развитию рецидива ГО у принимающих ПОАК при использовании НПВП. Повышение риска кровотечений (в первую очередь из ЖКТ) на фоне совместного назначения НПВП и пероральных антикоагулянтов известно [17], при этом такое утверждение верно не только для варфарина, но и для ПОАК, о чем, в частности, свидетельствуют данные субанализа исследования ARISTOTLE [18].

Анализ факторов, связанных с развитием кровотечений у больных, которые нуждаются в постоянной АКТ, способствовали созданию нескольких клинических шкал для оценки риска кровотечений: ATRIA, ORBIT, HAS-BLED. Целый ряд факторов, таких как возраст, наличие у пациента анемии, ХБП или предшествующего кровотечения, присутствует в каждой из шкал, что отражает весомый вклад данной коморбидной патологии в риск развития кровотечений [19–22].

Попытка повысить чувствительность шкал по оценке риска кровотечений за счет использования биомаркеров привела к формированию шкалы ABC, которая помимо возраста и анамнеза кровотечений включала различные биомаркеры (GDF-15, высокочувствительный тропонин Т, цистатин С, гемоглобин) у больных ФП, включенных в исследования ARISTOTLE и RE-LY. Показателями, имеющими самостоятельное значение в прогнозе кровотечений, оказались уровень гемоглобина, высокочувствительный тропонин Т и уровень GDF-15. Шкала ABC сравнивалась с валидизированными ранее HAS-BLED и ORBIT и показала свое преимущество перед ними [23]. Валидизация шкалы ABC у больных ФП, включенных в исследование ENGAGE

AF-TIMI 48, показала достоверную связь высокого уровня GDF-15 (3-й терциль) с развитием как тромботических, так и ГО, а наибольшее прогностическое значение в отношении риска больших кровотечений шкала ABC продемонстрировала у больных, имевших HAS-BLED ≥ 4 балла [24]. Тем не менее однозначно утверждать о значимости биомаркеров в прогнозе кровотечений у больных, получающих антикоагулянты, преждевременно. Так, в работе [30] при оценке шкалы ABC с использованием в качестве биомаркера высокочувствительного тропонина Т последняя уступила по прогностической ценности «традиционной» шкале HAS-BLED.

Похоже, что биомаркеры скорее являются отражением тяжести заболевания, чем имеют самостоятельное значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подтверждение этому их связь с ХСН, дисфункцией почек, острым коронарным синдромом. В ряде работ обнаружена ассоциация воспалительных биомаркеров (таких как GDF-15, интерлейкин-6, С-реактивный белок) с маркерами активации системы свертывания. Однако попытки использовать показатели, характеризующие воспаление, в качестве предикторов ГО не увенчались успехом [25–29].

Заключение

Антикоагулянты показаны большинству пациентов с ФП, за исключением больных низкого тромбозмобилического риска. Двадцатилетний опыт ведения больных ФП показывает, что при условии тщательного врачебного патронажа можно снизить частоту развития всех Б/КЗ кровотечений до 2,6/100 пациенто-лет. По данным нашего наблюдения частота развития первого кровотечения составила 5,86/100 пациенто-лет, тогда как частота повторных ГО – 7,06/100 пациенто-лет.

Частота возобновления АКТ после развития Б/КЗ кровотечения составляет в среднем около 80%, а увеличение частоты возобновления АКТ в последние годы обосновано появлением в реальной клинической практике ПОАК.

Существующие на сегодняшний день шкалы оценки риска кровотечений неидеальны и продолжают подвергаться модификации за счет поиска новых биомаркеров. Больные с высоким тромбозмобилическим риском должны получать антикоагулянты при условии тщательной коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений.

Тем не менее в клинической практике есть больные, для которых смена режима и самого антикоагулянта не приводит, к сожалению, к защите от кровотечений. Возможность выявить таких пациентов с целью оптимизации системы патронажа и должна быть целью поиска клинических и лабораторных предикторов ГО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anti-coagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*. 2012;163(1):13-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955-62. doi: 10.1182/blood-2014-03-563577
- Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event re-

- gistry. *Int Emerg Med*. 2018;13:1051-8. doi: 10.1007/s11739-018-1877-z
6. Lip G, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011. doi: 10.1160/TH11-05-0364
 7. Little D, Chai-Adisaksoha C, Hillis C, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;175:102-9. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.020
 8. Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004301. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004301
 9. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, et al. Variation in Restarting Antithrombotic Drugs at Hospital Discharge After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(9):2643-8. doi: 10.1161/strokeaha.114.006202
 10. Kyohei M, Takatsugu Y, Hitoshi A, et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. *BioMed Res Int*. 2018;24:1-5. doi: 10.1155/2018/7123607
 11. Землянская О.А., Крощаева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):78-86 [Zemlyanskaya OA, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Renal function in patients taking long-term warfarin (5-year prospective follow-up). *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):78-86 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789978-86
 12. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, et al. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Int Emerg Med*. 2017;12(8):1101-8. doi: 10.1007/s11739-017-1753-2
 13. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476
 14. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2204-15. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031
 15. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. и др. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;1 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Long-term therapy safety warfarine: bleeding rate and clinical predictors of their development. *Aterotromboz*. 2017;1 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2017-1-28-32
 16. Al-Shahi Salman R, Dennis M, Sandercock P, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2613-23. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2
 17. Schjerning Olsen AM, McGettigan P, Gerds TA, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulation and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019. pii: pvz069. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz069
 18. Dalgard F, Mulder H, Wojdyla DM, et al. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2020;141(1):10-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296
 19. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
 20. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031
 21. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017
 22. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1460-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04378.x
 23. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00741-8
 24. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312
 25. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34:1475-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehv024
 26. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2015;170:1151-60. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.018
 27. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1401-12. doi: 10.1111/jth.12638
 28. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2016;102:508-17. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308887
 29. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
 30. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, et al. Long-term bleeding risk prediction in "real world" patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost*. 2017;117(10):1848-58. doi: 10.1160/TH17-07-0478

Поступила 01.03.2020

Состояние правого желудочка сердца при различной сердечно-сосудистой патологии по данным комплексной оценки с использованием современных эхокардиографических технологий и магнитно-резонансной томографии

М.А. Саидова¹, А.С. Лоскутова², А.А. Белевская¹, О.В. Стукалова¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Провести сравнительный анализ структурно-функционального состояния правого желудочка сердца у больных с различной сердечно-сосудистой патологией по данным современных эхокардиографических технологий в сопоставлении с магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Материалы и методы. В исследование включены 85 пациентов. Первую группу составили 32 пациента с идиопатической легочной гипертензией – ИЛГ (средний возраст 35,9±10,2 года); 2-ю – 27 человек с гипертонической болезнью (ГБ) 3-й степени (средний возраст 58,6±12,3 года). Третья группа – 26 пациентов с хронической сердечной недостаточностью – ХСН (средний возраст 56,1±15,3 года). Контрольную группу (КГ) составили 28 здоровых добровольцев (средний возраст 38,7±10,9 года). В качестве основного метода исследования выбрана трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием современных технологий, таких как трехмерная ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ), тканевая миокардиальная доплерография (ТМД), спекл-трекинг ЭхоКГ (СТЭ). У части больных и здоровых добровольцев данные 3D-ЭхоКГ сопоставлены с данными МРТ.

Результаты. Минимальные значения фракции выброса (ФВ) правого желудочка (ПЖ) как по данным 3D-ЭхоКГ, так и по данным МРТ выявлены в группах ИЛГ и ХСН. При проведении корреляционного анализа между значениями объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ и МРТ выявлена достоверная тесная корреляционная связь. Наименьшие значения систолического показателя S'tk по данным ТМД наблюдались в группе ХСН. Во всех группах, в том числе в КГ, наибольшие значения показателя S'tk регистрировались на уровне базальных сегментов, наименьшие – на уровне верхушечных сегментов. По данным СТЭ выявлена такая же закономерность, как и при использовании ТМД. Наименьшие показатели деформации миокарда ПЖ по данным СТЭ отмечались в группах ИЛГ и ХСН и достоверно отличались не только от КГ, но и группы с ГБ.

Заключение. Наименьшие значения ФВ и деформации миокарда ПЖ наблюдались в группах ИЛГ и ХСН. Достоверных отличий по этим показателям между указанными группами не выявлено, что диктует необходимость тщательной оценки структурно-функционального состояния ПЖ не только у пациентов с прекапиллярной, но и с посткапиллярной легочной гипертензией. Результаты проведенного исследования подтверждают хорошую сопоставимость 3D-ЭхоКГ и МРТ в оценке объемов и ФВ ПЖ.

Ключевые слова: правый желудочек, трехмерная эхокардиография, тканевая миокардиальная доплерография, спекл-трекинг эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Саидова М.А., Лоскутова А.С., Белевская А.А., Стукалова О.В. Состояние правого желудочка сердца при различной сердечно-сосудистой патологии по данным комплексной оценки с использованием современных эхокардиографических технологий и магнитно-резонансной томографии. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 24–29. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000507

The assessment of right ventricular structure and function in patients with different cardiovascular diseases using modern echocardiographic technologies and magnetic resonance imaging

M.A. Saidova¹, A.S. Loskutova², A.A. Belevskaya¹, O.V. Stukalova¹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov First City Hospital, Moscow, Russia

Aim. To perform comparative analysis of right ventricular (RV) structure and function in patients with various cardiovascular diseases using modern echocardiographic technologies in comparison with magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and methods. The study included 85 patients. Group 1 consisted of 32 patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPH) (mean age 35.9±10.2 years). Group 2 included 27 patients with arterial hypertension (AH) grade 3 (mean age 58.6±12.3 years). Group 3 consisted of 26 patients with chronic heart failure (CHF) (mean age 56.1±15.3 years). Control group included 28 healthy volunteers (mean age 38.7±10.9 years). The main method was transthoracic echocardiography (TTE) using modern technologies, such as three-dimensional echocardiography (3DE), tissue Doppler imaging (TDI), and speckle tracking echocardiography (STE). In some patients and healthy volunteers 3DE data were compared with MRI data.

Results. Patients with IPH and CHF had minimal RV ejection fraction (EF) both according to 3DE and MRI. Correlation analysis revealed close correlation between RV volumes and EF according to 3DE and MRI. Minimal values of systolic indicator S'TV according to TDI were observed in patients with CHF. In all groups, including control group, the highest values of S'TV were obtained at the level of the basal segments and the lowest values at the level of apical segments. STE revealed the same pattern as TDI. According to STE minimal RV strain was observed in IPH and CHF groups and significantly differed not only from control group, but also from AH group.

Conclusion. The lowest values of RV EF and strain were observed in IPH and CHF groups. There were no significant differences in these indicators between the groups, that dictates the need for thorough assessment of RV structure and function not only in patients with precapillary, but also with postcapillary pulmonary hypertension. The results of the study confirm good comparability of 3DE and MRI in assessing RV volumes and EF.

Key words: right ventricle, three-dimensional echocardiography, tissue Doppler imaging, speckle-tracking echocardiography, magnetic resonance imaging.

For citation: Saidova M.A., Loskutova A.S., Belevskaya A.A., Stukalova O.V. The assessment of right ventricular structure and function in patients with different cardiovascular diseases using modern echocardiographic technologies and magnetic resonance imaging. Therapeutic Archive. 2020; 92 (9): 24–29. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000507

ГБ – гипертоническая болезнь
ИЛГ – идиопатическая ЛГ
КГ – контрольная группа
КДО – конечно-диастолический объем
КСО – конечно-систолический объем
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЖ – правый желудочек
СТЭ (speckle tracking echocardiography) – спекл-трекинг эхокардиография
ТК – трикуспидальный клапан

ТМД – тканевая миокардиальная доплерография
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
2D-ЭхоКГ – двумерная эхокардиография
3D-ЭхоКГ – трехмерная эхокардиография
Е', А' – диастолический пик
FAC (fractional area change) – фракционное изменение площади
S' – систолический пик
TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

Введение

До настоящего времени недостаточно изученным остается состояние правого желудочка (ПЖ) сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Одно время считалось, что вклад ПЖ в общую сократительную функцию сердца невелик, так как в ранних экспериментальных работах продемонстрировано, что повреждение свободной стенки ПЖ не приводило к уменьшению сердечного выброса [1]. Лишь много лет спустя появились публикации о влиянии дисфункции ПЖ на прогноз больных с различной сердечно-сосудистой патологией [2, 3]. По данным литературы, темпы прогрессирования сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), пороками сердца зависят от степени вовлечения ПЖ в патологический процесс [4–6]. Наибольший интерес представляют пациенты с легочной гипертензией (ЛГ) различной этиологии. Особенности поражения ПЖ во многом определяются патогенетическими механизмами развития ЛГ [7–9].

Современные эхокардиографические технологии позволяют оценивать не только структурное, но и функциональное состояние ПЖ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Эхокардиографические методы оценки ПЖ являются наиболее доступными, неинвазивными и менее затратными в сравнении с другими диагностическими методами. Однако исследование ПЖ представляет определенные трудности, что связано с его сложной геометрической формой и непригодностью применения известных способов расчета, используемых для количественной оценки левого желудочка (ЛЖ). Поэтому остается проблематичным определение объемов и фракции выброса (ФВ) ПЖ по данным трансторакальной двумерной эхокардиографии (2D-ЭхоКГ), хотя некоторые авторы предпринимали ранее такие попытки [10, 11]. Появление технологии трехмерной

ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ) в режиме реального времени открывает новые перспективы для оценки объемов и ФВ ПЖ, что приближает эхокардиографическую оценку к томографическим методам. С помощью специального программного обеспечения с последующей обработкой изображений проводится определение границ ПЖ в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях и во множестве срезов, что позволяет анализировать движение всех его стенок в течение одного сердечного цикла [12]. Благодаря методике тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) стало возможным исследование не только глобальной, но и региональной систолической и диастолической функций ПЖ в норме и при патологии. Технология спекл-трекинг ЭхоКГ – СТЭ (speckle tracking echocardiography) открывает дополнительные возможности для изучения систолической и диастолической функции ПЖ наряду с традиционными эхокардиографическими методами оценки.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа структурно-функционального состояния ПЖ у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным разных эхокардиографических методов и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материалы и методы

В исследование включены 85 пациентов, проходивших стационарное лечение в ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Все пациенты обследованы согласно стандартному протоколу, включавшему в себя сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, анализ лабораторных показателей, регистрацию электрокардиограммы в покое, рентгенографию органов грудной клетки и трансторакальную ЭхоКГ. При необходимости для уточнения диагноза и определения тактики лечения проводились дополнительные методы обследования.

Согласно результатам обследований все пациенты разделены на 3 группы: 1-ю составили 32 пациента с идиопатической ЛГ (ИЛГ) II–IV функционального класса (26 женщин и 6 мужчин, средний возраст $35,9 \pm 10,2$ года); 2-я группа –

Сведения об авторах:

Лоскутова Анна Сергеевна – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова»

Белевская Анна Андреевна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8029-5739

Стукалова Ольга Владимировна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8377-2388

Контактная информация:

Сайдова Марина Абдулатиповна – д.м.н., проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(916)-635-14-77; e-mail: m.saidova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3233-1862

Таблица 1. Параметры ремоделирования и систолической функции ПЖ по данным 2D-ЭхоКГ

Показатель	Группа	1-я группа, ИЛГ (n=32)	2-я группа, ГБ (n=27)	3-я группа, ХСН (n=26)	КГ (n=28)
Переднезадний размер ПЖ, см		3,8±0,7 ^{&*}	2,7±0,3 ^{&#}	3,6±0,3 ^{&*}	2,5±0,3
Выходной тракт ПЖ, см		3,9±0,4 ^{&#*}	3,2±0,2 ^{&#}	4,1±0,3 ^{&#*}	3,0±0,3
Базальный размер ПЖ, см		4,5±0,6 ^{&*}	3,5±0,4 ^{&#}	4,7±0,6 ^{&*}	3,6±0,3
Толщина передней стенки ПЖ, см		0,83±0,23 ^{&#*}	0,55±0,08 ^{&#}	0,53±0,03 ^{&#}	0,42±0,05
TAPSE, см		1,4±0,3 ^{&*}	2,0±0,3 ^{&#}	1,3±0,3 ^{&*}	2,2±0,1
Конечно-диастолическая площадь ПЖ, см ²		31,4±9,3 ^{&*}	16,3±4,5 ^{&#}	30,0±4,1 ^{&*}	18,2±3,5
Конечно-систолическая площадь ПЖ, см ²		25,3±8,6 ^{&*}	8,9±2,6 ^{&#}	22,9±3,0 ^{&*}	9,3±2,2
FAC, %		20,6±7,1 ^{&*}	46,2±6,2 ^{&#}	22,4±9,3 ^{&*}	49,0±4,5

Здесь и далее в табл. 2, 4, 6: *различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с группой ГБ; #различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с группой ХСН; &различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с группой ИЛГ; &различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с КГ.

27 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и 3-й степени артериальной гипертензии, II–III стадией заболевания (12 женщин и 15 мужчин, средний возраст 58,6±12,3 года). Третью группу составили 26 пациентов с ХСН II–IV функционального класса со сниженной ФВ ЛЖ (7 женщин и 19 мужчин, средний возраст 56,1±15,3 года). В качестве основного заболевания как причины ХСН у 20 (76,9%) пациентов выявлена ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз), у 6 (23,1%) – дилатационная кардиомиопатия. Контрольную группу (КГ) составили 28 здоровых добровольцев (13 женщин и 15 мужчин, средний возраст 38,7±10,9 года).

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковых приборах экспертного класса Vivid 7 и Vivid 9 (GE Healthcare, США), оснащенных специальным матричным трехмерным датчиком 4V-D. Во время исследования выполнялась синхронная запись электрокардиограммы. Для оценки систолической функции ПЖ в 3D-ЭхоКГ использовались показатели ФВ, конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ и конечно-систолического объема (КСО) ПЖ, расчет которых осуществлялся на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США), снабженной программой TomTec. Сначала изображение записывалось на приборе в апикальной 4-камерной позиции, а затем переносилось на рабочую станцию. Для оценки систолической функции ПЖ в двумерном режиме использовались показатели систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE) и фракционного изменения площади (FAC).

Исследование систолической и диастолической функций ПЖ с помощью технологии ТМД проводилось в апикальной 4-камерной позиции. Запись осуществлялась при оптимальной частоте кадров 140–150 в минуту. Для оценки глобальной функции ПЖ контрольный объем устанавливался на фиброзное кольцо трикуспидального клапана (ТК), для оценки региональной функции – в центр каждого сегмента свободной стенки ПЖ. Определялись максимальные амплитуды систолического (S') и диастолических (E', A') пиков.

Помимо ТМД скоростные показатели систолической и диастолической функций ПЖ изучались с помощью методики СТЭ с наличием дополнительной технологии оценки деформации миокарда. Для этого записывались двумерные серошкальные кинопетли из апикальной 4-камерной позиции с фокусом на ПЖ. Оптимальная частота кадров устанавливалась на уровне 50–70 в минуту. Обработка данных проводилась на рабочей станции EchoPac PC (GE Health-

care, США). Анализируемая поверхность определялась вручную путем выставления 3 точек: 2 из них располагались по краям ТК, 3-я – в области верхушки ПЖ. После этого автоматически создавался U-образный подвижный образ, ширина и поле которого при необходимости корректировались вручную. Далее программное обеспечение автоматически делило стенку ПЖ на 3 сегмента (базальный, средний и апикальный) и генерировало кривые деформации. По данным проведенного анализа оценивались скоростные показатели: максимальная амплитуда систолического (2dsS) и диастолических (2dsE, 2dsA) пиков для последующего сравнения полученных результатов с показателями, полученными методом ТМД.

MPT проводилась на томографе Magnetom Avanto 1.5T (Siemens, Германия) с использованием поверхностной радиочастотной катушки в режиме кардиосинхронизации. По данным MPT оценивались объемы и ФВ ПЖ. Анализ выполнен с помощью специального программного обеспечения ARGUS (Siemens, Германия) на рабочей станции томографа. На серии последовательных изображений сердца вручную выполнено обведение контуров эндокарда, после чего программное обеспечение автоматически производило вычисление указанных параметров.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Excel 2010 и программы Statistica v.10 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (±SD). Для сравнения количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента. Различия средних величин считались достоверными при уровне $p<0,05$. Корреляционный анализ выполняли с применением рангового критерия Спирмена.

Результаты

При оценке структурно-функционального состояния ПЖ по данным 2D-ЭхоКГ наибольшие линейные размеры ПЖ наблюдались в группах ИЛГ и ХСН. Они достоверно отличались от показателей как в КГ, так и в группе ГБ. Средние значения линейных размеров ПЖ в группе ГБ не выходили за пределы референсных значений. Наибольшая толщина передней стенки ПЖ выявлена у лиц с ИЛГ, хотя у пациентов с ГБ и ХСН она также достоверно отличалась от КГ (табл. 1).

При оценке систолической функции ПЖ по данным 2D-ЭхоКГ наиболее низкие значения показателей TAPSE и FAC выявлены в группах ИЛГ и ХСН. В этих группах показатели

Таблица 2. Объемы и ФВ ПЖ по данным 3D ЭхоКГ и МРТ

Группа Показатель	ИЛГ (n=9)	ГБ (n=8)	ХСН (n=9)	КГ (n=8)
		3D-ЭхоКГ		
КДО ПЖ, мл	198,3±61,4 ^{&*}	113,9±15,8 ^{&#S}	187,3±46,3 ^{&*}	88,6±14,9
КСО ПЖ, мл	152,4±53,7 ^{&*}	60,8±12,1 ^{&#S}	145,5±33,7 ^{&*}	35,9±8,3
ФВ ПЖ, %	23,3±5,5 ^{&*}	46,8±5,3 ^{&#S}	22,1±2,7 ^{&*}	59,8±5,1
		МРТ		
КДО ПЖ, мл	179,5±61,4 ^{&*}	105,8±18,1 ^{&#S}	179,5±44,9 ^{&*}	78,6±12,6
КСО ПЖ, мл	134,9±47,3 ^{&*}	54,1±12,7 ^{&#S}	137,6±33,8 ^{&*}	32,2±7,6
ФВ ПЖ, %	25,1±4,4 ^{&*}	49,0±5,5 ^{&#S}	23,3±3,5 ^{&*}	58,1±5,1

достоверно отличались как от КГ, так и от группы ГБ. В группе ГБ средние значения указанных параметров находились в пределах референсных значений (см. табл. 1).

С помощью метода 3D-ЭхоКГ проводилась оценка объемных показателей и ФВ ПЖ у 26 пациентов, из них у 9 – с ИЛГ, у 8 – с ГБ, у 9 – с ХСН, а также у 8 практически здоровых лиц (КГ); табл. 2. Пример расчета объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ представлен на рис. 1 (см. на цветной вклейке). Сопоставление с данными МРТ выполнено у всех лиц, которым проводилась 3D-ЭхоКГ. При оценке систолической функции ПЖ как по данным 3D-ЭхоКГ, так и по данным МРТ минимальные значения ФВ ПЖ также выявлены в группах ИЛГ и ХСН, которые достоверно отличались как от КГ, так и от группы ГБ. Во 2-й группе средние значения ФВ ПЖ не выходили за пределы референсных значений, несмотря на достоверные отличия по сравнению с КГ (см. табл. 2).

Результаты сопоставления значений объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ и МРТ свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между параметрами, рассчитанными с использованием разных методов исследования. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная тесная корреляционная связь между значениями, рассчитанными с помощью 2 методов, что доказывает высокую точность в определении объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ (табл. 3).

При оценке показателей глобальной систолической и диастолической функции ПЖ по данным ТМД наименьшие значения систолического показателя S'тк наблюдались в группе ХСН. Они достоверно отличались от показателей в 1 и 2-й группах. Однако для диастолического показателя E'тк статистически значимых различий между группами ИЛГ, ГБ и ХСН не выявлено, хотя они существенно отличались от КГ (табл. 4). Показатель отношения пиков транс-трикуспидального потока быстрого наполнения ПЖ к тканевому показателю от кольца ТК со стороны свободной стенки ПЖ (E/E'тк) свидетельствовал о повышении давления наполнения ПЖ у больных ИЛГ и ХСН и отсутствии такового при ГБ. В норме этот показатель должен быть менее 6.

При оценке региональной систолической функции ПЖ по данным ТМД наименьшие значения показателя S'тк на уровне всех сегментов выявлены в группе ХСН. Они достоверно отличались как от КГ, так и от групп ИЛГ и ГБ. Во всех группах, в том числе в КГ, наибольшие значения показателя S'тк регистрировались на уровне базальных сегментов, наименьшие – на уровне верхушечных сегментов. При оценке региональной диастолической функции ПЖ по данным ТМД достоверных отличий между группами ИЛГ, ГБ и ХСН по показателю E'тк не наблюдалось, хотя во всех

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа для объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ и МРТ

Показатель	Коэффициент корреляции (r)
КДО ПЖ, мл	0,93
КСО ПЖ, мл	0,90
ФВ ПЖ, %	0,87

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: различия достоверны ($p < 0,05$) для всех показателей.

группах он достоверно ниже, чем в КГ. Наименьшие значения показателя A'тк на уровне всех сегментов выявлены в группе ХСН. Они достоверно отличались от показателей в группах ИЛГ и ГБ. Для показателей E'тк и A'тк наблюдалась такая же закономерность, как и для показателя S'тк: наибольшие значения регистрировались на уровне базальных сегментов, наименьшие – на уровне верхушечных сегментов (рис. 2, 3, см. на цветной вклейке).

При оценке региональной систолической и диастолической функции ПЖ по данным СТЭ выявлена такая же закономерность, как и при использовании ТМД. Наименьшие значения показателя 2dsS на уровне всех сегментов регистрировались в группе ХСН. Они достоверно отличались как от КГ, так и от групп ИЛГ и ГБ. Во всех группах, в том числе в КГ, наибольшие значения показателя 2dsS наблюдались на уровне базальных сегментов, наименьшие – на уровне верхушечных сегментов. Достоверных отличий между группами ИЛГ, ГБ и ХСН по показателю 2dsE не выявлено, хотя во всех группах он достоверно ниже, чем в КГ. Наименьшие значения показателя 2dsA на уровне всех сегментов выявлены в группе ХСН. Они достоверно отличались от показателей в группах ИЛГ и ГБ. Для показателей 2dsE и 2dsA наблюдалась такая же закономерность, как и для показателя 2dsS: наибольшие значения регистрировались на уровне базальных сегментов, наименьшие – на уровне верхушечных сегментов (см. рис. 2, 3 на цветной вклейке).

При сопоставлении параметров региональной систолической и диастолической функций ПЖ по данным ТМД и СТЭ достоверных различий не выявлено. При проведении корреляционного анализа для показателей региональной систолической и диастолической функций ПЖ по данным ТМД и СТЭ выявлена достоверная корреляционная связь. Наиболее тесная связь наблюдалась между показателями на уровне базальных и средних сегментов (табл. 5).

Помимо определения схожих с ТМД показателей систолической и диастолической функций ПЖ (S, E' и A') метод СТЭ позволяет оценивать деформационную функцию миокарда ПЖ по показателю глобального продольного стрейна GLS (табл. 6). Как видно из табл. 6, наименьшие (наихуд-

Таблица 4. Показатели глобальной систолической и диастолической функций ПЖ по данным ТМД

Группа Показатель	1-я группа, ИЛГ (n=32)	2-я группа, ГБ (n=27)	3-я группа, ХСН (n=26)	КГ (n=28)
S'тк, см/с	7,1±1,9 ^{&*} #	9,1±1,7 ^{S#}	5,7±1,9 ^{&*} \$	10,0±2,0
E'тк, см/с	-5,4±3,5 ^{&}	-6,6±2,1 ^{&}	-5,6±2,1 ^{&}	-9,5±1,5
A'тк, см/с	-7,7±3,8 ^{*#}	-10,3±2,7 ^{S#}	-4,1±3,0 ^{&*} \$	-9,5±2,9
E/E'тк	9,1±2,1 ^{&*}	5,8 ± 2,2 ^{S#}	8,6±2,3 ^{&*}	5,1±1,9

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа для показателей региональной систолической и диастолической функций ПЖ по данным ТМД и СТЭ

Скоростной пик	Коэффициент корреляции (r)
S (базальный сегмент)	0,75
E (базальный сегмент)	0,81
S (средний сегмент)	0,74
E (средний сегмент)	0,75
S (верхушечный сегмент)	0,39
E (верхушечный сегмент)	0,56

шие) показатели деформации миокарда ПЖ отмечались в группах ИЛГ и ХСН и достоверно отличались не только от КГ, но и группы ГБ. Это свидетельствовало о преобладании патологических процессов в ПЖ у больных ИЛГ и ХСН по сравнению с пациентами с ГБ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее выраженные процессы ремоделирования ПЖ наблюдались в группах ИЛГ и ХСН. Средние значения линейных размеров ПЖ в группе ГБ не выходили за пределы референсных значений, а в группах ИЛГ и ХСН сопоставимы. Наиболее низкие значения показателей систолической функции ПЖ по данным 2D-ЭхоКГ выявлены в группах ИЛГ и ХСН: в частности TAPSE – 1,4±0,3 и 1,3±0,3 см соответственно. В группе ГБ средние значения TAPSE находились в пределах референсных значений. Полученные данные согласуются с результатами работы S. Ghio и соавт., согласно которым у пациентов с ИЛГ TAPSE имеет низкие значения [13]. По данным S. Puwanant и соавт., у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ показатель TAPSE достоверно ниже, чем у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ [14].

При оценке систолической функции ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ и МРТ максимальные объемы и минимальная ФВ ПЖ зарегистрированы в группах ИЛГ и ХСН. Указанные показатели достоверно отличались как от КГ, так и от группы ГБ. В группе ГБ средние значения ФВ ПЖ не выходили за пределы референсных значений, несмотря на достоверные отличия по сравнению с КГ. По данным 3D-ЭхоКГ в группе ИЛГ ФВ ПЖ составила 23,3±5,5%, что существенно меньше референсных значений и согласуется с результатами других авторов [15]. В группе ХСН ФВ ПЖ со-

ставляла 22,1±2,7%, что согласуется с данными Н. Magunia и соавт., которые показали, что у пациентов с ХСН по данным 3D-ЭхоКГ при отсутствии правожелудочковой недостаточности ФВ ПЖ составляет 28±8%, а при ее наличии – 18% (16–22%) [16].

Результаты корреляционного анализа для объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ и МРТ свидетельствуют о наличии достоверной тесной корреляционной связи, что указывает на хорошую сопоставимость двух методов исследования и подтверждается данными литературы [17]. Следует отметить, что в наше исследование включены не только здоровые добровольцы, но и пациенты с различной сердечно-сосудистой патологией, и во всех группах больных изучаемые параметры очень близки с данными МРТ.

При оценке региональной систолической функции ПЖ по данным ТМД наименьшие значения показателя S'тк на уровне всех сегментов выявлены в группе ХСН, это соответствовало и более низкой ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ и МРТ. Они достоверно отличались от групп ИЛГ и ГБ. При оценке глобальной и региональной диастолической функций ПЖ по данным ТМД достоверных отличий между пациентами с ИЛГ, ГБ и ХСН по показателю E'тк не наблюдалось, хотя во всех группах он достоверно ниже, чем в КГ. При этом показатель E/E'тк, отражающий давление наполнения ПЖ, существенно повышен при ИЛГ и ХСН, что свидетельствовало о большей степени нарушения диастолической функции ПЖ в этих группах больных по сравнению с больными ГБ. При оценке региональной систолической и диастолической функций ПЖ по данным СТЭ выявлена такая же закономерность, как и при использовании ТМД. Скорости систолических и диастолических региональных показателей уменьшались от базальных сегментов к верхушечным так же, как и в КГ, однако их значения существенно ниже. По данным корреляционного анализа для показателей региональной систолической и диастолической функций ПЖ выявлена достоверная корреляционная связь между ТМД и СТЭ, наиболее тесная связь наблюдалась на уровне базальных и средних сегментов ПЖ.

Необходимо отметить, что только метод СТЭ в отличие от ТМД дает нам возможность помимо систолической функции оценить и деформационные свойства миокарда ПЖ. Выявлено, что деформация миокарда ПЖ в большей степени снижалась в группах больных ИЛГ и ХСН и достоверно отличалась как от КГ, так и от пациентов в группе ГБ. Это еще раз подтверждает большую выраженность патологических процессов в ПЖ при таких заболеваниях, как ИЛГ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Таблица 6. Показатели деформации миокарда ПЖ по данным СТЭ

Группа Показатель	1-я группа, ИЛГ (n=32)	2-я группа, ГБ (n=27)	3-я группа, ХСН (n=26)	КГ (n=28)
GLS, %	-12±6 ^{&*}	-19±5 ^{&*} \$	-15±5 ^{&*}	-26±6

Заключение

Настоящее исследование посвящено сравнительному анализу структурно-функционального состояния ПЖ у больных с различной сердечно-сосудистой патологией по данным ЭхоКГ и МРТ. Наиболее выраженные изменения систолической функции и параметров ремоделирования ПЖ наблюдались у пациентов с ИЛГ и ХСН. Диастолическая функция ПЖ достоверно нарушалась во всех группах больных, включая пациентов с ГБ, однако наибольшая степень диастолической дисфункции отмечалась у больных ИЛГ. Деформация миокарда ПЖ по данным СТЭ снижалась в значительной степени в группах пациентов с ИЛГ и ХСН, а у больных ГБ эти изменения считались незначительными, хотя и достоверными. Обращало на себя внимание, что при выраженной степени артериальной гипертензии помимо ги-

пертрофии ЛЖ развивалась также гипертрофия ПЖ, что указывало на вовлечение в патологический процесс и правого предсердия. Оценка ФВ ПЖ в трехмерном режиме показала, что в группе больных ГБ в отличие от пациентов с ИЛГ и ХСН она не снижена ($46,8 \pm 5,3\%$ при нормативном значении более 45%), но отличалась от группы контроля. Учитывая отсутствие достоверных отличий по показателям ФВ и деформации миокарда ПЖ в группах ИЛГ и ХСН, тщательная оценка структурно-функционального состояния ПЖ необходима не только у пациентов с прекапиллярной, но и с посткапиллярной ЛГ. Полученные результаты подтверждают хорошую сопоставимость 3D-ЭхоКГ и МРТ в оценке объемов и ФВ ПЖ у больных с различной сердечно-сосудистой патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sade AM, Castaneda AR. The dispensable right ventricle. *Surgery*. 1975;77(5):624-31.
2. Bleasdale RA, Frenneaux MP. Prognostic importance of right ventricular dysfunction. *Heart*. 2002;88(4):323-4. doi: 10.1136/heart.88.4.323
3. Hesse B, Asher CR. Time to move to the right: the study of right ventricular performance: too long neglected. *Clin Cardiol*. 2005;28:8-12. doi: 10.1002/clc.4960280104
4. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci WS. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(2):217-24. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80156-9
5. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):948-54. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00337-4
6. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Role of right ventricular wall motion abnormalities in risk stratification and prognosis of patients referred for stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1981-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.061
7. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1569-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehn208
8. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl477
9. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103. doi: 10.1186/cc10119
10. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG, et al. A new two dimensional echocardiographic technique for evaluating right ventricular size and performance in patients with obstructive lung disease. *Circulation*. 1982;66:612-20. doi: 10.1161/01.cir.66.3.612
11. Watanabe T, Katsume H, Matsukubo H, et al. Estimation of right ventricular volume with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1982;49:1946-53. doi: 10.1016/0002-9149(82)90214-4
12. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(7):776-92. doi: 10.1016/j.echo.2009.04.027
13. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;140:272-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.051
14. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):733-7. doi: 10.1093/ejehocardi/jep052
15. Li Y, Wang Y, Zhai Z, et al. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography to Assess Right Ventricle Function in Patients with Pulmonary Hypertension. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129557. doi: 10.1371/journal.pone.0129557
16. Magunia H, Dietrich C, Langer HF, et al. 3D echocardiography derived right ventricular function is associated with right ventricular failure and mid-term survival after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*. 2018;272:348-55. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.026
17. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:445-55. doi: 10.1016/j.echo.2006.10.027

Поступила 14.10.2019

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)

О.О. Шахматова¹, А.Л. Комаров¹, В.В. Коробкова¹, Е.Б. Яровая^{1,2}, М.В. Андреевская¹, А.Г. Шулешова¹, Е.П. Панченко¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Введение. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются частыми осложнениями антитромбоцитарной терапии. Данные из реальной клинической практики, характеризующие спектр факторов риска ЖКК, профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), частоту кровотечений и их отдаленные последствия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), ограничены.

Цель. Выявить предикторы ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, оценить роль ИПП в профилактике кровотечений и долгосрочный прогноз пациентов после перенесенных ЖКК.

Материалы и методы. В одноцентровый проспективный РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (РЕГАТА) включены 934 больных со стабильной ИБС (медиана возраста 61 [53–68] год, 78,6% мужчин). По усмотрению врача проводились скрининг на наличие атеросклероза периферических артерий (АПА) и аневризмы брюшной аорты (АБА), эзофагогастродуоденоскопия. Двойную антитромбоцитарную терапию получали 76% больных в течение 6–12 мес после плановых чрескожных коронарных вмешательств. ИПП назначались в 28,3% случаев.

Результаты. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 [1,1–5,1] года. Частота ЖКК – 1,9 на 100 пациентов в год. Анамнез язвенной болезни (отношение шансов – ОШ 4,7; доверительный интервал – 95% ДИ 1,9–11,8; $p=0,001$), эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОШ 6,7; 2,7–16,6; $p=0,00004$), а также сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся со снижением кровоснабжения слизистой оболочки, такие как хроническая сердечная недостаточность (ОШ 6,1; 2,3–16,0; $p=0,0002$), АБА (ОШ 9,3; 2,5–34,2; $p=0,0008$) и АПА (ОШ 2,3; 0,98–5,5; $p=0,05$) оказались независимыми предикторами ЖКК. Частота АБА среди перенесших ЖКК составила 19,6% (у пациентов без ЖКК – 1,4%; $p<0,001$). Получали ИПП 90,2% пациентов, перенесших ЖКК; частота ЖКК у принимающих пантопразол и омепразол достоверно не различалась. После ЖКК частота рецидивов кровотечения составила 7,8%, тромботических осложнений – 31,4%, смертность – 17,7% в течение 30 дней, 19,4% в течение 1 года и 35,3% за весь период наблюдения. Предикторами смертельных исходов оказались АБА (ОШ 92,5; 7,7–107,9; $p<0,0001$), АПА (ОШ 4,2; 1,03–17,2; $p=0,045$) и хроническая сердечная недостаточность (ОШ 34,5; 8,5–140,6; $p<0,0001$). Наихудший прогноз ожидал больных, которые перенесли ЖКК и тромботические осложнения: 2/3 таких пациентов умерли.

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС предикторами ЖКК и последующего неблагоприятного прогноза являются факторы, отражающие «бремя» атеротромбоза, – АБА, периферический атеросклероз и хроническая сердечная недостаточность. Регистрация: <https://www.clinicaltrials.gov>; уникальный номер NCT04347200.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, стабильная ИБС, аневризма брюшного отдела аорты, атеросклероз периферических артерий, ингибиторы протонной помпы, матриксные металлопротеиназы, смертность, тромботические осложнения.

Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 30–38. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699

Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results)

O.O. Shakhmatova¹, A.L. Komarov¹, V.V. Korobkova¹, E.B. Yarovaya^{1,2}, M.V. Andreevskaya¹, A.G. Shuleshova¹, E.P. Panchenko¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Upper gastrointestinal (UGI) bleeding is a common complication of antiplatelet therapy. Data from real clinical practice that characterize the range of risk factors for UGI bleeding, prophylactic proton pump inhibitors (PPIs) therapy, bleeding frequency and their long-term effects in patients with stable coronary artery disease (CAD) are limited.

Aim. To identify predictors of UGI bleeding in patients with stable CAD, to assess the role of PPI in the prevention of bleeding and the long-term prognosis of patients after bleeding.

Materials and methods. 934 patients with stable CAD (median age 61 [53–68] years, 78.6% men) were included in the single institution prospective REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy (REGATTA). Atherosclerosis of peripheral arteries (APA) and abdominal aortic aneurysm (AAA) screening was performed by doctor decision, as well as esophagogastroduodenoscopy. 76% of patients received dual antiplatelet therapy for 6–12 months after elective PCI. PPIs were prescribed in 28.3% of cases.

Results. The median follow-up was 2.5 [1.1–5.1] years. The frequency of overt UGI bleeding was 1.9 per 100 patients per year. Anamnesis of peptic ulcer disease (OR 4.7; 95% CI 1.9–11.8; $p=0.001$), erosion of the upper gastrointestinal tract (OR 6.7; 2.7–16.6; $p=0.00004$), as well as concomitant diseases associated with a decrease in blood supply to the mucosa, such as heart failure – HF (OR 6.1; 2.3–16.0; $p=0.0002$), AAA (OR 9.3; 2.5–34.2; $p=0.0008$) and APA (OR 2.3; 0.98–5.5; $p=0.05$) turned out to be independent predictors of UGI bleeding. The frequency of AAA among those who underwent UGI bleeding was 19.6% (in patients without bleeding – 1.4%; $p<0.001$). 90.2% of patients with UGI bleeding received PPI; the frequency of UGI bleeding in patients receiving pantoprazole and omeprazole did not differ

significantly. After UGI bleeding, rebleeding rate was 7.8%, thrombotic events (TE) rate – 31.4%, mortality rate – 17.7% for 30 days, 19.4% for 1 year and 35.3% for the entire observation period. The predictors of deaths were AAA (OR 92.5; 7.7–107.9; $p < 0.0001$), APA (OR 4.2; 1.03–17.2; $p = 0.045$) and HF (OR 34.5; 8.5–140.6; $p < 0.0001$). The worst prognosis was expected for patients who underwent UGI bleeding and thrombotic events: 2/3 of these patients died.

Conclusion. In a prospective analysis of patients with stable CAD, we identified UGI bleeding was a significant risk factor for late thromboembolism and death, compared with patients without bleeding. Predictors of UGI bleeding and poor prognosis are factors that indicate atherothrombotic burden – abdominal aortic aneurysm, peripheral atherosclerosis and HF. Registration: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT04347200.

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, UGI bleeding, stable CAD, abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial atherosclerosis, proton pump inhibitors, matrix metalloproteinases, mortality, thrombotic complications.

For citation: Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results). *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 30–38. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000699

АСК – ацетилсалициловая кислота
БЦА – брахиоцефальная артерия
ГКС – глюкокортикоид
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИПП – ингибитор протонной помпы

ЛПИ САД – лодыжечно-плечевой индекс систолического артериального давления
ММП – матриксная металлопротеиназа
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ОКС – острый коронарный синдром
ОШ – отношение шансов
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТО – тромботическое осложнение
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются самыми частыми из серьезных осложнений антиагрегантной терапии [1]. Помимо очевидных неблагоприятных последствий ЖКК увеличивают риск тромботических осложнений (ТО), в том числе за счет отмены антиагрегантных препаратов, в конечном итоге приводя к существенному увеличению смертности [2]. В качестве основных факторов риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема антиагрегантов принято рассматривать перенесенное ранее ЖКК, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), эрозии верхнего отдела ЖКТ, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), диспепсию, инфицирование *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, сопутствующий прием антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГКС), ингибиторов

обратного захвата серотонина, злоупотребление алкоголем и курение [3]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антагонисты H_2 -рецепторов снижают риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих антиагреганты [4–7], причем ИПП делают это более эффективно [8, 9]. ИПП не только предотвращают ЖКК, но и уменьшают тяжесть тех кровотечений, которые все-таки случились, за счет лучшей стабилизации тромба при снижении кислотности содержимого желудка [10].

Имеющейся на сегодня информации оказалось недостаточно для того, чтобы четко унифицировать стратификацию риска ЖКК, сформулировать показания к профилактическому назначению противоязвенной терапии, определить оптимальный препарат, дозировку и необходимую длительность приема лекарственного средства. Даже если клинические рекомендации освещают этот вопрос, они довольно существенно разнятся (в качестве примера в табл. 1 приведен обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов, в которых так или иначе затрагивается вопрос безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца – ИБС).

Данные из реальной клинической практики, характеризующие спектр факторов риска ЖКК, профилактическое назначение ИПП, частоту кровотечений и их последствия у пациентов с ИБС, также ограничены. Особенно мало данных о пациентах со стабильной ИБС, у которых риск ЖКК ниже, чем у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), вследствие чего мы выбрали именно этот контингент пациентов в качестве объекта нашего исследования.

Сопоставляя результаты двух самых крупных на сегодня рандомизированных исследований, оценивавших эффектив-

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9141-103X

Коробкова Валерия Вадимовна – аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3536-9177

Яровая Елена Борисовна – д.ф.м.н., вед. науч. сотр. научно-организационного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. теории вероятностей механико-математического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-6615-4315

Андреевская Марина Владимировна – к.м.н., науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-5917-0205

Шулеишова Алла Григорьевна – д.м.н., проф., зав. эндоскопическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-1201-5931

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9158-2522

Контактная информация:

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-67-80; +7(903)107-47-33; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4616-1892

Таблица 1. Медикаментозная профилактика кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов

ОКС, ЧКВ	
ОКС без подъема сегмента ST, 2015 [11]	ИПП рекомендованы пациентам с высоким риском ЖКК, обусловленным: • анамнезом ЖКК или язвенной болезни желудка/ДПК • приемом «тройной терапии», включающей антикоагулянт • длительным приемом НПВП или ГКС • наличием хотя бы двух из перечисленных признаков: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, ГЭРБ, инфицирование <i>H. pylori</i>, хроническое злоупотребление алкоголем
ОКС с подъемом сегмента ST, 2017 [12]	ИПП рекомендованы пациентам с высоким риском ЖКК, обусловленным: • анамнезом ЖКК • приемом «тройной терапии», включающей антикоагулянт • наличием множественных факторов риска ЖКК (пожилой возраст, длительное применение НПВП или ГКС, инфицирование <i>H. pylori</i>)
ДАТ, 2017 [13]	ИПП рекомендованы всем пациентам, принимающим ДАТ
Коронарная реваскуляризация, 2018 [14]	ИПП рекомендованы пациентам, получающим «тройную» антитромботическую терапию, включая антикоагулянт
Стабильная ИБС (в том числе без реваскуляризации)	
Хронические коронарные синдромы, 2019 [15]	ИПП показаны пациентам, получающим любую антитромботическую терапию, при высоком риске ЖКК (критерии не уточняются). По-видимому, предпочтительно избегать совместного приема клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом, принимая во внимание их возможное взаимодействие
Применение антитромбоцитарных препаратов, 2004 [16]	Рутинное назначение ИПП не рекомендовано всем пациентам, получающим монотерапию АСК

ность ИПП в предотвращении ЖКК у пациентов с ИБС, складывается впечатление, что роль противоязвенной терапии в предотвращении геморрагий у стабильных пациентов ниже по сравнению с более тяжелыми пациентами с ОКС. Так, в исследовании COGENT [17], в которое почти 1/2 больных включались сразу после перенесенного ОКС, прием ИПП ассоциировался со снижением риска явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ на 87% (отношение шансов – ОШ 0,13; 95% доверительный интервал – ДИ 0,03–0,56; $p=0,001$), тогда как в исследовании COMPASS PPI [18] применение ИПП привело лишь к 48% снижению риска ЖКК (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,28–0,94; $p=0,03$). Вероятно, у пациентов со стабильной ИБС большой вклад в патогенез поражения ЖКТ могут вносить хронические состояния, ухудшающие кровоснабжение слизистой оболочки и, соответственно, замедляющие ее репарацию.

Цель исследования – выявить предикторы ЖКК у пациентов со стабильной ИБС, получающих стандартную медикаментозную терапию, оценить роль ИПП в профилактике кровотечений, а также оценить прогноз больных после перенесенных ЖКК.

Материалы и методы

Данная работа является фрагментом одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии), проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Протокол проведения регистра одобрен локальным этическим комитетом, все участники подписали информированное согласие. Набор пациентов со стабильной ИБС осуществлялся в период с 2003 по 2018 г.

Критерии включения в исследование. В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет со стабильными проявлениями ИБС, диагноз которой устанавливался при наличии хотя бы одного критерия: документированной ише-

мии миокарда при выполнении нагрузочных проб, перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) или стенозе коронарной артерии $\geq 50\%$ по данным ангиографии.

Критерии не включения в исследование. В исследование не включались пациенты со следующими параметрами: ОКС давностью менее 1 года, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) давностью менее 1 мес, эпизод венозной тромбоэмболии давностью менее 6 мес, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса по NYHA, противопоказания к приему антитромботических препаратов, потребность в длительном приеме ГКС или НПВП, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни менее 6 мес.

Ход исследования

Все пациенты исходно проходили стандартное клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, оценку классических факторов риска ИБС, проведение электрокардиографии и эхокардиографии. У всех участников исследования выполнялись оценка клинической картины перемежающейся хромоты и определение лодыжечно-плечевого индекса систолического артериального давления (ЛПИ САД) с помощью портативного доплеровского датчика. В большинстве случаев при наличии симптомов перемежающейся хромоты и/или снижения ЛПИ САД $< 0,9$ проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. На усмотрение лечащих врачей осуществлялось обследование с целью выявления периферического атеросклероза иной локализации (дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий – БЦА, дуплексное сканирование или мультиспиральная компьютерная томография ветвей брюшной аорты). Критерии диагноза «периферический атеросклероз» представлены в **табл. 2**. Также на усмотрение лечащего врача осуществлялся скрининг аневризмы брюшного отдела аорты с использованием дуплексного сканирования.

Таблица 2. Критерии диагноза «периферический атеросклероз»

- Симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (перебегающая хромота), подтвержденное низким ЛПНП < 0,9 и/или наличием стеноза магистральных артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода
- Атеросклеротическое поражение БЦА, ветвей брюшного отдела аорты (почечных артерий, чревного ствола и т.п.) со стенозом $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода
- Предшествующая реваскуляризация во всех перечисленных выше сосудистых бассейнах

Большая часть пациентов включались в регистр после плановых эндоваскулярных вмешательств. Локальный протокол нашей клиники предполагает проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в рамках предоперационного обследования (выполнение исследования оставалось на усмотрение лечащего врача). В случае выявления эрозивно-язвенного поражения плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с назначением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) откладывалось, назначалась противоязвенная терапия с проведением контрольной ЭГДС, которая также выполнялась многим пациентам в течение периода наблюдения.

Мы не располагаем данными относительно таких факторов риска ЖКК у наших пациентов, как количество употребляемого алкоголя, инфицированность *H. pylori* и длительный прием ингибиторов обратного захвата серотонина.

Всем участникам исследования на момент включения в регистр назначена терапия в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями. Ацетилсалициловая кислота (АСК) назначалась всем участникам исследования, дополнительно в течение 6–12 мес после ЧКВ пациенты получали клопидогрел. Назначена также гиполипидемическая терапия, при необходимости – антиангинальные и гипотензивные препараты. На усмотрение врача могла быть назначена профилактическая противоязвенная терапия. Приверженность терапии оценивалась при каждом контакте с пациентом.

Запланированная длительность проспективного наблюдения – 18 мес и более. Визиты в клинику проводились каждые 6 мес в первые 18 мес, на момент завершения наблюдения, а также по потребности пациента. Телефонные контакты осуществлялись каждые 3 мес. Медиана длительности наблюдения составила 2,5 [1,1–5,1] года. За время наблюдения умер 51 пациент; остальные больные прослежены до завершения исследования.

Конечные точки

Первичная конечная точка включала все случаи явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ (гематемезис и/или мелена) из установленного либо неустановленного источника.

Также регистрировались следующие неблагоприятные события: смерть (с указанием ее причины), ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, инсульт, ТИА, тромбоз периферических артерий.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 20.0. Непрерывные величины представлены в виде

Таблица 3. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Социально-демографические факторы	
Возраст, медиана [25–75%], лет	61 [53–68]
Мужчины, <i>n</i> (%)	723 (78,6)
Одинокое проживание, <i>n</i> (%)	68 (7,0)
Отсутствие высшего образования, <i>n</i> (%)	357 (38,2)
Неполная рабочая занятость, <i>n</i> (%)	505 (54,1)
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	807 (86,4)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	190 (20,3)
Курение в настоящее время, <i>n</i> (%)	207 (22,2)
Отсутствие целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности на момент включения, <i>n</i> (%)	483 (51,7)
Ожирение, <i>n</i> (%)	390 (42,8)
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, <i>n</i> (%)	97 (10,4)
Сердечно-сосудистые заболевания	
Стабильная стенокардия II–III функционального класса по NYHA, <i>n</i> (%)	775 (83,0)
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	537 (57,5)
ХСН (NYHA II–III), <i>n</i> (%)	73 (7,8)
ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, <i>n</i> (%)	464 (49,7)/103 (11,0)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, <i>n</i> (%)	53 (4,2)/25 (2,7)
Периферический атеросклероз и аневризма брюшного отдела аорты	554 (59,3)
Периферический атеросклероз, <i>n</i> (%)	160 (17,1)
Атеросклероз БЦА, <i>n</i> (%)	102 (18,4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	33 (6,0)
Атеросклероз БЦА + артерии нижних конечностей, <i>n</i> (%)	25 (4,5)
Хирургическое вмешательство на БЦА/артериях нижних конечностей, <i>n</i> (%)	13 (2,4)/6 (1,1)
Аневризма брюшного отдела аорты (в том числе после хирургической коррекции)	22 (2,4)
Факторы риска ЖКК	
Язва желудка/ДПК в анамнезе, <i>n</i> (%)	164 (17,6)
Эрозивный эзофагит/гастрит/дуоденит в анамнезе, <i>n</i> (%)	238 (25,5)
ЖКК в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (0,6)
Медикаментозная терапия	
ДАТ	722 (77,3)
Антикоагулянты	48 (5,1)
ИПП	264 (28,3)
Омепразол	152 (16,3)
Пантопразол	106 (11,4)
Другие препараты	6 (0,6)
Длительный прием НПВП	4 (0,4)

Таблица 4. Стандартные факторы риска ЖКК у пациентов, перенесших и не перенесших кровотечение

Признак	Кровотечение (n=51)	Нет кровотечения (n=883)	Значение p
Возраст ≥65 лет, n (%)	28 (54,9)	311 (35,2)	0,05
Эрозивный эзофагит/гастрит/бульбит, n (%)	29 (56,9)	209 (23,7)	<0,001
Язва желудка или ДПК, n (%)	23 (45,1)	141 (16)	<0,001
ЖКК в анамнезе, n (%)	6 (11,8)	0	НД
Длительный прием НПВП, n (%)	4 (7,8)	0	НД
ДАТ, n (%)	24 (47,1)	699 (79,2)	<0,001
Антикоагулянтная терапия, n (%)	12 (23,5)	36 (4,1)	<0,001
Антикоагулянт + антиагрегант, n (%)	4 (7,8)	19 (2,2)	0,011
Общее число факторов риска ЖКК, n (%)			
0	0	48 (5,4)	0,09
1	10 (19,6)	371 (42)	0,002
2	19 (37,3)	335 (38,0)	0,92
3	10 (19,6)	116 (13,1)	0,19
4	12 (23,5)	13 (1,5)	<0,001

Примечание. НД – недостоверно.

медианы с указанием границ интерквартильного размаха (25 и 75-й квартиль), категориальные величины представлены в виде частоты встречаемости (%). Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациентов в год. Кривые выживаемости построены методом Каплана–Мейера, их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия с учетом поправок Холма на множественные сравнения. Однофакторный анализ и многофакторный анализ проведены методом логистической регрессии. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика пациентов

Всего в исследование включены 934 пациента (медиана возраста 61 [53–68] год, 78,6% мужчин). У 161 (17,1%) человека выявлены признаки периферического атеросклероза как минимум в одном сосудистом бассейне, аневризма брюшного отдела аорты диагностирована в 2,4% случаев. На этапе включения 76% больных подвергнуты плановым ЧКВ и получали ДАТ в течение 6–12 мес с дальнейшим переходом на монотерапию АСК; остальные пациенты с момента включения в исследование принимали АСК. У 48 больных в течение периода наблюдения возникла потребность в приеме пероральных антикоагулянтов в связи с развитием фибрилляции предсердий или венозной тромбоэмболии (в том числе 23 пациента в течение некоторого времени получали комбинацию антикоагулянта и антиагрегантов). Четверо пациентов длительно принимали НПВП в связи с прогрессированием остеоартроза.

Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в анамнезе имело место у 25,5% пациентов, ЖКК в анамнезе – у 0,6%. ИПП на длительной основе (не менее 30 дней) назначались в 28,3% случаев (из них в 7,3% – профилактически, в отсутствие анамнеза эрозивно-язвенного поражения ЖКТ или ЖКК). Во всей когорте чаще всего (16,3% пациентов) назначался омепразол, несколько реже – пантопризол (11,4%). На **рис. 1** (см. на цветной вклейке) отражена динамика назначения ИПП за весь период включения пациентов в регистр: отмечался неуклонный прирост числа лиц, которым назначали эти препараты с профилактической целью, причем доля пантопризола все время увеличивалась.

Исходная клинично-демографическая характеристика на момент включения и релевантная обсуждаемому вопросу медикаментозная терапия представлены в **табл. 3**.

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ: частота, источники, факторы риска

Частота явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ относительно небольшая – 1,9 на 100 пациентов в год. Источниками кровотечения являлись: пептические язвы (35,3%), эрозии (11,8%), синдром Меллори–Вейса (5,7%) и злокачественные новообразования (3,9%). У 43,3% больных источник кровотечения достоверно не установлен.

Подавляющее большинство зарегистрированных кровотечений (43 из 51) произошло у лиц с эрозивно-язвенным анамнезом (n=369). Частота ЖКК у таких пациентов составила 4,7 на 100 человеко-лет (11,7% лиц с эрозивно-язвенным анамнезом перенесли ЖКК за период наблюдения). В **табл. 4** представлена частота «классических» факторов риска ЖКК у пациентов, перенесших и не перенесших кровотечение.

Обращает на себя внимание, что у преобладающего числа пациентов с 3–4 «классическими» факторами риска кровотечение так и не произошло, тогда как в подгруппе пациентов с кровотечением больше чем у 1/2 больных обнаруживалось не более 1–2 факторов риска. Эти находки инспирировали поиск новых предикторов ЖКК, которые не учитываются рекомендованными к применению шкалами. Помимо стандартных факторов риска мы включили в анализ по выявлению предикторов ЖКК у пациентов с ИБС ряд сопутствующих заболеваний, а также лабораторных и инструментальных маркеров. Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС, длительно получающих 1–2 антитромбоцитарных препарата, являются следующие признаки: анамнез язвенной болезни (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,9–11,8; $p=0,001$) или эрозий (ОШ 6,7; 95% ДИ 2,7–16,6; $p=0,00004$) верхних отделов ЖКТ, а также ХСН (ОШ 6,1; 95% ДИ 2,3–16,0; $p=0,0002$) и аневризма брюшного отдела аорты (ОШ 9,3; 95% ДИ 2,5–34,2; $p=0,0008$). Наличие периферического атеросклероза также демонстрировало тенденцию к увеличению риска ЖКК (ОШ 2,3; 95% ДИ 0,98–5,5; $p=0,05$); **рис. 2** (см. на цветной вклейке).

Наиболее сильная связь с развитием ЖКК продемонстрирована для аневризмы брюшного отдела аорты. Действительно, из 51 пациента, перенесшего ЖКК, 10 (19,6%) страдали аневризмой брюшного отдела аорты, тогда как у лиц без ЖКК эта патология регистрировалась в 1,4% случаев ($p < 0,001$). Один эпизод ЖКК произошел на 2-е сутки после эндоваскулярного протезирования аорты. Ни одного случая аорто-энтеральной фистулы как причины ЖКК [17] у этих пациентов не выявлено. Среди всех пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты 8 (36,4%) страдали язвенной болезнью (3 из них – в сочетании с эрозивным гастритом), 8 (36,4%) – изолированным эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ, 2 (9,1%) перенесли ранее ЖКК.

Эффективность профилактической терапии ИПП

ИПП назначили всем пациентам с анамнезом ЖКК, а также всем пациентам, принимающим НПВП или антикоагулянты. Частота назначения ИПП у больных с язвой в анамнезе составила 51,8%, с эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ – 49,6%, у принимающих ДАТ – 30,1%. Прием ИПП не смог устранить риск ЖКК полностью: среди пациентов, получающих эти препараты длительно, частота ЖКК составила 7,0 случая на 100 пациентов в год (риск выше, чем во всей когорте, поскольку основная масса этих больных получали ИПП из-за эрозивно-язвенного анамнеза). У 46 (90,2%) пациентов из 51 ЖКК развивалось на фоне длительного приема ИПП. Частота ЖКК у принимающих пантопразол и омепразол достоверно не различалась (6,4 случая против 7,36 случая на 100 человеко-лет; $p = 0,62$).

Поскольку практически все пациенты нашего регистра, перенесшие кровотечение, получали ИПП, оценить эффективность этих препаратов стандартными статистическими методами не представлялось возможным.

Прогноз пациентов со стабильной ИБС после перенесенного кровотечения из верхних отделов ЖКТ

Рецидив ЖКК за последующий период наблюдения выявлен у 4 (7,8%) пациентов. Ни один из больных не умер непосредственно от кровопотери. Тем не менее перенесенное кровотечение сказалось на прогнозе пациентов самым неблагоприятным образом: смертность у таких больных составила 17,7% в течение 30 дней, 19,4% в течение 1 года и 35,3% за весь период наблюдения. У пациентов, перенесших ЖКК, существенно увеличивалась вероятность последующих ишемических осложнений: тромботические события зарегистрированы у 31,4% таких больных (для сравнения, частота ТО у пациентов без ЖКК составила 15,6%; $p = 0,004$). Всего в группе пациентов, перенесших ЖКК, до и после кровотечения ТО зарегистрированы у 41,2% лиц (5 событий до ЖКК, 16 – после). Структура ТО, зарегистрированных у пациентов после ЖКК, отражена в **табл. 5**. По-видимому, увеличение числа ТО у пациентов после ЖКК нельзя объяснить только отменой антиагрегантных препаратов. Безусловно, частота отмены антиагрегантов на срок более 5 дней в подгруппе пациентов с ЖКК выше, чем среди пациентов без кровотечений (31,4% против 8,2%; $p < 0,001$). Однако из 16 пациентов, перенесших ТО после ЖКК, отмена антиагрегантов более чем на 5 сут производилась лишь в 3 (18,8%) случаях.

На **рис. 3** (см. на цветной вклейке) представлены кривые выживаемости пациентов в зависимости от перенесенных неблагоприятных событий за период наблюдения: наихудший прогноз ожидал больных, которые перенесли ЖКК и ТО.

Предикторами смертельных исходов у пациентов, перенесших ранее ЖКК, по данным множественного регрессион-

Таблица 5. Структура тромботических осложнений у пациентов с ИБС, перенесших кровотечения из верхних отделов ЖКТ

Фатальные осложнения, n (%)	
ИМ	5 (9,8)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,0)
Тромбоз периферических артерий	1 (2,0)
Нефатальные осложнения	
ИМ с подъемом сегмента ST	2 (3,9)
ИМ без подъема сегмента ST	6 (11,8)
Нестабильная стенокардия	2 (3,9)
Ишемический инсульт	2 (3,9)
Тромбоз периферических артерий	1 (2,0)
Ампутации	1 (2,0)

ного анализа вновь оказались клинические факторы, отражающие «тяжесть» пациентов: аневризма брюшного отдела аорты (ОШ 92,5; 95% ДИ 7,7–107,9; $p < 0,0001$), периферический атеросклероз (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,03–17,2; $p = 0,045$) и ХСН (ОШ 34,5; 95% ДИ 8,5–140,6; $p < 0,0001$); **рис. 4** (см. на цветной вклейке).

Обсуждение

Наше исследование показало, что у пациентов со стабильной ИБС в реальной клинической практике частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет 1,9 случая на 100 пациентов в год. Это значение согласуется с данными, полученными на схожих выборках пациентов с ИБС [18]. Риск ЖКК определяется не только известными предикторами (патологией ЖКТ и сопутствующей терапией), но и общей «тяжестью» пациента, которую отражают такие патологии, как периферический атеросклероз, аневризма брюшного отдела аорты и ХСН. Пациенты, перенесшие ЖКК, имеют весьма неблагоприятный прогноз: частота смерти от всех причин за весь период наблюдения составила 35,3%, ТО – 31,4%. Пациенты, перенесшие и ЖКК, и ТО, имели наихудший прогноз – 2/3 таких больных умерли. За период времени с 2003 по 2018 г. отмечался неуклонный рост назначения ИПП, увеличение доли пантопразола и уменьшение – омепразола. Оценить эффективность назначения ИПП в рамках нашего регистрового исследования оказалось невозможно, поскольку подавляющее большинство пациентов, перенесших ЖКК, получали эти препараты в полном соответствии с действовавшими рекомендациями.

К настоящему времени описан целый спектр факторов риска ЖКК. Далеко не для всех категорий пациентов с ИБС термин «высокий риск ЖКК» формализован: шкала стратификации риска существует лишь для пациентов с ОКС на ДАТ (**табл. 6**) [11]. Для пациентов со стабильной ИБС подобных общепринятых шкал не существует, продолжают поиск факторов риска и оценка их вклада в общее «бремя» риска ЖКК.

Наиболее интригующей находкой нашего исследования оказалось значительное увеличение риска ЖКК у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Кроме того, нами продемонстрировано, что аневризма аорты ассоциируется с высокой частотой сопутствующего эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ. Интересно, что высокая частота сочетания патологии верхних отделов ЖКТ и аневризмы брюшного отдела аорты уже исследовалась, однако находилась в сфере интереса хирургов, а не терапевтов.

Таблица 6. Шкала для оценки риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ОКС, принимающих ДАТ (Европейское общество кардиологов, 2015 г.)

Фактор риска	Число баллов
Возраст ≥ 65 лет	1
Диспепсия	1
ГЭРБ	1
Инфицирование <i>H. pylori</i>	1
Хроническое употребление алкоголя	1
Язвенная болезнь без кровотечения в анамнезе	2
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ в анамнезе	2
Прием антикоагулянтов	2
Длительный прием НПВП	2
Длительный прием кортикостероидов	2
Высокий риск ЖКК	Сумма баллов ≥ 2

В конце 1970-х – начале 1990-х годов выполнено несколько работ, которые показали высокую частоту выявления язвенной болезни и эрозий верхних отделов ЖКТ у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Так, А. Jones и соавт. проанализировали результаты 7044 некропсий: выявлено 99 случаев аневризмы брюшной аорты, в 22,6% случаев выявлялись признаки язвенной болезни (у пациентов без аневризмы частота выявления язвы составляла 7,2%) [19]. В другой работе эндоскопическое исследование выполнено у 106 пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты, признаки язвы желудка или ДПК зафиксированы у 26,4% пациентов [20]. В исследовании Н. Коппо и соавт. [21] у 1/2 из 66 пациентов, обследованных перед протезированием брюшного отдела аорты, выявлены язвы или эрозии верхних отделов ЖКТ. В нашем исследовании частота язвенной болезни (36,4%) и сочетанного эрозивно-язвенного поражения (72,7%) у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты еще выше, что могло быть связано с сопутствующим приемом АСК.

Также в 1990-х годах опубликованы отдельные наблюдательные исследования, которые позволяют говорить о высокой частоте ЖКК у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Так, в работе Т. Pabst и соавт. продемонстрировано, что в течение 46 мес после протезирования брюшного отдела аорты ЖКК (преимущественно из верхних отделов ЖКТ) перенесли 21% пациентов [22]. В нашем исследовании за весь период наблюдения, который в среднем составил 35 мес, ЖКК зафиксировано у 5,5% пациентов из всей выборки и у 45,5% лиц с сопутствующей аневризмой брюшного отдела аорты (на наш взгляд, сопутствующая антитромботическая терапия также могла объяснить более высокую частоту ЖКК в нашей выборке).

Основная причина повышения частоты эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ и увеличения числа кровотечений у пациентов с аневризмой брюшной аорты, вероятно, состоит в ухудшении кровоснабжения слизистой желудка и ДПК. Так, Н. Коппо и соавт., используя лазерный доплер во время эндоскопического исследования, показали существенное снижение тканевого кровотока в слизистой оболочке желудка у пациентов с аневризмой аорты. По-видимому, вследствие хронической ишемии в слизистой у этих же пациентов также снижался синтез защитных простаглан-

динов [23]. Причиной снижения кровотока в стенке желудка у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты может быть как большая частота сопутствующего атеросклеротического поражения артерий, кровоснабжающих органы ЖКТ [24], так и турбулентность кровотока в аорте. Ухудшение кровотока, снижение синтеза защитных простагландинов, усиление эрозивно-язвенного поражения могут приводить к увеличению риска ЖКК. Есть данные, что тромбоз аневризмы способен вызывать коагулопатию потребления, увеличивающую риск геморрагических осложнений [23].

Наконец, известно, что формирование аневризмы брюшной аорты и ее разрыв ассоциируются с повышенной активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) – ферментов, участвующих в деградации межклеточного матрикса [25]. Также показано, что значительное увеличение ММП является локально в стенке ЖКТ непосредственно рядом с язвенным дефектом; активация этих эндопептидаз играет существенную роль в патогенезе язвенной болезни за счет разрушения межклеточного вещества и усиления воспаления. Инфицирование *H. pylori* существенно увеличивает концентрацию ММП в стенке желудка [26]. Кроме того, выявлены генетические полиморфизмы, приводящие к усилению активности ММП и ассоциирующиеся с существенным увеличением риска развития язвенной болезни [27]. Есть данные, что повышение концентрации ММП увеличивает риск кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода [28]. Мы предполагаем, что частое сочетание аневризмы брюшной аорты с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, ЖКК являются в том числе следствием гиперэкспрессии ММП, в том числе генетически обусловленной (данный вопрос – тема наших последующих исследований).

Полученные нами результаты указывают на целесообразность проведения скрининга в отношении аневризмы брюшной аорты у пациентов с ИБС и ЖКК, включение аневризмы аорты в схемы стратификации риска ЖКК.

Еще один важный с практической точки зрения результат исследования – то обстоятельство, что применение ИПП не позволяет полностью предотвратить ЖКК у пациентов высокого риска, но, по-видимому, уменьшает их тяжесть. Так, в нашем исследовании из 51 пациента, перенесшего ЖКК, 46 длительно получали ИПП, но ни одно кровотечение на фоне приема ИПП не привело к смерти от кровопотери. Вопреки данным небольших наблюдательных исследований длительный прием ИПП достаточно безопасен, ассоциируется лишь с небольшим увеличением частоты кишечных инфекций и казуистически редким клинически значимым снижением уровня магния [29, 30], что дает основание рекомендовать прием ИПП на длительной основе пациентам с ИБС и высоким риском ЖКК.

Резидуальный риск ЖКК на фоне приема ИПП требует поиска альтернативных методов медикаментозной профилактики. Возможно, разрабатываемые и изучаемые сейчас селективные ингибиторы ММП (предпочтительно – с таргетными системами доставки в определенные ткани и органы) смогут найти свою нишу и в этой области [31]. В поддержку этой гипотезы упомянем, что традиционно используемый в рамках эрадикационной терапии доксициклин является не только антибиотиком, но и мощным неселективным ингибитором ММП [32].

Отдельного обсуждения заслуживает проблема отсроченных неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, перенесших ЖКК. Такие больные в рамках нашего регистра чаще переносили ТО, характеризовались высокой смертностью. Как мы уже писали, объяснить это только отменной антитромботической терапией нельзя. По-видимому, ТО в

раннем периоде после ЖКК могут объясняться активацией свертывания крови после геморрагического осложнения, а вот значительное количество отсроченных ТО обусловлено, вероятно, общими для ЖКК и тромбозов факторами риска.

Интересно, что кровотечение из верхних отделов ЖКТ ассоциируется с увеличением долгосрочного риска смерти не только у пациентов с ИБС, но и в общей популяции [33, 34]. Основные причины смерти по истечении 30 сут после ЖКК как в нашем исследовании, так и в упомянутых выше работах – не рецидивы кровотечений, а сердечно-сосудистые, церебральные, бронхолегочные и онкологические заболевания. Таким образом, ЖКК с последующим неблагоприятным исходом, скорее, маркер коморбидности пациента (в том числе не диагностированной ранее), чем непосредственной причины смерти.

Подводя итог всему изложенному, считаем нужным подчеркнуть тесную взаимосвязь факторов риска ишемических событий и кровотечений, в том числе из верхних отделов ЖКТ. В этой связи остается открытым вопрос о тактике антитромботического лечения у лиц, перенесших ЖКК и имеющих различные проявления атеротромбоза. По всей видимости, длительная отмена/ослабление терапии не может быть оптимальным решением проблемы. В отсутствие хорошо организованных исследований единственно правильным является индивидуальный подход к каждому пациенту

с участием команды врачей различного профиля (кардиологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов), определяющих соотношение пользы и риска от того или иного варианта назначения антитромботических препаратов.

Заключение

Несмотря на возрастающую распространенность профилактического приема ИПП, частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС составляет 1,9 случая на 100 пациентов в год. Факторами риска ЖКК помимо эрозивно-язвенного анамнеза являются сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся с ухудшением кровоснабжения слизистой оболочки – аневризма брюшного отдела аорты, периферический атеросклероз, ХСН. ЖКК у пациентов с ИБС ассоциируется с большой частотой последующих ТО и высокой смертностью (не от кровопотери) в течение всего периода наблюдения, в то время как риск рецидива кровотечения, напротив, достаточно низкий. Это заставляет по-иному расставить акценты в ведении таких пациентов: после перенесенного ЖКК необходимы максимально раннее возобновление полноценной антитромботической терапии и углубленное обследование с целью выявления прогностически значимых коморбидных состояний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1708-13, 1713a-1713b. doi: 10.1093/eurheartj/ehd042
- Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention*. 2015;11:737-45. doi: 10.4244/eijy14m09_11
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(24):2051-66. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.010
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033-8. doi: 10.1056/nejmoa012877
- Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:119-25. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61246-0
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17. doi: 10.1056/nejmoa1007964
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403-412.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:507-15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01062.x
- Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010;138:82-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.063
- Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:S5. doi: 10.1186/ar4177
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Ibanez B, James S, Agewall S, 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). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39:213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166-81. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.013
- Romera Barba E, Sánchez Pérez A, Bertelli Puche J, et al. Primary aortoduodenal fistula: A rare but potentially fatal cause of gastrointestinal bleeding. *Cir Esp*. 2015;93(2):121-3. doi: 10.1016/j.cireng.2014.12.008
- Jensen BES, Hansen JM, Larsen KS, et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:1118-25. doi: 10.1097/MEG.0000000000000934

19. Jones AW, Kirk RS, Bloor K. The association between aneurysm of the abdominal aorta and peptic ulceration. *Gut*. 1970;11:679-84. doi: 10.1136/gut.11.8.679
20. Cheng SW, Fok M, Wong J. Peptic ulcers and abdominal aortic aneurysms. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(3):302-4. doi: 10.1111/j.1440-1746.1992.tb00985.x
21. Konno H, Kaneko H, Maruo Y, et al. Prevention of gastric ulcer or acute gastric mucosal lesions accompanying bleeding after abdominal aortic aneurysm surgery. *World J Surg*. 1994;18(6):944-7. doi: 10.1007/bf00299117
22. Pabst TS, Bernhard VM, McIntyre KE, et al. Gastrointestinal bleeding after aortic surgery. *J Vasc Surg*. 1988;8:280-5. doi: 10.1016/0741-5214(88)90279-0
23. Konno H, Sakaguchi S, Hachiya T. Bleeding peptic ulcer after abdominal aortic aneurysm surgery. *Arch Surg*. 1991;126(7):894-7. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410310104016
24. Elkeles A. Gastric ulcer in the aged and calcified atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1964;91:744-50.
25. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239-65. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.002
26. Li SL, Zhao JR, Ren XY, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World J Gastroenterol*. 2013;19(28):4590-5. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4590
27. Yeh Y, Cheng H, Chang W, et al. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphisms but not dupA-H. pylori correlate to duodenal ulcers in H. pylori-infected females. *BMC Microbiol*. 2010;10:218. doi: 10.1186/1471-2180-10-218
28. Kwon OS, Jung HS, Bae KS, et al. Increased serum activity of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute variceal bleeding. *Gut Liver*. 2012;6(2):249-55. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.249
29. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056
30. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-15. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
31. Mohan V, Talmi-Frank D, Arkadash V, et al. Matrix metalloproteinase protein inhibitors: highlighting a new beginning for metalloproteinases in medicine. *Metalloproteinases In Medicine*. 2016;3:31-47. doi: 10.2147/mnm.s65143
32. Singh LP, Mishra A, Saha D, Swarnakar S. Doxycycline blocks gastric ulcer by regulating matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2011;17(28):3310-21. doi: 10.3748/wjg.v17.i28.3310
33. Nagata N, Sakurai T, Shimbo T, et al. Acute severe gastrointestinal tract bleeding is associated with an increased risk of thromboembolism and death. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1882-9. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.028
34. Laursen SB, Hansen JM, Hallas J, et al. The excess long-term mortality in peptic ulcer bleeding is explained by nonspecific comorbidity. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:145-52. doi: 10.3109/00365521.2014.992365

Поступила 17.04.2020

Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца

Е.М. Елфимова¹, О.О. Михайлова¹, Н.Т. Хачатрян¹, А.Ю. Литвин^{1,2}, И.Е. Чазова¹, Л.Ю. Лайович¹, Т.А. Малкина¹, А.В. Певзнер¹, С.П. Голицын¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность ПАП-терапии (терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях) в устранении нарушений дыхания во время сна и ассоциированных нарушений проводимости сердца при длительном использовании.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент, проходивший обследование в ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по поводу нарушений ритма и проводимости сердца, а также нарушений дыхания во время сна и находившийся на ПАП-терапии более 12 мес. Средний возраст составил 66,5 [63,5; 73,2] года, индекс массы тела – 33,0 [30,2; 38,5] кг/м², индекс апноэ-гипопноэ сна – 65,0 [59,0; 86,3] соб/ч. На момент анализа 15 пациентов продолжали использование ПАП-терапии (среднее время использования составило 6,0 года [4,7; 9,2]), и 6 человек отказались от ее длительного применения, среднее время использования ПАП-терапии до момента отказа составило 2,8±2,1 года.

Результаты. На фоне ПАП-терапии выявлено стойкое снижение индекса апноэ-гипопноэ сна с 63,6 до 3,7 соб/ч ($p=0,0002$). Критериям приверженности ПАП-терапии (использование более 4 ч за ночь, более 70% ночей) соответствовали 86% пациентов. Исходно до назначения ПАП-терапии все нарушения проводимости сердца выражались в развитии «остановок» сердца во время сна и превышали 3 с при колебаниях от 3,1 и до 10,6 с. На фоне ПАП-терапии асистолии длительностью свыше 3 с не зафиксировано.

Заключение. При лечении пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в сочетании с ночными нарушениями проводимости сердца эффект ПАП-терапии сохраняется в условиях многолетнего применения и при хорошей приверженности данному виду лечения.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, ПАП-терапия, нарушения проводимости сердца, длительное использование, приверженность.

Для цитирования: Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т. и др. Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 39–43. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000730

Adherence and efficacy of long-term PAP therapy in patients with sleep-related breathing disorders associated with cardiac conduction disorders

Е.М. Elfimova¹, О.О. Mikhailova¹, N.T. Khachatryan¹, A.Yu. Litvin^{1,2}, I.E. Chazova¹, L.Yu. Laiovich¹, T.A. Malkina¹, A.V. Pevzner¹, S.P. Golitsyn¹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the effectiveness of prolonged use of PAP therapy (positive airway pressure therapy) in eliminating sleep respiratory disorders and associated cardiac conduction disturbances.

Materials and methods. We included 21 patients who were examined at the Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, regarding cardiac rhythm and conduction disturbances, as well as obstructive sleep apnea and who have been on PAP therapy for more than 12 months. The average age was 66.5 [63.5; 73.2] years, body mass index – 33.0 [30.2; 38.5] kg/m², apnea-hypopnea index – 65.0 [59.0; 86.3]/h. At the time of analysis, 15 patients continued to use PAP therapy (mean time of use: 6.0 years [4.7; 9.2]) and 6 patients refused long-term use of PAP therapy, mean time to use PAP therapy until failure amounted to 2.8±2.1 years.

Results. PAP therapy lead to a persistent decrease in apnea-hypopnea index of 63.6/h to 3.7/h was ($p=0.0002$). 86% of patients met the criteria for adherence to PAP therapy (use >4 hours/night, more than 70% of nights). Initially, before the use of PAP therapy, all cardiac conduction disorders were during sleep and exceeded 3 seconds, with fluctuations from 3.1 to 10.6 seconds. PAP therapy appeared to be effective in all patients: no asystoles, duration of more than 3 seconds, were detected.

Conclusion. In obstructive sleep apnea patients with concomitant nighttime cardiac conduction disturbances, the long-term use of PAP therapy is effective and with good adherence.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, PAP therapy, cardiac conduction disorders, long-term use, adherence.

For citation: Elfimova E.M., Mikhailova O.O., Khachatryan N.T., et al. Adherence and efficacy of long-term PAP therapy in patients with sleep-related breathing disorders associated with cardiac conduction disorders. Therapeutic Archive. 2020; 92 (9): 39–43. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000730

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
ПАП-терапия – терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЧСС – частота сердечных сокращений

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) является наиболее распространенным расстройством дыхания во время сна, которое, по данным различных авторов, встречается у 5–56% мужчин среднего возраста в западных странах, в зависимости от применяемых диагностических критериев СОАС и распространенности ожирения [1, 2].

Патофизиологические последствия СОАС, в том числе интермиттирующая гипоксия, оксидативный стресс, периодические микропробуждения, колебания внутригрудного давления, могут провоцировать развитие нарушений ритма и проводимости либо непосредственно, либо через воздействие на вегетативную нервную систему [3].

В настоящее время ПАП-терапия (терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях) является «золотым стандартом» лечения пациентов с СОАС тяжелой степени при наличии выраженной дневной сонливости и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

По данным обзорных исследований брадикардия у пациентов с СОАС встречается от 8 до 95%, что в основном ассоциировано со степенью тяжести СОАС и гипоксии [5–7].

На сегодняшний день не существует однозначных данных, которые бы конкретно отвечали на вопрос о распространенности, тяжести и последствиях нарушений ритма и проводимости у пациентов с СОАС, а также о долгосрочных эффектах терапии [8].

Согласно рекомендациям ACC/AHA/HRS 2018 г. по ведению пациентов с брадикардией и нарушениями проводимости сердца: лечение СОАС не только способствует устранению брадикардии, но и сопряжено с иными благоприятными эффектами на сердечно-сосудистую систему; наличие брадикардии в ночное время является основанием для исключения СОАС, однако бессимптомная брадикардия в ночное время сама по себе не показание к постоянной электрокардиостимуляции [9].

По данным многочисленных исследований с лимитированным числом пациентов продемонстрирован эффект

ПАП-терапии в устранении клинических проявлений СОАС и ночных брадиаритмий [10–15].

Средний период наблюдения в этих исследованиях составил 5 мес, максимально до 24 мес. Однако данных о приверженности ПАП-терапии и ее эффективности при длительном использовании у этой категории пациентов в настоящее время нет.

Цель исследования – оценка эффективности ПАП-терапии в устранении нарушений дыхания во время сна и ассоциированных нарушений проводимости сердца при длительном использовании.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент, проходивший обследование в ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по поводу нарушений ритма и проводимости сердца, а также нарушений дыхания во время сна и находившийся на ПАП-терапии более 12 мес. Исходно до назначения ПАП-терапии 100% больных имели среднетяжелую, а 90% – тяжелую степень СОАС. Ночные брадиаритмии в 86,7% случаев представлены дисфункцией синусового узла, в 13,3% – предсердно-желудочковой блокадой 2–3-й степени. Во всех случаях длительность «остановок» сердца во время сна превышала 3 с при колебаниях от 3,1 до 10,6 с.

Пациентам на фоне ПАП-терапии проводилось 3-суточное мониторирование электрокардиограммы (холтеровское мониторирование электрокардиограммы – ХМЭКГ) с помощью 3-канальных приборов с использованием программного обеспечения Astrocard Holtersystem Elite (ЗАО «Медитек», Россия).

Эффективность и приверженность ПАП-терапии оценивались считыванием данных с внутренней карты памяти. Оценивались следующие параметры: процент ночей использования, среднее время применения, резидуальный индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), утечка.

Пациент считался приверженным терапии при использовании ПАП-аппарата не менее 4 ч за ночь, не менее 70% ночей [16].

Общая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

На момент анализа 15 пациентов продолжали использование ПАП-терапии и 6 отказались от ее длительного применения, среднее время применения ПАП-терапии до момента отказа составило $2,8 \pm 2,1$ года. Основные причины отказа от ПАП-терапии: сложность в адаптации к прибору – 2 пациента, субъективное уменьшение храпа после ринопластики – 1, уменьшение храпа по субъективным ощущениям – 1, нежелание продолжать терапию без конкретных причин – 2.

В настоящий анализ включены лица, продолжившие использование ПАП-терапии.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Graph Pad Software Prism 8 (ver 8.4.0).

Контактная информация:

Литвин Александр Юрьевич – д.м.н., рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(916)674-26-74; e-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

Сведения об авторах:

Елфимова Евгения Михайловна – к.м.н., науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

Михайлова Оксана Олеговна – к.м.н., мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3609-2504

Хачатрян Нарине Тиграновна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0945-9665

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

Лайович Лада Юрьевна – к.м.н., науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3102-1686

Малкина Татьяна Анатольевна – к.м.н., науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4773-8080

Певзнер Александр Викторович – д.м.н., рук. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-1765-628X

Голицын Сергей Павлович – д.м.н., проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9913-9974

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=21)

	Мужчин – 18 (86%)
	Женщин – 3 (14%)
Средний возраст, лет	66,5 [63,5; 73,2]
Индекс массы тела, кг/м ²	33,0 [30,2; 38,5]
ИАГ, соб/ч	65,0 [59,0; 86,3]
Минимальная SaO ₂ , %	71,0 [59,2; 74,0]
Артериальная гипертензия	95%
Ишемическая болезнь сердца	38%
Инфаркт миокарда	19%
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная)	33%
Хроническая сердечная недостаточность	9%
Сахарный диабет	28%
Хроническая болезнь почек	5%

Примечание. Данные представлены в виде медианы, межквартильных интервалов (Q, 25 и 75-й процентиля) и в виде n (%).

Для количественных показателей рассчитывались медиана и межквартильный интервал (Q, 25 и 75-й процентиля), для сравнения связанных выборок применяли критерий Вилкоксона. Уровень значимости для применяемого статистического критерия полагался менее 0,05.

Результаты

Пятнадцать пациентов, длительно использовавших ПАП-терапию, применяли аппараты в режиме АПАП – вентиляция с постоянным давлением, которое автоматически подстраивается под потребности пациента; 46% больных использовали ротоносовые и 54% – носовые маски. Постоянно увлажнитель для ПАП-аппарата применяли 90% пациентов.

Среднее время использования ПАП-терапии после инициации составило 6,0 года [4,7; 9,2]. Общая характеристика показателей применения ПАП-аппарата представлена в табл. 2.

Критериям приверженности ПАП-терапии (использование более 4 ч за ночь, более 70% ночей) соответствовали 86% пациентов. Два человека не соответствовали критериям приверженности ПАП-терапии: у 1 среднее время использования аппарата составило 3,3 ч, у 2-го процент дней применения аппарата составил менее 70%.

На фоне ПАП-терапии выявлено стойкое снижение ИАГ в среднем с 63,6 соб/ч [40,7; 82,4] до 3,7 соб/ч [1,1; 7,8]; $p=0,0002$. Критерию эффективности ПАП-терапии (ИАГ < 5 соб/ч) соответствовали 54% пациентов, у 33% лиц ИАГ сохранялся более 5 соб/ч и у 13% средний резидуальный ИАГ составил более 10 соб/ч.

Таблица 2. Показатели применения ПАП-терапии

Дни использования ПАП-терапии, %	100 [91,5; 100]
Среднее время использования, ч	7,1 [4,9; 8,5]
Резидуальный ИАГ, соб/ч	3,7 [1,1; 7,8]
Храп, %	0,1 [0,0; 0,8]
Утечка, %	1,1 [0,2; 15,2]
Терапевтическое давление, hPa	8,4 [7,8; 9,0]
Терапевтическое давление (95%), hPa	11,0 [10,2; 12,7]

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25 и 75-й процентиля).

При анализе показателей пациентов с резидуальным ИАГ > 10 соб/ч у 1 пациента отмечалось уменьшение ИАГ на 66% от исходного и основной вклад (95%) в резидуальный ИАГ – за счет центральных нарушений дыхания. У 2-го пациента уменьшение ИАГ от исходного составило 75% и также основной вклад (96%) в резидуальный ИАГ – за счет центральных нарушений дыхания.

На фоне длительной ПАП-терапии достоверных изменений индекса массы тела не выявлено: исходно 31,0 кг/м² [30,0; 36,5] и на фоне ПАП-терапии – 33,0 кг/м² [29,0; 37,5]; $p=0,652$.

Параметры ХМЭКГ исходно и на фоне ПАП-терапии представлены в табл. 3. Параметры частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отсутствие пауз в работе сердца в дневные часы косвенно свидетельствовали у всех больных о сохранной функции синусового узла. Исходно до назначения ПАП-терапии все нарушения проводимости сердца, выражавшиеся в развитии «остановок» сердца, медиана 5,5 [3,4; 7,2] с, выявлены исключительно во время ночного сна. На фоне ПАП-терапии асистолии длительностью свыше 3 с не зафиксировано.

На фоне эффективной ПАП-терапии на момент анализа 8 (53%) пациентов принимали β-адреноблокаторы и 2 (13%) – антиаритмическую терапию.

На фоне ПАП-терапии средний уровень дневной сонливости (Шкала сонливости Эпворта) составил 7,0 [2,0; 8,5], что свидетельствует о высокой клинической эффективности терапии в плане устранения нарушений дыхания во время сна. Исходно 40% пациентов предъявляли жалобы на повышенную дневную сонливость, тогда как на фоне ПАП-терапии жалобы на повышенную дневную сонливость сохранились лишь у 13%. Наличие повышенной дневной сонливости не связано с неоптимальным использованием ПАП-терапии.

Обсуждение

Эффективность ПАП-терапии в устранении не только нарушений дыхания во время сна, но и ассоциированных с ними нарушений проводимости показана в ряде контролируемых

Таблица 3. Параметры ХМЭКГ исходно и на фоне ПАП-терапии

	Исходно	На фоне ПАП-терапии	p
Пауза (день), с	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,0
Максимальная длительность паузы во время сна, с	5,5 [3,4; 7,2]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0001
ЧСС _{сер} , уд/мин	67,5 [58,5; 82,2]	65,0 [59,5; 70,5]	0,4531
ЧСС _{мин} , уд/мин	38,0 [34,2; 41,7]	44,5 [41,0; 60,7]	0,0713
ЧСС _{макс} , уд/мин	115,0 [100,0; 131,3]	102,0 [91,5; 130,0]	0,9097

клинических исследований. ПАП-терапия демонстрирует эффективность в устранении ночных брадиаритмий от 70 до 100% в зависимости от категорий включенных пациентов. Во всех представленных исследованиях длительность наблюдения за пациентами не превышала 24 мес [13, 17–19].

В нашей работе мы впервые проанализировали эффективность и приверженность ПАП-терапии при ее длительном использовании: среднее время применения ПАП-терапии после инициации составило 6,0 года [4,7; 9,2]. Мы продемонстрировали сохранение эффективности ПАП-терапии в устранении как нарушений дыхания во время сна, так и ассоциированных с ними нарушений проводимости сердца при длительном применении ПАП-аппарата: достоверное уменьшение ИАГ с 63,6 до 3,7 соб/ч и полное устранение ночных асистолий.

Как известно, ПАП-терапия является высокоэффективным методом лечения, однако приверженность часто остается неоптимальной. Следует отметить, что столь высокий разброс по данным приверженности терапии не является проблемой только конкретной категории пациентов и конкретного варианта лечения, согласно метаанализу 569 исследований непсихиатрической рецептурной терапии выявлено, что средний показатель приверженности терапии при хронических заболеваниях составляет всего 40% [20, 21].

По данным различных исследований, от 29 до 83% пациентов используют ПАП-аппарат менее 4 ч за ночь. Средняя продолжительность применения аппарата составляет 3 ч/сут (в те ночи, когда он используется) среди пациентов, которые не являются приверженными, тогда как среднее использование аппарата у приверженных пациентов составляет

6 ч/сут и более. По данным разных исследований средняя продолжительность использования ПАП-аппарата составляет около 5 ч/сут [22–24].

По данным нашего исследования, критериям приверженности соответствовали 86% пациентов. При этом процент дней использования ПАП-терапии составил 100 [91,5; 100] и среднее время использования – 7,1 ч [4,9; 8,5]. Столь высокая приверженность ПАП-терапии в нашем исследовании может объясняться как наличием исходно тяжелой степени нарушений дыхания во время сна (средний ИАГ 63,6 [40,7; 82,4] соб/ч), так и высокой мотивацией пациентов, основанной на понимании механизмов взаимосвязи нарушений дыхания во время сна с нарушениями проводимости сердца.

С точки зрения устранения нарушений дыхания во время сна на фоне длительного применения ПАП-терапии резидуальный ИАГ <5 соб/ч зафиксирован у 57%, ИАГ <10 соб/ч (что также рассматривается как эффективная ПАП-терапия [25]) – еще у 28% соответственно, ПАП-терапия в нашей группе пациентов соответствовала критериям эффективности у 85% лиц.

Заключение

Результаты нашей работы продемонстрировали, что эффект при лечении пациентов с СОАС в сочетании с ночными нарушениями проводимости сердца сохраняется в условиях многолетнего применения ПАП-терапии при хорошей приверженности данному виду лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Namtdedt SK, Randby A, Einvik G, et al. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus sleep apnea project). *Am J Cardiol.* 2011;108:1141-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.016
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46:85-90. doi: 10.1136/thx.46.2.85
- Camen G, Clarenbach CF, Stöwhas AC, et al. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:489-96. doi: 10.1007/s00421-012-2457-y
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335-43. doi: 10.5664/jcsm.7638
- Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med.* 1977;63:348-58. doi: 10.1016/0002-9343(77)90272-8
- Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 1998;53(Suppl. 3):S29-S32. doi: 10.1136/thx.53.2008.s29
- Zwilling C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest.* 1982;69:1286-92. doi: 10.1172/jci110568
- Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med.* 2010;5:10-7. doi: 10.4103/1817-1737.58954
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;8. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.043
- Becker HF, Brandenburg U, Peter JH, et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnoea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:215-8. doi: 10.1164/ajrccm.151.1.7812557
- Simantirakis N, Schiza SI, Marketou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment. A long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004;25:1070-6. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.017
- Dziewas R, Imai T, Dittrich R, et al. Night-time bradyarrhythmia in a patient with mild obstructive sleep apnea syndrome is reversed with CPAP treatment. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:454-7. doi: 10.5664/jcsm.26663
- Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnoea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure treatment. *Am J Cardiol.* 2000;86:688-92. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01055-9
- Harbison J, O'Reilly P, Mc Nicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnoea syndrome. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment. *Chest.* 2000;118:591-5. doi: 10.1378/chest.118.3.591
- Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels.* 2010;25:63-9. doi: 10.1007/s00380-009-1164-z
- Centers for Medicare and Medicaid Services website. Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA) (CAG-00093N).
- Xu Wu, Zilong Liu, Su Chi Chang, et al. Screening and managing obstructive sleep apnoea in nocturnal heart block patients: an observational study. *Respir Res.* 2016;17:16. doi: 10.1186/s12931-016-0333-8
- Курлыкина Н.В., Певзнер А.В., Литвин А.Ю. и др. Возможности лечения больных с длительными ночными асистолиями и синдромом обструктивного апноэ сна созданием постоянного положительного

- давления воздуха в верхних дыхательных путях. *Кардиология*. 2009;49(6):36-42. eLIBRARY ID: 16536288 [Kurlykina AV, Pevzner AY, Litvin, et al. Possibilities of treatment of patients with long nocturnal asystoles and obstructive sleep apnea syndrome by creating constant positive air pressure in upper respiratory tract. *Cardiology*. 2009;49(6):36-42 (In Russ.)].
20. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9. doi: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9
 21. Toy EL, Beaulieu NU, Mchale JM, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105(3):435-41. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.006
 22. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions, *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):343-56. Epub 2011 Jun 8. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.003
 23. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173. doi: 10.1513/pats.200708-119MG
 24. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C, Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. Positive Airway Pressure Task Force, Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2006;29(3):381. doi: 10.1093/sleep/29.3.381
 25. Berry RB, Kushida CA, Kryger MH, et al. Respiratory event detection by a positive airway pressure device. *Sleep*. 2012;35(3):361. Epub 2012 Mar 1. doi: 10.5665/sleep.1696

Поступила 27.04.2020

Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность

О.Ю. Миронова¹, И.И. Староверов², О.А. Сивакова², В.В. Фомин¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить распространенность контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получающих оптимальную медикаментозную терапию и имеющих показания к проведению коронарной ангиографии с внутриаартериальным введением контрастных веществ.

Материалы и методы. В открытое проспективное наблюдательное когортное исследование включены 1023 больных. КИ-ОПП определялось как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% от исходного. Средний возраст пациентов составил 61,7±10,1 года; 72,4% – мужчины, 84,4% страдали артериальной гипертензией. На основании полученных данных имелась построенная модель множественной логистической регрессии.

Результаты. КИ-ОПП развилось у 132 (12,9%) больных. Логистическая регрессионная модель включала пол, индекс массы тела, массу тела, возраст, наличие сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии, анемии, гиперурикемии, протеинурии и исходный уровень сывороточного креатинина. Площадь под кривой составила 0,749 (95% доверительный интервал 0,703–0,795; $p<0,0001$). При попытках ввести в качестве переменных исходный уровень скорости клубочковой фильтрации и объема контраста модель теряла статистическую значимость, а площадь под кривой снижалась.

Заключение. КИ-ОПП остается довольно частым видом острого повреждения почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, которым проводятся чрескожные вмешательства. Перед любым вмешательством с внутриаартериальным введением контрастного вещества коморбидным пациентам необходимо тщательно оценить все имеющиеся факторы риска.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, прогноз.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Староверов И.И., Сивакова О.А., Фомин В.В. Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 44–48. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000751

Contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease: the most important risk factors and prevalence

O.Iu. Mironova¹, I.I. Staroverov², O.A. Sivakova², V.V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Aim. The aim of our study was to assess the prevalence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD) receiving optimal medical treatment with indications to coronary angiography and intraarterial administration of contrast agents.

Materials and methods. 1023 patients with stable CAD were included in the open prospective observational cohort study. The CI-AKI was defined as a rise in serum creatinine $\geq 25\%$ from baseline. The mean age of the study group was 61.7±10.1 years; 72.4% were males and 84.4% had arterial hypertension. A multiple logistic regression model of prediction of CI-AKI was created.

Results. CI-AKI developed in 132 (12.9%) of the patients. The multiple logistic regression model included gender, BMI, weight, age, heart failure, diabetes mellitus, arterial hypertension, anemia, hyperuricemia, proteinuria and baseline serum creatinine. Area under the curve for the model was 0.749 (95% confidence interval 0.703–0.795; $p<0.0001$). When trying to build a prognostic model, including baseline GFR and contrast volume, the model lost significance and the AUC diminished.

Conclusion. The CI-AKI remains quite a common kidney injury developing in patients with stable CAD undergoing percutaneous interventions. Several risk factors need to be assessed very carefully before any intervention requiring intraarterial contrast media administration especially in patients with comorbidities.

Keywords: contrast-induced nephropathy, contrast-induced acute kidney injury, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, prognosis.

For citation: Mironova O.Iu., Staroverov I.I., Sivakova O.A., Fomin V.V. Contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease: the most important risk factors and prevalence. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 44–48. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000751

АГ – артериальная гипертензия

ГУ – гиперурикемия

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОПП – острое повреждение почек

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

AUC (area under the curve) – площадь под кривой

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – клинические практические рекомендации по острому почечному повреждению

Введение

Число больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), в последние годы остается по-прежнему очень большим. Продолжаются исследования, посвященные сравнению оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) и инвазивных методов реваскуляризации (стентированию, аортокоронарному шунтированию). По мере развития сети сосудистых центров как в России, так и за рубежом заметно увеличилось количество проводимых вмешательств на коронарных артериях с использованием контрастных веществ. Вместе с тем врачи стали чаще сталкиваться с различными осложнениями, в том числе с развитием контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП). Определение частоты и клинической значимости этого синдрома представляет собой важную задачу, решение которой позволит предотвратить неблагоприятные исходы у большого числа пациентов, которым проводятся инвазивные вмешательства с введением контрастного вещества.

В связи с увеличением возраста больных, которым оказываются высокотехнологичные виды медицинской помощи, растет и число пациентов с сопутствующими заболеваниями. Одним из наиболее распространенных сочетаний в практике современного кардиолога является комбинация ИБС и артериальной гипертензии (АГ). В ряде случаев у таких больных мы видим различные компоненты метаболического синдрома и иные нарушения обмена веществ (сахарный диабет – СД, дислипидемию, ожирение, гиперурикемию – ГУ). Эти особенности требуют тщательного анализа имеющихся факторов риска перед проведением любых инвазивных вмешательств. Также важно помнить о том, что у больных, длительно страдающих АГ, развиваются поражения органов-мишеней, в частности почек. У пациентов, страдающих ИБС и АГ, чаще встречается хроническая болезнь почек разных стадий, что вносит свой вклад в суммарный риск [1].

В настоящее время основополагающим документом, дающим исчерпывающую информацию по острому повреждению почек (ОПП), являются рекомендации организации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 г. [2]. Четвертая глава документа полностью посвящена тогда еще принятому понятию КИ-ОПП, включая определение, факторы риска и меры профилактики. В настоящее время все больше исследователей склоняются к тому, что контрастные вещества стоит приравнивать по степени риска и к другим нефротоксичным веществам, а понятие контраст-ассоциированного ОПП кажется более предпочтительным [3]. К 2022–2023 гг. планируется обновление рекомендаций KDIGO по ОПП, где, возможно, этому разделу будет уделено несколько меньшее внимание, но расширена информация по нефротоксичным агентам.

Проблема выбора конечных точек в исследованиях, посвященных ОПП, остается актуальной как для самих исследователей, так и для представителей индустрии [4]. В большинстве научных работ первичной конечной точкой является развитие ОПП, что требует использования единого определения всеми учеными.

В настоящее время разработаны различные шкалы расчета риска развития контраст-ассоциированного ОПП, включающие как сведения, доступные до проведения ангиографии [5, 6], так и такие данные, как количество введенного контрастного вещества, доступные лишь после проведения вмешательства [7, 8]. Однако по-прежнему точное сочетание неблагоприятных факторов у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний остается неизвестным. Информация об этом крайне важна для врачей, ведь КИ-ОПП является ятрогенной патологией, развитие которой можно предупредить.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с хронической ИБС, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в 2012–2013 гг., пациенты отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» и клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), находившиеся на стационарном лечении в 2017 г., получавшие ОМТ и имеющие показания к проведению исследований с внутриаrтериальным введением йодсодержащих контрастных веществ (йогексол/йодиксанол/йопромид), которые соответствуют критериям включения в исследование.

Вид проводимого исследования – открытое проспективное наблюдательное когортное клиническое исследование. Протокол исследования зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

Под термином КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO по ОПП понималось повышение уровня креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения контрастного вещества. Уровень сывороточного креатинина определялся всем больным до вмешательства и через 48 ч, а также ряду пациентов перед выпиской из стационара. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле CKD-EPI как наиболее точно отражающей минимальные нарушения функции почек.

Всем включенным пациентам со стабильной ИБС до проведения коронароангиографии (КАГ) с введением контрастного вещества выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, проводились эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**. Обращает на себя внимание преобладание лиц мужского пола в возрасте

Сведения об авторах:

Староверов Игорь Иванович – д.м.н., рук. отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Сивакова Ольга Анатольевна – к.м.н., зав. отд. нием артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0060-095X

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Контактная информация:

Миронова Ольга Юрьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Возраст 20–29 лет	4	0,4
Возраст 30–39 лет	21	2
Возраст 40–49 лет	98	9,6
Возраст 50–59 лет	318	31
Возраст 60–69 лет	333	32,6
Возраст 70–79 лет	201	19,6
Возраст 80–89 лет	46	4,5
Возраст старше 90 лет	2	0,2
Возраст	61,7±10,1	
Мужской пол	741	72,4
Масса тела	85,3±16,1	
ИМТ	29,2±5,5	
Реакция на йод в анамнезе	7	0,7
Аллергия в анамнезе	97	9,5
Бронхиальная астма	26	2,5
Заболевания почек	144	14
Операции на почках	16	1,6
Анемия	83	8,1
СН	76	7,4
АГ	863	84,4
СД	217	21,2
ГУ	32	3,1
Всего больных	1023	100

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. Здесь и далее в табл. 2: анемия определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин, ГУ – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

61,7±10,1 года с АГ и избыточной массой тела, что является типичным для страдающих стабильной ИБС.

Первичной конечной точкой в исследовании являлось развитие КИ-ОПП.

Статистическая обработка материала, представленного в работе, а также построение графиков проводились с использованием Prism 8 for MacOS (version 8.4.2).

Описательная часть статистического анализа включала в себя подсчет средних значений переменных со стандартным отклонением, 95% доверительных интервалов (ДИ), расчетом отношения шансов, абсолютными и относительными частотами (в процентах). Нормальность распределения количественных переменных определялась с использованием теста Колмогорова–Смирнова. В случае несоответствия распределения нормальному закону использовались непараметрические тесты (U-тест по Манну–Уитни, H-тест по Краскелу–Уоллису).

Выполнен регрессионный анализ методом наименьших квадратов. В полученной модели линейной регрессии определены 95% ДИ, стандартные ошибки, значения *p* для 13 переменных.

Для определения наиболее значимых факторов риска проводился логистический регрессионный анализ с оценкой

Таблица 2. Переменные, вошедшие в модель логистической регрессии

Переменная	Отношение шансов	95% ДИ	<i>p</i>
Женский пол	0,56	0,33–0,93	0,03
ИМТ	1,03	0,97–1,08	0,28
Масса тела	0,98	0,96–1,003	0,1
Возраст	1,007	0,99–1,03	0,52
СН	1,08	0,48–2,22	0,85
СД	1,05	0,64–1,68	0,84
АГ	0,9	0,54–1,57	0,71
Анемия	1,3	0,6–2,61	0,47
ГУ	0,7	0,107–2,64	0,65
Протеинурия	4,3	1,75–9,87	0,0009
Исходный уровень сывороточного креатинина	0,95	0,94–0,96	<0,0001

ROC-кривых и подсчетом площади под кривой (area under the curve – AUC). Тестирование гипотезы выполняли с использованием критерия Хосмера–Лемешева. При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась, а модель признавалась корректной. Также вычислялось значение псевдо-R2 по Тьюру для оценки точности предсказания полученной модели.

Результаты

В ходе проведения исследования проанализированы данные 1023 больных со стабильной ИБС, получавших ОМТ и имеющих показания к проведению КАГ с возможным последующим проведением коронарной ангиопластики.

Как показано на **рис. 1** (см. на цветной вклейке), среди больных преобладали пациенты мужского пола. При этом возрастная структура очень четко описывает характерные особенности прогрессирования атеросклероза и развития стабильной ИБС. Среди мужчин, включенных в исследование, преобладали пациенты в возрасте 50–69 лет, в то время как большинство женщин старше 60–79 лет.

КИ-ОПП развилось у 132 (12,9%) больных. Однако нами произведен отдельный анализ частоты КИ-ОПП в соответствии с определением, подразумевающим абсолютное повышение сывороточного креатинина на 44 мкмоль/л (что встречалось закономерно реже случаев увеличения сывороточного креатинина на 25% от исходных значений). Частота КИ-ОПП при использовании прироста в абсолютном значении, а не в процентном составила всего 18 (1,8%) больных.

Поскольку первичная конечная точка, выбранная в исследовании, является бинарной, нами построена логистическая регрессионная модель для определения наиболее значимых факторов риска. Данные о факторах риска, включенных в модель, представлены в **табл. 2**. Зависимой переменной являлась частота развития КИ-ОПП, определенная как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного. Как и указано в **табл. 2**, статистически значимо влияли на вероятность развития КИ-ОПП женский пол, наличие протеинурии, а также исходный уровень креатинина. Важно, отметить, что введение в модель широко обсуждаемых в литературе факторов риска – исходного уровня СКФ и объема контрастного вещества – приводило к тому,

что она теряла статистическую значимость, а AUC уменьшалась.

На рис. 2 (см. на цветной вклейке) изображена ROC-кривая полученной модели логистической регрессии, а на рис. 3 (см. на цветной вклейке) – предсказательная сила модели. AUC составила 0,749 ($p < 0,0001$; 95% ДИ 0,703–0,795). Общее количество верно классифицированных случаев с использованием модели составило 87,59%. Прогностичность отрицательного результата – 87,6%, а прогностичность положительного результата – 85,71%. Модель протестирована по Хосмеру–Лемешеву и является согласованной ($p = 0,041$).

Таким образом, полученную логит-модель можно описать формулой:

$$2,9 - 0,6 \times \text{пол} + 0,03 \times \text{ИМТ} - 0,02 \times \text{масса тела} + 0,007 \times \text{возраст} + 0,07 \times \text{СН} + 0,048 \times \text{СД} - 0,1 \times \text{АГ} + 0,3 \times \text{анемия} - 0,4 \times \text{ГУ} + 1,5 \times \text{ПУ} - 0,05 \times \text{СКисх},$$

где пол = 1 у женщин, СН – сердечная недостаточность, ПУ – протеинурия, СКисх – исходное значение сывороточного креатинина в мкмоль/л.

Обсуждение

КИ-ОПП относится к синдромам, развития которых можно не допустить при верной и тщательной оценке множества факторов риска. Многие исследования, в том числе проводимые отечественными учеными [8, 9], являются ретроспективными. Такой подход позволяет оценить большее количество данных, но обладает и своими ограничениями. Преимуществом нашей работы стало то, что она многоцентровая и проспективная.

Вероятно, замена термина КИ-ОПП на более точный – «контраст-ассоциированная нефропатия» позволит терминологически вернее отражать патологические процессы, развивающиеся вследствие введения контрастных веществ внутриаартериально. Очевидно, что в настоящий момент контраст должен рассматриваться как один из множества нефротоксичных агентов, способных приводить к неблагоприятным исходам (вплоть до летальных) у больных с большим количеством сопутствующих заболеваний и иных факторов риска. Несмотря на постоянное совершенствование как самих контрастных агентов [10], так и методик их введения и дозирования, негативное влияние КИ-ОПП на прогноз в настоящий момент сомнению подвергаться не может [11].

Пациенты со стабильной ИБС как в Российской Федерации, так и в мире представляют собой гетерогенную группу больных, чаще всего пожилого и старческого возраста с разным сочетанием сопутствующих заболеваний и иных факторов риска. Обследованная нами выборка пациентов и популяционная пирамида это наглядно подтверждают. Некоторые из этих состояний уже достаточно хорошо изучены, в то время как данные о других (анемии, ГУ) в популяции больных со стабильной ИБС, требующих проведения ангиографии, единичны и разрозненны. Риск прогрессирующего снижения функции почек после развития острого повреждения с увеличением количества факторов риска у пациента растет экспоненциально. Понимание того, какие именно сочетания факторов риска являются наиболее опасными и требуют пристального внимания врача, может позволить тщательнее проводить отбор и подготовку пациентов, требующих КАГ и дальнейшего вмешательства на коронарных артериях. Многие специалисты склонны по-прежнему причислять КИ-ОПП к относительно неопасным

повреждениям почек [12, 13]. Однако данных проспективных исследований об отдаленных последствиях этого синдрома у пациентов с хронической ИБС, находящихся на ОМТ и имеющих показания для проведения КАГ и чрескожного коронарного вмешательства, недостаточно.

Отечественными учеными делались попытки разработать алгоритмы профилактики с использованием новых биомаркеров повреждения почек на малых выборках (84 пациента) [14]. Но роль биомаркеров в разработке алгоритмов профилактики требует дальнейших исследований. Нельзя исключить, что наиболее верным будет использование панели или сочетания биомаркеров как почечного стресса, так и уже начавшегося повреждения почек.

Исследователи в течение долгого времени стараются разработать шкалу оценки риска с использованием данных, которые доступны до проведения вмешательства, ведь в ряде работ фигурирует либо объем контраста, который становится известен уже после проведения вмешательства, либо различные индексы, в том числе соотношение объема введенного контрастного вещества с уровнем креатинина. В полученной нами модели и формуле логит-модели объем вводимого контрастного вещества не фигурирует, а все факторы риска должны быть известны врачу до проведения исследования с внутриаартериальным введением контрастного агента.

Объем выборки (1023 человека) и проспективный характер исследования позволяют отнести нашу работы к средней выборке. По сравнению с другими работами, в которых использовалось развитие КИ-ОПП в качестве конечной точки, популяция в нашем исследовании приблизительно соответствует по возрасту данным профессора R. Mehran и соавт. и несколько моложе выборки M. Maioli и соавт. Соотношение мужчин и женщин сопоставимо во всех работах с преобладанием лиц мужского пола свыше 70%. При этом женский пол относится к факторам риска не только по нашим данным, но и по сведениям зарубежных коллег.

К ограничениям работы может быть отнесен факт набора материала в учреждениях Москвы. Очевидно, что включение данных региональных центров позволило бы увеличить ценность и точность работы. Также получение результатов позже 48 ч после вмешательства у максимального числа пациентов помогло бы оценить и дополнительные случаи КИ-ОПП, развивающиеся в интервале 48–72 ч. Требуется проведение проспективных исследований с учетом уже полученных данных для стратификации больных и проведения профилактически развития КИ-ОПП с учетом оценки индивидуального риска.

Заключение

Оценка риска развития КИ-ОПП у больных с учетом их индивидуальных особенностей и сочетания имеющихся факторов риска позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения как экономически, так и организационно. Больные будут иметь лучший прогноз, быстрее и безопаснее выписываться из стационаров, уменьшится количество случаев инвалидизации, перехода на гемодиализ и летальных исходов. Важно оценивать как клинические данные, так и результаты дополнительных методов исследования, позволяющих выявить максимальное количество прогностически неблагоприятных состояний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6 Suppl. 1):27-36. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.022
2. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):124-38. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
3. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55. doi: 10.1056/NEJMra1805256
4. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2017;43(6):901-3. doi: 10.1007/s00134-017-4732-1
5. Maioli M, Toso A, Gallopin M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med.* 2010;11(6):444-9. doi: 10.2459/JCM.0b013e328335227c
6. Zeng J-feng, Chen S-qun, Ye J-feng, et al. A simple risk score model for predicting contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with diabetes. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(7):969-81. doi: 10.1007/s10157-019-01739-0
7. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
8. Huang C, Li S, Mahajan S, et al. Development and Validation of a Model for Predicting the Risk of Acute Kidney Injury Associated With Contrast Volume Levels During Percutaneous Coronary Intervention. 2019;L(11):1-13. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16021
9. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский журн. клинической и экспериментальной медицины.* 2016;31(3):61-7 [Vershinina EO, Repin AN. Contrast-induced nephropathy after elective percutaneous coronary interventions. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-61-67
10. Zhao F, Lei R, Yang SK, et al. Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):1-8. doi: 10.1186/s40644-019-0224-6
11. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: Incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation.* 2012;125(25):3099-107. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085290
12. Lakhal K, Robert-Edan V, Ehrmann S. In the Name of Contrast-Induced Acute Kidney Injury... *Chest.* 2020;157(4):751-2. doi: 10.1016/j.chest.2019.12.009
13. Caspi O, Habib M, Cohen Y, et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):1-10. doi: 10.1161/JAHA.117.005715
14. Yarkova NA, Borovkov NN. Algorithm for early diagnosis of contrast-induced nephropathy using biomarkers of renal damage. *Sovrem Tehnol Med.* 2017;9(4):156-61. doi: 10.17691/stm2017.9.4.19

Поступила 24.05.2020

Снижение сердечно-сосудистой смертности: как работают способы улучшения приверженности лечению в эпоху трансляционной медицины

И.В. Жиров

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

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

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности и заболеваемости среди населения Российской Федерации. Кратко описаны сложности с поддержанием оптимальной приверженности пациентов лечению, даны возможные решения данной проблемы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, приверженность лечению, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая оболочка.

Для цитирования: Жиров И.В. Снижение сердечно-сосудистой смертности: как работают способы улучшения приверженности лечению в эпоху трансляционной медицины. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 49–53. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000835

Decreasing cardiovascular morbidity: how to improve adherence to the treatment in the translational era

I.V. Zhiron

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases are the main drivers of the morbidity and mortality in Russian Federation. We briefly discussed the poor adherence of the patients and outlined the solutions of this problem.

Key words: cardiovascular diseases, adherence to treatment, acetylsalicylic acid, enteric-coated tablets.

For citation: Zhiron I.V. Decreasing cardiovascular morbidity: how to improve adherence to the treatment in the translational era. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 49–53. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000835

АД – артериальное давление

АСК – ацетилсалициловая кислота

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ЦОГ – циклооксигеназа

Несмотря на серьезные достижения современного здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной смертности населения Российской Федерации. В 2018 г. заболеваемость болезнями системы кровообращения составляла 32,6 на 1 тыс. населения, смертность от болезней системы кровообращения – 573,6 случая на 100 тыс. населения, что составляет 46,3% от всей смертности в нашей стране [1]. В рамках Национального проекта «Здравоохранение» поставлена амбициозная задача уменьшения данного показателя до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г. [2]. Кроме влияния на смертность сердечно-сосудистые заболевания значимо расходуют человеческие и финансовые ресурсы системы здравоохранения, что делает крайне актуальной задачей разработку и совершенствование лечебно-диагностических подходов к ведению пациентов с кардиоваскулярной патологией [3], поскольку как минимум до 2030 г. именно сердечно-сосудистые заболевания будут главным фактором в мировых тенденциях заболеваемости и смертности [4, 5].

Соответственно, и конкретный специалист, и общественное здравоохранение стоят перед выбором – что является наиболее важным и значимым фактором, способным карди-

нально изменить сложившуюся ситуацию: широкое внедрение инновационных подходов или же кропотливая, тяжелая работа по соблюдению уже существующих клинических рекомендаций, оптимизации имеющихся схем лекарственной и нелекарственной терапии, повышение приверженности пациентов лечению?

Как известно, лекарственные препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, можно условно разделить на патогенетические, направленные на улучшение клинических исходов, и симптоматические, задачей которых являются улучшение качества жизни и коррекция имеющихся неблагоприятных симптомов [5]. При этом необходимо отметить, что лекарственные средства, в наибольшей степени эффективные для улучшения прогноза, далеко не всегда ведут к улучшению качества жизни (например, статины) или даже иногда его ухудшают (развитие эректильной дисфункции, изменения настроения при длительном приеме β -адреноблокаторов). Это делает крайне важным широкое применение в реальной практике методов повышения приверженности пациентов лечению и необходимость обучения как самих больных, так и членов их семьи. Еще более важными считаются вопросы первичной

профилактики, при которой возможно снижение риска развития не просто сердечно-сосудистых событий, но и состояний, ведущих к их возникновению.

К большому сожалению, реальная практика достаточно серьезно отличается от условий, моделируемых рандомизированными клиническими исследованиями. Это связано как с тем, что горизонт наблюдения в крупных трайлах редко превышает 5 лет, так и с тем, что портрет реального пациента не совпадает со средними показателями их выборки вследствие имеющихся достаточно жестких критериев включения/исключения [6, 7].

Авторы многочисленных популяционных исследований описывают, что прием препаратов, влияющих на прогноз, сталкивается с определенными сложностями. Сюда можно отнести трудности с достижением целевых значений артериального давления – АД (по данным крупного европейского регистра EUROASPIRE V из 8261 пациента принимали гипотензивную терапию 95% больных, однако целевые уровни АД достигнуты только у 46% из них) [8], целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности – ЛПНП (в том же регистре уровень холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л выявлен у 61% пациентов высокого риска), тогда как в современных клинических рекомендациях установлены еще более жесткие целевые показатели липидного профиля [8].

При этом такие сложности при длительном наблюдении выявлены даже в группах традиционно жесткого контроля, в частности, при изучении 7086 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Норвегии показано, что целевых уровней АД при долгосрочном наблюдении достигали только 50,0% пациентов, холестерина (ХС) ЛПНП – 52,2%, гликированного гемоглобина – 64,1%. При этом только лишь у 17% больных определялись целевые уровни всех трех этих показателей, тогда как концепция управления сахарным диабетом 2-го типа, основанная на жестком контроле целевых показателей, в этой стране принята практически 10 лет назад [9].

К числу лекарственных препаратов, несомненно влияющих на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, относится ацетилсалициловая кислота (АСК). Несмотря на то, что в последние годы имеются определенные закономерные вопросы к целесообразности применения этого препарата при первичной профилактике, назначение АСК в качестве вторичной профилактики остается краеугольным камнем длительного ведения таких пациентов [5]. Эффективность АСК при ее применении у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза несомненна. На фоне приема АСК почти на 1/4 уменьшается риск серьезных сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, сосудистой смерти) [10–12]. Известно также, что АСК при вторичной профилактике снижает общую смертность на 10% вследствие влияния на сосудистые причины [10, 11]. Вместе с тем остаточный риск довольно высок. В связи с этим появились специальные термины «резистентность к АСК» и «неуспех терапии АСК», которые определяют соответственно лабораторные и клинические проявления недостаточного угнетения функции тромбоцитов. Возможные причины этого приведены в **таблице**.

Однако в реальной клинической практике наиболее важной проблемой, ведущей к снижению эффективности терапии АСК, является приверженность пациента лечению. Пло-

Возможные причины, снижающие эффективность пероральных антитромбоцитарных средств, включая АСК (адапт. по [10–12])

Редуцированная биодоступность АСК

Неадекватный режим приема АСК (низкая приверженность лечению)

Неадекватная доза АСК

Одновременный прием НПВП (например, ибупрофена, индометацина), возможно, препятствующих доступу АСК к месту связывания циклооксигеназы (ЦОГ)-1

Альтернативные пути активации тромбоцитов

Активация тромбоцитов по путям, которые не блокируются АСК (например, индукция активации тромбоцитов красными клетками: стимуляция коллагена, аденозиндифосфат, эпинефрин и тромбоиновые рецепторы на тромбоцитах)

Увеличенная чувствительность тромбоцитов к коллагену и аденозиндифосфату

Биосинтез тромбоксана по путям, которые не блокируются АСК (например, ЦОГ-2 моноцитов и макрофагов, сосудистых эндотелиальных клеток)

Увеличенный обмен тромбоцитов

Увеличенная продукция тромбоцитов костным мозгом в ответ на стресс

Генетический полиморфизм

Полиморфизм, включающий тромбоцитарные гликопротеиновые Ia/IIa, Ib/V/IX и IIb/IIIa рецепторы, а также коллагеновые и фактора Виллебранда рецепторы

Полиморфизм ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан A_2 -синтазы или других ферментов арахидонового метаболизма

Фактора XIII полиморфизм Val34Leu, ведущий к вариабельному угнетению активации фактора XIII малыми дозами АСК

хая приверженность пациентов препаратам АСК повышает риски сердечно-сосудистой смертности и кардиоваскулярных событий у больных с хроническими коронарными синдромами [13–16]. Скандинавские авторы изучали 601 527 пациентов, которым с профилактической целью назначены низкие дозы АСК. Все лица старше 40 лет не имели злокачественных новообразований, и приверженность приему АСК в течение первого года лечения у них значилась 80% и более. Факт наступления сердечно-сосудистой смерти определялся по официальным данным, полученным от шведских регуляторных органов. Показано, что отказ от терапии препаратами АСК на 37% увеличивал риск возникновения сердечно-сосудистых событий, что в абсолютном выражении составило 13,5 события на 1 тыс. человеко-лет наблюдения. В течение года после отказа от терапии АСК у 1 из 74 больных развивалось какое-либо кардиоваскулярное событие. Анализ в подгруппах выявил еще большее увеличение риска у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов, уже перенесших до начала лечения какое-либо событие. В этих подгруппах увеличение риска повторных событий составило уже 46% с абсолютными значениями 28,0 на 1 тыс. человеко-лет наблюдения. Повторное событие развивалось у 1 из 36 пациентов, переставших принимать препараты АСК. Крайне важно, что авторы достоверно отметили увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий при отмене приема АСК начиная с первых дней лечения. Медиана времени до наступления любого сердечно-сосудистого события в подгруппе переставших принимать АСК практически в 3 раза меньше по сравнению

Сведения об авторе/Контактная информация:

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-26619234-6129

с пациентами, оставшимися приверженными такой терапии (индекс времени 0,31, 95% доверительный интервал 0,22–0,43) [17]. Схожие результаты получены также другими группами исследователей на материале различных выборок пациентов, требующих вторичной профилактики коронарных событий [18–20].

Таким образом, создание оптимального терапевтического альянса между врачом и пациентом ведет к значимому улучшению клинических исходов у данной группы пациентов.

Отечественные и зарубежные авторы заключают, что снижение приверженности при приеме препаратов АСК может быть связано с появлением так называемых «малых гастроэнтерологических симптомов», не приводящих к жизнеугрожающим состояниям, но резко ухудшающим качество жизни [19, 21–23]. В многоцентровое проспективное обсервационное фармакоэпидемиологическое исследование ФОРПОСТ (ФармакоТерапия у пациентов, Перенесших Острые коронарные События) включены 757 пациентов (53,9% мужчины, средний возраст $62,1 \pm 7,6$ года), перенесших любые формы острых коронарных синдромов в течение 6 мес до момента включения. Всем больным предлагалось заполнить специально разработанную анкету для оценки комплаентности проводимой терапии АСК и выявления факторов, влияющих на этот показатель. Анкета состояла из двух разделов: первый включал общие вопросы, оценивающие клинико-демографический и социально-экономический статус пациента, второй – вопросы, оценивающие особенности терапии АСК, такие как длительность, дозирование, строгость соблюдения режима приема препарата, а также особенности, отражающие отношение пациентов к длительному профилактическому приему АСК. Авторами отмечена общая низкая приверженность лечению при длительном приеме АСК: 74,9% пациентов сообщали, что приостанавливали или полностью прекращали прием препарата, и лишь у 16,2% из них получены данные, отражающие высокую приверженность такому лечению [23]. Для нас являются важными полученные в работе данные о причинах приостановки/прекращения приема АСК. Оказалось, что одно из ключевых мест занимали причины, связанные с плохой переносимостью АСК при длительном приеме препарата. Так, 47,1% случаев приостановки терапии связаны с развитием различных проявлений гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (НПВП-гастропатии), – от изжоги и тошноты (11%) до болей в эпигастрии (7,9%) и кровотечений (6,3%). Авторы заключают, что 22% респондентов, у которых не зарегистрировано симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, тем не менее не соблюдали регулярный режим приема препарата, потому что опасались развития побочных реакций. По результатам исследования на момент опроса 29,7% респондентов отмечали наличие тех или иных симптомов НПВП-гастропатии, чаще всего пациенты жаловались на изжогу (10,6%), тяжесть, дискомфорт в подложечной области (6,2%), а также на боли в подложечной области на голодный желудок (4,2%) и после приема пищи (2,4%). Достоверно чаще развитие указанной симптоматики отмечалось у пациентов, принимавших обычную АСК, – 43,6% по сравнению с кишечнорастворимой АСК – 22,1% и буферизованной АСК – 27% ($\chi^2=18,15$; $p<0,01$ и $\chi^2=10,22$; $p=0,001$ соответственно) [23].

Каковы возможные пути улучшения качества оказания медицинской помощи кардиологическим пациентам, связанные с назначением лекарственных средств, модифицирующих прогноз?

Безусловно, одним из основных моментов является проведение образовательных мероприятий как для пациентов и

членов их семей, так и для специалистов первичного звена здравоохранения [24]. Многочисленными группами исследователей показано, что такая активность – независимый фактор улучшения клинических исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25–28].

Несомненно, важными для этих целей остаются вопросы выбора оптимальных форм лекарственных препаратов. Наиболее известным вариантом считается создание комбинированных препаратов – от фиксированных комбинаций до так называемых «полипилюль» [29]. Доказательства эффективности такого подхода получены в многочисленных исследованиях [29–31] и нашли свое воплощение в современных клинических рекомендациях, например, в рекомендациях по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов говорится, что «основной стратегией лечения является назначение фиксированных комбинаций с самого раннего начала лечения», а отказ от фиксированных комбинаций «возможен только в случае абсолютной невозможности их применения» [32].

Наличие сочетанной патологии и продвинутый возраст пациентов с сердечно-сосудистой патологией ведут к высокой частоте распространения когнитивных нарушений. Вследствие этого способы повышения приверженности, основанные на наглядности, в частности календарная упаковка, вносят существенную роль в повышении приверженности пациентов лечению [33]. Косвенные способы изучения данного подхода (оценка экономической целесообразности лечения, основанная на изучении затрат на длительную терапию, и расходов, связанных с обострением хронического заболевания) показали возможность уменьшения расходов системы здравоохранения, что может рассматриваться в качестве суррогатного маркера как большей эффективности, так и повышения приверженности лечению [30, 33].

Наконец, изменение лекарственной формы может вести к уменьшению частоты специфических побочных эффектов. Что касается препаратов АСК, кишечнорастворимая оболочка позволяет значимо уменьшить частоту симптомов желудочной диспепсии, что ведет к улучшению приверженности лечению [34, 35]. Отечественными авторами проведено проспективное 6-месячное открытое сравнительное исследование, в которое исходно включены 600 больных со стабильной стенокардией, находящихся на длительной терапии различными формами АСК. Выборку разделили на 4 группы: 200 больных, переведенных с других форм на оригинальный препарат АСК с кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин Кардио); 200 больных, уже находящихся на длительной терапии этим препаратом; 100 лиц, продолжающих прием генерикового препарата АСК с кишечнорастворимой оболочкой, и, наконец, 100 больных, длительно принимавших буферизованную АСК) [36]. Эффективность, безопасность и приверженность лечению оценивали посредством стандартных тестов и аналоговых шкал; для оценки симптомов диспепсии в рамках исследования разработана специальная анкета. Перевод на прием Аспирина Кардио (1-я группа) осуществлялся по решению лечащего врача, при наличии в анамнезе желудочно-кишечных осложнений или значимых диспепсических проявлений. Через 6 мес наблюдения во всех группах отмечена сходная эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий. Пропорция пациентов с малыми кровотечениями схожа во всех группах при тенденции к их уменьшению на фоне приема оригинального препарата АСК с кишечнорастворимой оболочкой, частота больших кровотечений между группами не различалась. Авторы отмечали положительную динамику выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования после пере-

вода на препарат Аспирин Кардио; достоверное улучшение приверженности по индексу удовлетворенности лечением в 1 и 2-й группах; снижение доли лиц, не приверженных терапии АСК в этих группах, в 1,7 раза. По данным ROC-анализа средний балл по анкете желудочно-кишечных симптомов ≥ 3 предсказывал улучшение приверженности терапии в случае перевода на Аспирин Кардио с диагностической чувствительностью 72,3% и специфичностью 51,1% ($p=0,012$), а также смягчение симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (чувствительность 74,5%, специфичность 63,8%; $p=0,001$) [36].

Значимое снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемое в XXI в., является следствием многочисленных прорывных достижений, разработанных и внедренных в практику на экспериментальном, клиническом и популяционном уровнях, составляющих вместе концепцию трансляционной медицины.

Несомненно, что создание инновационных методик раннего выявления и лечения способно привести к еще большим успехам. Следует также отметить факт того, что сложности, с которыми сталкиваются наши пациенты при соблюдении рекомендованной базисной терапии, встречаются достаточно часто и являются серьезной проблемой современной медицины [37]. В этой связи следует еще раз привлечь внимание специалистов к способам повышения приверженности пациента лечению. Эти способы чаще всего простые, связанные с незначительными затратами как экономических, так и временных ресурсов, и они играют существенную роль в оптимизации качества оказываемой медицинской помощи и улучшении долгосрочных клинических исходов у пациентов с кардиоваскулярной патологией [38].

Статья подготовлена при поддержке компании «Байер» PP-PF-CAR-RU-0019-1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эл. ресурс: <https://www.gks.ru/folder/12781> [Available from: <https://www.gks.ru/folder/12781> (In Russ.)].
2. Эл. ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/bssz> [Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/bssz> (In Russ.)].
3. Steg Ph, Bhatt D, Wilson P, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
4. Murray CJL, Lopez LD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
6. Davidoff F, Batalden P. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. <http://www.strobe-statement.org>. Accessed June 26, 2006.
7. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA*. 2002;287:1269-76
8. Kotseva K, De Backer G, De Backer D, et al. Lifestyle and Impact on Cardiovascular Risk Factor Control in Coronary Patients Across 27 Countries: Results From the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-35. doi: 10.1177/2047487318825350
9. Bakke Å, Dalen I, Thue G, et al. Variation in the Achievement of HbA1c, Blood Pressure and LDL Cholesterol Targets in Type 2 Diabetes in General Practice and Characteristics Associated With Risk Factor Control. *Diabet Med*. 2019. doi: 10.1111/dme.14159
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
12. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209-15.
13. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399-414. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x
14. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2361-7. doi: 10.1161/01
15. Herlitz J, Tóth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:125-41. doi: 10.2165/11318440-000000000-00000
16. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011;343:d4094.
17. Sundstrom J, Hedberg J, Thureson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136:1183-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321
18. Newby L, LaPoint N, Chen A, et al. Long-term Adherence to Evidence-Based Secondary Prevention Therapies in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;117(2):203-12.
19. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Hazards of Discontinuing or Not Adhering to Aspirin Among 50,279 Patients at Risk for Coronary Artery Disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
20. Bansilal S, Castellano J, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789-801.
21. Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. *Рус. мед. журн.* 2007;15(16):1245-8 [Lupanov V. The role of acetylsalicylic acid in the prevention of atherosclerosis and its complications. *Russian Med J*. 2007;15(16):1245-8 (In Russ.)].
22. Жиров И.В. Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Как избежать возможных осложнений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;5:703-8 [Zhirov I. Long-term treatment of acetylsalicylic acid. How can we escape from potential complications? *Rational Pharmacother Cardiol*. 2010;5:703-8 (In Russ.)].
23. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АСК у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ. *Кардиология*. 2012;9(52):22-8 [Baglikov A, Rafalsky V. The Value of Compliance During Chronic Administration of Acetylsalicylic Acid In Patients With Acute Coronary Syndrome: Results of The Study "FORPOST". *Kardiologiya*. 2012;9(52):22-8 (In Russ.)].
24. Kim H-S, Kim H, Lee H, et al. Analysis and comparison of statin prescription patterns and outcomes according to clinical department. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:70-7. doi: 10.1111/jcpt.12350
25. Jennings C, Kotseva K, DeBacquer D, et al.; on behalf of EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: The EUROACTION

- PLUS Varenicline trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1411-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehu051
26. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al.; Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8.
 27. Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, et al. on behalf of the RESPONSE-2 Study Group. Community-based lifestyle intervention in patients with coronary artery disease: The RESPONSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.041
 28. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al.; on behalf of EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: A paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999-2012.
 29. Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;166:282-9.
 30. Lafeber M, Grobbee DE, Schrover IM, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial. *Int J Cardiol*. 2015;181:193-9.
 31. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:920-30.
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 33. Zedler B, Kakad P, Colilla S, et al. Does Packaging With a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review. *Clin Ther*. 2011;33:62-73.
 34. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Совр. ревматология*. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 35. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А. и др. Возможности снижения развития гастродуоденальных осложнений при длительном использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(4):41-4 [Bulakhova EYu, Korennova OYu, Kozyreva VA, et al. Reduction of gastro-intestinal adverse effect risk in long-term therapy with acetylsalicylic acid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):41-4 (In Russ.)].
 36. Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Ерофеева С.Г. и др. Безопасность и эффективность применения различных форм АСК у больных со стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным 6-месячного проспективного исследования. *Кардиология*. 2019;59(3):43-51 [Nekrasov AA, Timoshchenko ES, Erofeeva SG, et al. Safety and efficacy of treatment with other forms of acetylsalicylic acid in the patients with coronary heart disease and high risk of development of gastropathies on the data of 6 months prospective study. *Kardiologiya*. 2019;59(3):43-51 (In Russ.)].
 37. Adherence to long-term therapies. Evidence for actions. WHO, 2003.
 38. Haynes RB. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database System Rev*. 2002;2:CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011

Поступила 03.08.2020

Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму

А.М. Алеевская¹, О.Н. Выборов¹, В.В. Грамович¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) является частым осложнением заболеваний левых отделов сердца. У ряда больных кроме пассивного повышения давления в венозном русле малого круга кровообращения, приводящего к повышению среднего давления в легочной артерии, могут быть обнаружены признаки прекапиллярной ЛГ. С 2013 г. выделен ассоциированный с более неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью гемодинамический подтип ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца – комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, заболевания левых отделов сердца, комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная легочная гипертензия, изолированная посткапиллярная легочная гипертензия.

Для цитирования: Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 54–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000450

Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension

А.М. Aleevskaya¹, O.N. Vyborov¹, V.V. Gramovich¹, T.V. Martynyuk^{1,2}

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Pulmonary hypertension (PH) is a common complication of left heart diseases. In addition to a passive increase of pressure in the venous bed of the pulmonary circulation, leading to an increase of mean pulmonary pressure, signs of precapillary PH could be detected in some patients. Since 2013, a hemodynamic subtype of PH due to left heart diseases – combined post/precapillary PH has been identified, with a more unfavorable prognosis and high mortality.

Keywords: pulmonary hypertension, left heart diseases, combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension, isolated postcapillary pulmonary hypertension.

For citation: Aleevskaya A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynyuk T.V. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension. Therapeutic Archive. 2020; 92 (9): 54–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000450

АГ – артериальная гипертензия
АРЭ – антагонист рецептора эндотелина
ДГД – диастолический градиент давления
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЛА – давление в легочной артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИПЛГ – изолированная посткапиллярная легочная гипертензия
КДД – конечное диастолическое давление
КПОС – катетеризации правых отделов сердца
ЛГ – легочная гипертензия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
ЛП – левое предсердие
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЖ – правый желудочек
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет
ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии
ТЛГ – транслегочный градиент
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСН-нФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ХСН-сФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
ЭКГ – электрокардиография
ЭТ – эндотелин
ЭхоКГ – эхокардиография
NO – оксид азота
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА) >

25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [1].

Наиболее частой причиной ЛГ является патология левых отделов сердца, а именно хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной (ХСН-нФВ) или сохранной фрак-

цией выброса (ХСН-сФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3–6]. Часто ЛГ рассматривается в качестве «симптома» заболеваний левых отделов, ухудшает предшествующую клиническую симптоматику, способствует снижению толерантности больных к физическим нагрузкам, негативно влияет на прогноз [1, 4].

На протяжении длительного времени к диагностическим критериям прекапиллярной ЛГ относили ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) $\leq$ 15 мм рт. ст. [4, 5]. По итогам VI Всемирного симпозиума по ЛГ критерии диагностики прекапиллярной ЛГ дополнены таким гемодинамическим параметром, как повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) $>$ 3 Ед. Вуда [2].

Посткапиллярная ЛГ формируется при повышении давления в левом предсердии (ЛП) вследствие патологии левых отделов сердца (2-я группа в соответствии с современной клинической классификацией ЛГ). Возрастающее давление в ЛП приводит к пассивному увеличению давления в венозном русле малого круга кровообращения и повышению ср.ДЛА.

В настоящее время гемодинамические критерии посткапиллярной ЛГ включают сочетание следующих параметров, полученных по результатам КПОС: ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст., ДЗЛА $>$ 15 мм рт. ст. [3–5].

В течение ряда лет для обозначения ЛГ, сочетающей критерии как прекапиллярной, так и посткапиллярной форм, использовался термин «диспропорциональная ЛГ» (out-of-proportion pulmonary hypertension). Однако в последующем от него отказались в связи с отсутствием точных диагностических критериев [3]. В 2013 г. на Всемирном симпозиуме по ЛГ в Ницце впервые предложен термин «комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ» [6]. Указанный гемодинамический тип ЛГ получил в последующем отражение в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. [4].

В настоящее время на основании классификации, утвержденной по итогам VI Всемирного симпозиума по ЛГ, выделяют два гемодинамических типа ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (2-я группа в клинической классификации): изолированная посткапиллярная ЛГ (ИПЛГ) и комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ. К гемодинамическим критериям ИПЛГ относят повышение ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА $>$ 15 мм рт. ст., ЛСС $\leq$ 3 Ед. Вуда по данным КПОС в покое. Для комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ характерны повышение ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст., увеличение ДЗЛА $>$ 15 мм рт. ст., ЛСС $>$ 3 Ед. Вуда по данным КПОС в покое (рис. 1) [2].

Патофизиологические механизмы формирования ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

В основе формирования ЛГ при патологии левых отделов сердца лежит повышение конечного диастолического

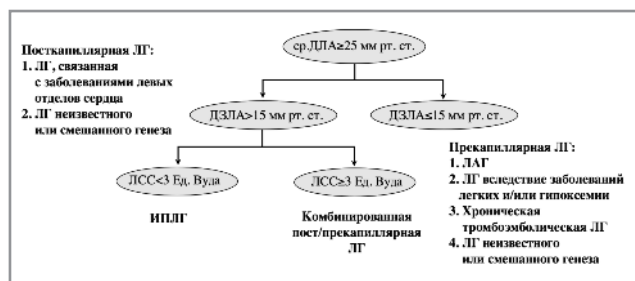


Рис. 1. Гемодинамические критерии ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

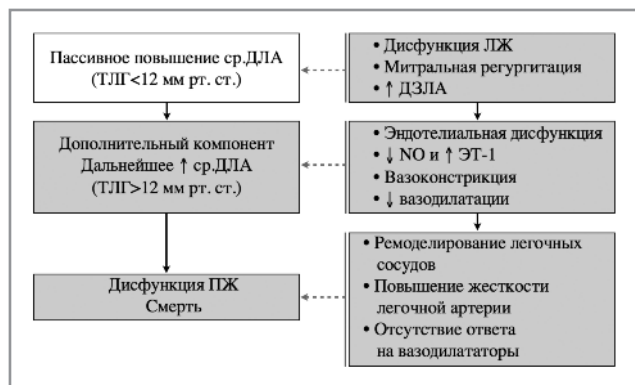


Рис. 2. Патофизиологические механизмы формирования ЛГ вследствие патологии левых камер сердца.

давления (КДД) ЛЖ с последующим увеличением давления в ЛП. Высокое давление в ЛП пассивно передается в венозное русло малого круга кровообращения и приводит к возрастанию ДЗЛА и формированию посткапиллярной ЛГ (рис. 2). У ряда больных с патологией левых отделов сердца длительное повышение ДЛА способствует активации биологически активных субстанций и ремоделированию легочного артериального русла. Выраженные гистопатологические изменения в сосудах малого круга кровообращения приводят к развитию прекапиллярного компонента ЛГ. Еще в 1958 г. Р. Wood, изучая особенности повышения давления в системе легочной артерии у пациентов с митральным стенозом, выделил две формы ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца – активную и пассивную [7]. Активная форма ЛГ наблюдалась у 28% больных с митральным стенозом и проявлялась повышением ЛСС и ср.ДЛА непропорционально нарастанию давления в ЛП.

При гистологическом исследовании сосудов малого круга кровообращения у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца выявлены утолщение альвеолярно-капиллярных мембран и их фиброзные изменения, гипертрофия и фиброз интимы венул. При присоединении прекапиллярного компонента у больных ЛГ 2-й группы обнаруживаются утолщение интимы и гипертрофия меди легочных артерий, а также микротромбозы (рис. 3, см. на цветной вклейке).

Длительное повышение давления в сосудах малого круга кровообращения приводит к нарушению функционирования

Сведения об авторах:

Выборов Олег Николаевич – к.м.н., науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8181-2144

Грамович Владимир Владимирович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3292-0912

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Контактная информация:

Алеевская Анна Магомедовна – клинический ординатор отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-51-28, +7(495)414-68-02; e-mail: aaleevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6899-3481.

ряда патологических сигнальных путей, повышению уровня эндотелина (ЭТ)-1, снижению уровня оксида азота (NO) и формированию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов [8].

Повышение ЛСС при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца развивается в связи с нарушением тонуса сосудов и их структурным ремоделированием. Повышение тонуса сосудов является следствием нарушения релаксации за счет дисфункции эндотелия с нарушением продукции NO и ЭТ-1 [9, 10]. Нарушение соотношения вазоактивных медиаторов имеет важное значение при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. Уровень NO определяет базальный тонус легочных сосудов и их способность к дилатации при воздействии эндотелийзависимых стимулов. У больных ЛГ на фоне сердечной недостаточности отмечены повышенная экспрессия ЭТ-1 в легочном сосудистом эндотелии и повышенный его уровень в плазме крови [11]. Степень повышения ЭТ-1 являлась предиктором смертности у этой категории больных [12]. Прогрессирование легочной васкулопатии способствует перегрузке правых отделов сердца. В результате прогрессирования систолической и диастолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) развиваются застойные явления по большому кругу кровообращения [1].

Эпидемиология и прогноз больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ

ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца считается самой распространенной формой ЛГ [4]. В настоящее время эпидемиологические данные не позволяют точно оценить распространенность ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, что связано с рядом причин [1]:

- 1) источником информации являются данные эпидемиологических исследований в популяции больных с ХСН;
- 2) диагностика ЛГ основывается на результатах эхокардиографии (ЭхоКГ);
- 3) популяции больных в эпидемиологических исследованиях гетерогенны по возрастным характеристикам, клинической симптоматике, ФВ ЛЖ;
- 4) в большинстве случаев, за редким исключением, больным не проводится КПОС для оценки ДЛЖА и давления в ЛП.

Распространенность ЛГ при ХСН возрастает по мере ухудшения функционального класса (ФК). Признаки ЛГ выявляются у 60% больных с ХСН с нарушением систолической функции ЛЖ и почти у 70% больных с изолированной диастолической дисфункцией ЛЖ [1].

Ретроспективный анализ одноцентрового клинического исследования S. Rosenkranz и соавт., включавшего 1063 больных с ХСН и ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, позволил 12% пациентов отнести к комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [13].

Тяжесть ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца является важнейшим фактором, определяющим заболеваемость и смертность больных с недостаточностью кровообращения [1]. Смертность больных с бивентрикулярной ХСН в 2 раза выше по сравнению с больными с изолированной левожелудочковой сердечной недостаточностью [14].

Присоединение прекапиллярного компонента ЛГ у пациентов с патологией левых отделов сердца значительно ухудшает прогноз и выживаемость. Анализ регистра REVEAL показал, что продолжительность жизни пациентов с высоким ЛСС и повышением ДЗЛА >19 мм рт. ст. на 2 года меньше, чем у пациентов с нормальным ДЗЛА [15].

В исследовании S. Caravita и соавт. включались пациенты с ИПЛГ и комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ. Несмотря на сопоставимые значения сердечного индекса и ДЗЛА, нарушения гемодинамики малого круга кровообращения и проявления правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ выражены больше, чем у больных ИПЛГ. Выявлено, что ЛСС и диастолический градиент давления (ДГД) имеют линейную корреляцию с выраженностью дисфункции ПЖ. Кроме того, уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – независимый предиктор выживаемости у больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ. В исследовании показано, что выживаемость таких пациентов значительно ниже, чем при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), несмотря на фенотипические сходства [16].

В многочисленных работах продемонстрировано, что для больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ характерен более неблагоприятный прогноз в сравнении с ИПЛГ [13, 16, 17].

Диагностика ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Диагностика ЛГ у пациентов с патологией левых отделов сердца представляет собой непростую задачу, поскольку в своем развитии заболевание претерпевает несколько последовательно сменяющихся периодов. Изначально формируются функциональные и анатомические нарушения в мелких легочных сосудах, которые постепенно прогрессируют и клинически не проявляются. В дальнейшем при значительном росте ДЛЖА манифестирует клиническая симптоматика [1].

На протяжении длительного времени предпринимались попытки выделить ключевой гемодинамический критерий, позволяющий точно определить присоединение прекапиллярного компонента и оценить прогноз у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. В 1970-х годах в ряде исследований продемонстрировано, что основным фактором, определяющим возрастание ЛСС у больных с исходно посткапиллярной ЛГ, является транслегочный градиент (ТЛГ), представляющий собой разницу между ср.ДЛЖА и ДЗЛА [18]. С течением времени значения ТЛГ как критерия прекапиллярного компонента ЛГ менялись. До 1970-х годов на основании результатов исследования J. Dalen и соавт. использовали значение ТЛГ >10 мм рт. ст. [18], затем пограничное значение ТЛГ повысили до 12 мм рт. ст. [19]. С 2013 г. ТЛГ заменен на ДГД [20].

С 1970-х годов ДГД в сочетании с ЛСС, сердечным выбросом и уровнем системного артериального давления использовался для дифференциальной диагностики сердечных и легочных причин острой дыхательной недостаточности [21]. В работе R. Naeije и соавт., включавшей 3107 больных ЛГ 2-й группы, продемонстрировано, что выживаемость пациентов с сочетанным повышением ТЛГ и ДГД сопоставима с выживаемостью больных ЛАГ, не получавших терапию. В последующем доказано, что повышение ДГД >7 мм рт. ст. является независимым предиктором смертности с высоким уровнем чувствительности и специфичности [22].

В 2013 г. G. Gerges и соавт. выявили, что у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ повышение ДГД ≥7 мм рт. ст. ассоциировано с более выраженным ремоделированием легочных сосудов и низкой выживаемостью [23]. Этот показатель в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. указан в качестве диагностического критерия комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [4].

Таблица 1. Диагностические критерии, характерные для больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Клинические признаки	ЭхоКГ-признаки	Другие признаки
Возраст старше 65 лет	Патология левых отделов сердца: • митральный/аортальный клапаны • ЛП>4,2 см • дисфункция ЛЖ • парадоксальное движение межжелудочковой перегородки • гипертрофия ЛЖ	ЭКГ: • признаки гипертрофии ЛЖ/ЛП • мерцание/трепетание предсердий • блокада ЛНПГ • патологический Q • отсутствие отклонения электрической оси сердца вправо
Симптомы ЛЖ-ХСН	Признаки повышения давления наполнения ЛЖ: • ↑ Е/е • недостаточность митрального клапана >2-й степени	Рентгенография легких и другие визуализирующие методы: • линии Керли • отек легких • плевральный выпот • ↑ ЛП
СД Ожирение Метаболический синдром АГ ИБС Мерцательная аритмия	Отсутствие дисфункции ЛЖ Отсутствие перикардального выпота	

Однако в настоящее время имеются данные, опровергающие высокую диагностическую ценность ДГД у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. Так, в ретроспективном исследовании E. Tampakakis и соавт., включавшем пациентов с кардиомиопатией и комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ, продемонстрирована незначительная корреляция между ДГД и выживаемостью, тогда как высокие значения ЛСС ассоциированы с повышением смертности [17]. В 2018 г. опубликованы результаты работы M. Palazzini и соавт., показывающие, что ЛСС является более точным в сравнении с ДГД предиктором смертности у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [24]. Вероятно, это и послужило поводом для пересмотра диагностических критериев комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ на VI Всемирном симпозиуме по ЛГ, по результатам которого ДГД заменен на ЛСС [2].

Инвазивная диагностика у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца кроме оценки гемодинамических параметров может включать проведение провокационных тестов. В настоящее время изучено влияние инфузии физиологического раствора на величину КДД в ЛЖ у здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили до 1 л физиологического раствора в течение 6–8 мин. В результате наблюдалось возрастание ДЗЛА максимально до 33 мм рт. ст., но не выше 11 мм рт. ст. [25]. Среди больных с высокой вероятностью наличия диастолической дисфункции ЛЖ проба с водной нагрузкой с введением физиологического раствора в объеме 500 мл за 5 мин позволяла выявить больных с величиной ДЗЛА>15 мм рт. ст. [6]. Таким образом, в современных рекомендациях по ЛГ 2013 г. подчеркивается, что для оценки динамики ДЗЛА объем физиологического раствора не должен превышать 500 мл в течение 5 мин, поскольку инфузия большего объема жидкости может привести к повышению ДЛА у здоровых добровольцев. Методика полезна для выявления скрытой диастолической дисфункции ЛЖ. В настоящее время требуется стандартизация протоколов нагрузочной пробы для их внедрения в клиническую практику [26].

Для пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца характерен ряд фенотипических характеристик, позволяющих с высокой степенью вероятности предположить наличие ЛГ 2-й группы. Среди пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца преобладают лица старше

65 лет, имеющие широкий спектр коморбидной патологии, включающей сахарный диабет (СД), ожирение, метаболический синдром, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мерцательную аритмию. К диагностическим критериям ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца относят данные ЭхоКГ, свидетельствующие о патологии левых отделов сердца и повышении давления наполнения ЛЖ. Принимаются во внимание результаты электрокардиографии (ЭКГ), а именно признаки гипертрофии левых отделов сердца, отклонение электрической оси сердца влево, фибрилляция или трепетание предсердий, блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), признаки очагово-рубцовых изменений миокарда ЛЖ (табл. 1).

Для больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца характерны такие клинические признаки, как ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка, не проявляющиеся при других формах ЛГ [27].

В последнее время все большее внимание уделяется вопросам дифференциальной диагностики ЛАГ в сочетании с коморбидностью (АГ, ИБС, СД, нарушения ритма сердца) и ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, в особенности ЛГ на фоне ХСН-сФВ.

По итогам второго Кельнского консенсуса для обозначения больных ЛАГ в сочетании с коморбидной патологией предложен термин «атипичная» ЛАГ. Фенотипически больные «атипичной» ЛАГ старше 65 лет и имеют профиль риска и коморбидность, как у пациентов с патологией левых отделов сердца. Выделяют 2 фенотипа «атипичной» ЛАГ – кардиальный и легочный. Кардиальный фенотип включает совокупность не менее 3 из следующих факторов риска: АГ, ИБС, СД, ожирение, дилатация ЛП и фибрилляция предсердий [28].

Несмотря на выделенный кардиальный фенотип «атипичной» ЛАГ, сочетание у больных ЛАГ и сопутствующих заболеваний, затрудняющих интерпретацию гемодинамических параметров, приводило к неправильной классификации ЛГ и выбору некорректной тактики лечения.

По результатам IV Всемирного симпозиума по ЛГ предложен трехступенчатый алгоритм дифференциальной диагностики ЛАГ и ЛГ вследствие патологии левых отделов, включая ЛГ у больных с ХСН-сФВ ЛЖ. Данный алгоритм включает следующие этапы [2]:

Таблица 2. Предтестовая вероятность обнаружения ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Критерий	Вероятность ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца		
	высокая	промежуточная	низкая
Возраст	Старше 70 лет	60–70 лет	Моложе 60 лет
Ожирение, АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, СД	Более 2 факторов	1–2 фактора	Нет
Предшествующие кардиохирургические вмешательства*	Да	Нет	Нет
Фибрилляция предсердий	Постоянная	Пароксизмальная	Нет
Структурная патология левых отделов сердца	Присутствует	Отсутствует	Отсутствует
ЭКГ	Блокада ЛНПГ или гипертрофия ЛЖ	Умеренная гипертрофия ЛЖ	Норма или признаки перегрузки ПЖ
ЭхоКГ	Дилатация ЛП, митральная регургитация > 2-й степени	Нет дилатации ЛП, митральная регургитация < 2-й степени	Нет дилатации ЛП E/e' < 13
Спировелоэргометрия	Умеренное повышение V_E/V_{CO_2} , EOV	Повышение V_E/V_{CO_2} или EOV	Высокое V_E/V_{CO_2} , нет EOV
МРТ сердца	ЛП/правое предсердие > 1		Нет патологии левых отделов сердца

*Хирургические вмешательства на клапанах сердца, и/или на коронарных артериях, и/или нехирургические, включающие чрескожные вмешательства.

- выявление клинического фенотипа, характерного для больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- определение предтестовой (до проведения КПОС) вероятности выявления ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- уточнение гемодинамических характеристик по данным КПОС.

На I этапе необходимо определить фенотипические характеристики, свойственные больным с патологией левых отделов сердца. В последующем крайне важное значение для определения дальнейшей тактики ведения имеет оценка вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. В основе разграничения больных с высокой, промежуточной и низкой вероятностью обнаружения ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца лежат следующие критерии: возраст, наличие факторов риска (ожирение, СД, АГ, нарушение толерантности к глюкозе), предшествующие кардиохирургические вмешательства (в том числе эндоваскулярные), фибрилляция предсердий, структурная патология левых отделов сердца, а также ЭКГ, ЭхоКГ, спировелоэргометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (табл. 2) [2].

На основании дифференцировки больных по вероятности обнаружения ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца рассматривается вопрос о необходимости проведения инвазивной диагностики. Больным с промежуточной вероятностью и патологическими изменениями ПЖ по данным неинвазивной диагностики рекомендовано проведение КПОС. Пациентам с промежуточной вероятностью при отсутствии заболеваний ПЖ инвазивная диагностика может быть рассмотрена при наличии системных заболеваний соединительной ткани, факторов риска хронической тромбоэмболической ЛГ или необъяснимой одышке. Больным с высокой вероятностью выполнение КПОС не показано, рекомендовано лечение заболеваний левых отделов сердца, вызвавших развитие ЛГ (рис. 4, см. на цветной вклейке) [2].

Третий этап диагностического алгоритма включает проведение КПОС в экспертном центре с целью уточнения параметров легочной гемодинамики. Ключевое значение принадлежит определению ДЗЛА, поскольку на основании результатов его измерения и вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, оцененной на II этапе диагностики, представляется возможным классифицировать ЛГ и определить дальнейшую тактику ведения. При ДЗЛА 13–15 мм рт. ст. и низкой предтестовой вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца исключена. При тех же показателях ДЗЛА и промежуточной или высокой предтестовой вероятности нельзя исключить ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, однако для подтверждения диагноза необходимо проведение провокационных тестов. На основании повышения ДЗЛА > 15 мм рт. ст. в сочетании с промежуточной или высокой предтестовой вероятностью подтверждается ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. При ДЗЛА > 15 мм рт. ст. и низкой предтестовой вероятности наиболее возможно наличие ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, однако рекомендуется оценить КДД в ЛЖ (рис. 5, см. на цветной вклейке) [2].

Дифференциальная диагностика между посткапиллярной ЛГ и «атипичной» ЛАГ имеет существенное значение в связи с невозможностью назначения ЛАГ-специфических препаратов больным ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

Лечение больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму

В соответствии с действующими Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. лечение больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца направлено на устранение основной причины развития ЛГ [2].

При формировании ЛГ на фоне приобретенного порока сердца необходимо рассмотреть возможность его хирургической коррекции. Наиболее выраженный эффект вплоть до нормализации ДЛА отмечен после оперативного лечения стеноза митрального клапана [29].

Наиболее частой причиной развития ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца является ХСН, в связи с чем назначение рациональной терапии по поводу сердечной недостаточности имеет приоритетное значение. Применение диуретиков, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у этой группы больных способствует некоторому снижению величины ЛСС [30]. При ИПЛГ назначение диуретических препаратов приводит к значительному снижению ДЛА [6, 10]. У больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ имплантация приборов, улучшающих функцию ЛЖ, ассоциирована со снижением ДЛА без риска развития постимплантационной декомпенсации ПЖ [31]. В исследовании CHAMPION (The Long-Term Safety and Clinical Efficacy of a Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring System) продемонстрирована взаимосвязь снижения ДЛА с уменьшением числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН [32, 33].

С целью существенного снижения ДЛА необходимо не только устранить спазм мелких легочных артерий и артериол, но и достичь реверсии структурной перестройки легочных сосудов с помощью легочных вазодилаторов, эффективность которых доказана при идиопатической ЛГ и других формах ЛАГ [27]. В настоящее время в Российской Федерации для патогенетической терапии ЛАГ используются следующие группы лекарственных средств: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонисты рецепторов ЭТ (АРЭ), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, простаноиды.

Теоретическим обоснованием применения ЛАГ-специфических препаратов у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца являются патогенетические особенности заболевания, а именно дисфункция эндотелия, активация системы ЭТ-1, нарушенная NO-зависимая дилатация легочных сосудов [11, 12, 34]. Однако результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о значительных ограничениях применения легочных вазодилаторов у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

Результаты исследований с АРЭ и простаноидами продемонстрировали негативное влияние на течение ХСН в виде развития нежелательных явлений и повышения смертности в группах активной терапии. В РКИ REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) изучалась эффективность бозентана у 370 больных с ХСН III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. В связи с бессимптомным повышением уровня печеночных трансаминаз у больных, принимавших высокие дозировки бозентана, исследование досрочно прекращено [35]. Исследование ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure), включавшее больных с ХСН-нФВ IIIB и IV стадии, которым проводилась терапия бозентаном в суточной дозе 250 мг, прекращено в связи с ухудшением течения ХСН, а также увеличением частоты госпитализаций по поводу декомпенсации в группе активной терапии [36]. В нескольких РКИ оценивались эффективность и безопасность использования селективного АРЭ дарузентана в лечении больных посткапиллярной ЛГ. В исследовании EARTH – Endothelin (A) Receptor Antagonist Trial in Heart Failure – дарузентан в разных режимах дозирования назначался больным с тяжелой ХСН-нФВ и целью оценки

влияния на заболеваемость и динамику индексов ЛЖ по данным МРТ сердца. Несмотря на тенденцию к увеличению среднего выброса, достоверной динамики ДЗЛА и обратного ремоделирования ЛЖ не отмечено. Кроме того, к 6-му месяцу в группе активной терапии у 11,1% пациентов утяжелилось течение сердечной недостаточности, 4,7% больных умерли за период 24-недельного наблюдения [37]. По результатам РКИ HEAT – Heart Failure Endothelin (A) Receptor Blockade Trial – у 179 больных с ХСН III ФК (NYHA) на фоне 3-недельной терапии дарузентаном достоверной динамики ДЗЛА не отмечено [38].

Терапия простаноидами изучалась в исследовании FIRST (The Flolan International Randomized Survival Trial), включавшем 471 больного с тяжелой ХСН-нФВ III–IV ФК (NYHA), которые получали терапию эппростенолом в виде инфузии со скоростью 4,0 нг/кг в минуту. Несмотря на увеличение сердечного индекса и снижение ДЗЛА, исследование досрочно прекращено в связи с повышением смертности в группе терапии эппростенолом [39].

Назначение ингаляционного NO у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца способствовало некоторому повышению ДЗЛА за счет увеличения транслегочного градиента и возрастания преднагрузки на ЛЖ при сниженной его податливости, что приводило к развитию отека легких [40].

Силденафил, препарат из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, обладает многочисленными сердечно-сосудистыми плейотропными эффектами, связанными с влиянием повышения циклического гуанозинмонофосфата, реализующего внутриклеточные эффекты мозгового натрийуретического пептида и NO [1, 42]. В исследовании RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) 216 больных с ХСН-сФВ рандомизированы для получения силденафила в дозе 60 мг/сут и плацебо в течение 12 нед. Затем доза силденафила увеличивалась до 180 мг/сут в течение 12 нед. К 24-й неделе достоверных различий пикового потребления кислорода между группами не отмечено. В отношении вторичных конечных точек также не получено различий [42].

В нескольких клинических исследованиях с силденафилом у больных с ХСН-нФВ отмечались улучшение показателей легочной гемодинамики, повышение толерантности к физическим нагрузкам и пикового потребления кислорода [41, 43].

В исследовании SIOVAC (Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction) изучалась эффективность силденафила в дозе 40 мг 3 раза в день у больных ЛГ с резидуальной ЛГ после коррекции приобретенных клапанных пороков сердца. В группе активной терапии отмечались улучшение клинического течения и увеличение смертности [44].

Эффективность стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата изучалась в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LEPHT (Left ventricular systolic dysfunction associated with Pulmonary Hypertension riociguat Trial). Больные ЛГ вследствие ХСН-нФВ рандомизированы для сравнения 3 режимов дозирования препарата (0,5, 1 и 2 мг трижды в день). К 16-й неделе наблюдения не зафиксировано достоверного снижения ср.ДЛА в сравнении с плацебо [45].

В РКИ DILATE-1 (Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction) у больных ЛГ вследствие ХСН-сФВ на фоне однократного назначения риоцигуата в дозировках 0,5, 1 и 2 мг снижение ср.ДЛА через 6 ч после приема препарата недостоверно [46].

Таблица 3. Рекомендации по лечению больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (IV Всемирный симпозиум по ЛГ)

В настоящее время отсутствуют многоцентровые исследования, достоверно подтверждающие эффективность терапии ЛАГ-специфическими препаратами у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Необходимо учитывать профиль безопасности терапии:

- назначение силденафила больным ЛГ после коррекции клапанных пороков сердца ассоциировано с повышением риска клинического ухудшения и смертности
- назначение мацитентана больным комбинированной пре/посткапиллярной ЛГ вследствие сердечной недостаточности ассоциировано с повышением риска задержки жидкости в организме

На основании результатов исследования MELODY-1 необходимость новых клинических исследований продиктована выяснением роли ЛАГ-специфической терапии у больных ЛГ 2-й группы. Однако такие исследования должны включать только больных комбинированной пре/посткапиллярной ЛГ. Препаратами выбора рассматриваются лекарственные средства для лечения ХСН-сФВ. Конечными точками исследований должны быть оценка эффективности, переносимости терапии, а также влияние на гемодинамические показатели и функциональный статус больных

Тест на вазореактивность не рекомендуется пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, за исключением случаев комплексной оценки перед трансплантацией сердца

В последние годы представляют интерес клинические исследования, изучающие эффективность терапии у больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ вследствие диастолической дисфункции ЛЖ. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MELODY-1 [Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction] оценивалась эффективность мацитентана у больных ЛГ и ХСН-сФВ. К 12-й неделе в группе активной терапии наблюдалась задержка жидкости на 10% больше в сравнении с плацебо, а динамика ЛСС в группах являлась сопоставимой [47].

В настоящее время ожидаются результаты исследований SERENADE (Macitentan is an Effective and Safe Treatment for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Vascular Disease) и SOPRANO (Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation). В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SERENADE (II фаза) заявлено включение больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ на фоне ХСН-сФВ. Первичной конечной точкой является динамика NT-proBNP к 24-й неделе лечения мацитентаном 10 мг/сут в сравнении с плацебо. Вторичные конечные точки включают госпитализацию по причине декомпенсации ХСН в течение 12 мес наблюдения и/или ДЗЛА/КДД ЛЖ > 15 мм рт. ст. в покое по данным КПОС в течение 6 мес после включения в исследование, повышение NT-proBNP, дисфункцию ПЖ [48].

В исследовании SOPRANO оценивались эффективность и переносимость терапии мацитентаном 10 мг/сут у больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ, которым имплантировалось вспомогательное устройство для поддержки ЛЖ (Left Ventricular Assist Device). Первичной конечной точкой обозначена динамика ЛСС к 12-й неделе лечения в сравнении с плацебо [49].

Таким образом, в настоящее время ни в одном многоцентровом исследовании не доказан положительный эффект терапии ЛАГ-специфическими препаратами у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, в том числе с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ. Кроме того, учитывая высокий риск развития отека легких, в современных клинических рекомендациях назначение патогенетической терапии ЛАГ пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца противопоказано. На VI Всемирном симпозиуме по ЛГ основное внимание акцентировано на безопасности лекарственной терапии, на этом основании на-

значение ЛАГ-специфических препаратов у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца не показано (табл. 3) [2].

В настоящее время изучается эффективность фиксированной комбинации антагониста рецепторов ангиотензина валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила. Входящий в состав препарата сакубитрил ингибирует неприлизин, что способствует активации системы натрийуретических пептидов, а также приводит к регулированию концентрации веществ, участвующих в развитии вазоконстрикции, задержке натрия и патологическом ремоделировании сердца. В современных исследованиях продемонстрировано их участие в замедлении процессов прогрессирования ЛГ. В частности, увеличение активности натрийуретических пептидов при ЛГ способствует регрессу пролиферативных процессов в сосудистой стенке легочных артерий, дилатации легочных сосудов [50]. В свете изложенного представляется перспективным проводимое в настоящее время исследование PARENT [Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan)], в котором изучается эффективность фиксированной комбинации валсартана и сакубитрила у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [51]. Первичными конечными точками являются изменение ср.ДЛА через 6 нед активной терапии, а также острое изменение ср.ДЛА через 3 ч после первого приема комбинации валсартана и сакубитрила. Мониторинг ср.ДЛА проводится с помощью устройства CardioMEMS, имплантируемого в дистальные отделы легочной артерии. Результаты исследования PARENT ожидаются в конце 2019 г.

Заключение

Высокая распространенность ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца требует тщательного подхода к разграничению гемодинамических подтипов ЛГ 2-й группы с целью выбора правильной тактики ведения. Комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью. Предикторы смертности у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ в течение последнего времени претерпели изменения, и до настоящего времени убедительные данные о значимости гемодинамических параметров не получены. Лечение комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ изучалось в небольшом количестве исследований, однако убедительных данных в пользу положительного эффекта ЛАГ-специфических препаратов не получено. Необходим поиск новых препаратов

для лечения больных ЛГ 2-й группы. В настоящее время продолжают клинические исследования, результаты которых еще не опубликованы, но представляются перспективными и, вероятно, будут основой дальнейшего прогресса и усовершен-

ствования рекомендации по лечению пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: Medical news Agency, 2018 (In Russ.)].
2. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53:1801-97. doi: 10.1183/13993003.01897-2018
3. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:100-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.033
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37 (1): 67-119. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122. [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;1:78-122 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002
6. Hoeper M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl. 25):42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
7. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Brit Heart J*. 1958;20(4):557-70. doi: 10.1136/hrt.20.4.557
8. Assad TR, Hemmes AR, Larkin EK, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942
9. Porter TR, Taylor DO, Cysan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1418-24.
10. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102:1718-23. doi: 10.1161/01.cir.102.14.1718
11. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:2922-7. doi: 10.1161/01.CIR.101.25.2922
12. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;101:2945-52. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00649-5
13. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512
14. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:170-7. doi: 10.1016/j.healun.2003.09.045
15. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: Insights from the REVEAL registry. *Chest*. 2013;143(1):185-95. doi: 10.1378/chest.11-1387 doi: 10.1378/chest.11-1387
16. Caravita S, Faini A, Carolino D'Araujo S, et al. Clinical phenotypes and outcomes of pulmonary hypertension due to left heart disease: Role of the pre-capillary component. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199164. doi: 10.1371/journal.pone.0199164
17. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail*. 2014;3(1):9-16. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.010
18. Dalen JE, Dexter L, Ockene IS, Carlson J. Precapillary pulmonary hypertension; its relationship to pulmonary venous hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1975;86:207.
19. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/ AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 53(17): 573-619. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004
20. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126:975-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
21. Stevens PM. Assessment of acute respiratory failure: cardiac versus pulmonary causes. *Chest*. 1975;67:1-2. doi: 10.1378/chest.67.1.1
22. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41:217-23. doi: 10.1183/09031936.00074312
23. Gerges G, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic Pulmonary Vascular Pressure Gradient: A Predictor of Prognosis in "Out-of-Proportion" Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2013;143(3):758-66. doi: 10.1378/chest.12-1653
24. Palazzini M, Dardi F, Manes A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:248-55. doi: 10.1002/ehf.860
25. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013;127:55-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302
26. Мартынюк Т.В. Общие принципы диагностики. Глава в монографии «Легочная гипертензия». Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 103-55. [Martynyuk TV. General principles of diagnostics. Chapter in the monograph "Pulmonary hypertension". In: Chazova IE, Martynyuk TV. М.: Praktika, 2015; p. 103-55 (In Russ.)].
27. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца. Глава в монографии «Легочная гипертензия». Под ред. С.Н. Авдеева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 290-319. [Martynyuk TV. Pulmonary hypertension in diseases of the left heart. Chapter in the monograph "Pulmonary hypertension". In: SN. Avdeev. М.: GEOTAR-Media, 2019; p. 290-319 (In Russ.)].
28. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:11-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083
29. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehl428

30. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
31. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности [Federal Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure (In Russ.)]. <http://doctor.ru.org>
32. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al; for the CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery hemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3
33. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229
34. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilatation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:845-51. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00790-7
35. Packer M, John JVM, Krum H, et al. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism With Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the ENABLE Trials. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(Issue 5):317-26. doi: 10.1016/j.jchf.2017.02.021
36. Kalra P, Moons JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol*. 2002;85:195-7. doi: 10.1016/S0167-5273(02)00182-1
37. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodeling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:347-54. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16723-8
38. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002;106:2666-72. doi: 10.1161/01.cir.0000038497.80095.e1
39. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134:44-54.
40. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-side heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8:447-59. doi: 10.1016/S0002-8703(97)70105-4
41. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116:1555-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373
42. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002;106:1097-103. doi: 10.1161/01.cir.0000027149.83473.b6
43. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2136-44. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.078
44. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1255-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehx700
45. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension due to systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128:502-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458
46. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146:1274-85. doi: 10.1378/chest.14-0106
47. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hilfi H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018;51:1702589. doi: 10.1183/13993003.01886-2017
48. ClinicalTrials.gov. A Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Macitentan in Subjects With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Vascular Disease (SERENADE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153111>. Date last updated: July, 2018.
49. ClinicalTrials.gov. A Prospective, Multicenter, Double blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation (SOPRANO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554903>. Date last verified: February, 2018.
50. Karoor V, Oka M, Walchak SJ, et al. Neprilysin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2013;61(4):921-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588
51. Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan) (PARENT). NCT02788656. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02788656>

Поступила 29.07.2019

Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение

О.С. Чумакова

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

Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самая распространенная наследственная патология сердца с высокой клинической гетерогенностью. У каждого пятого больного диагноз впервые устанавливается в возрасте старше 60 лет. В обзоре обсуждаются возможные причины позднего дебюта гипертрофической кардиомиопатии, особенности диагностики и лечения этого заболевания у пожилых больных.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, пожилые, генетика, диагностика, лечение.

Для цитирования: Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000558

Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches

O.S. Chumakova

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common inherited heart disorder with high clinical heterogeneity. Every fifth patient is older than 60 years at first diagnosis. This review discusses the possible causes for the late onset of hypertrophic cardiomyopathy, the diagnostic and treatment approaches in the elderly.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, elderly, genetics, diagnostics, treatment.

For citation: Chumakova O.S. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000558

АГ – артериальная гипертензия
АСА – алкогольная септальная абляция
ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ЛЖ – левый желудочек
МА – мерцательная аритмия
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СН – сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
 α -Gal – α -галактозидаза
ATTR (transthyretin amyloidosis) – транстиретиновый амилоидоз
NGS (next generation sequencing) – секвенирование нового поколения
VUS (variant of uncertain significance) – вариант неопределенного значения
Апо – аполипопротеин

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самая распространенная наследственная патология сердца с частотой встречаемости по всему миру 1:500–1:200 [1, 2]. ГКМП характеризуется утолщением миокарда левого желудочка (ЛЖ) без явной гемодинамической причины. При гистологическом исследовании кардиомиоциты гипертрофированы, дезорганизованы и разделены участками интерстициального фиброза [3]. Клиническая картина ГКМП может проявляться обструкцией выводного отдела ЛЖ (ВОЛЖ), предсердными и желудочковыми аритмиями, осложняющимися эмболическими инсультами и внезапной сердечной смертью (ВСС), а также прогрессированием диастолической, а в 3–4% случаев и систолической сердечной недостаточности (СН) [4].

Изначально ГКМП считали болезнью молодых людей, а рубежом между ранним и поздним дебютом являлся возраст 20 лет [5]. Спустя 60 лет с накоплением данных стало очевидно, что возраст первой постановки диагноза может варьировать от 0 до 90 лет. В большинстве случаев диагноз ГКМП впервые устанавливается в 45 (30–58) лет [6], но у каждого пятого болезнь диагностируется поздно (≥ 60 лет) [7], 20% из

них переживают рубеж в 70 лет, около 8% – 80 лет и 2% – ≥ 90 лет [8]. В исследованиях последних лет, в которых оценивалось влияние на прогноз различных клинических и генетических факторов, а также методов лечения, больных стали разделять на 3 подгруппы: молодые (молоче 30–40 лет), средневозрастные (40–60 лет) и пожилые (старше 60 лет) [7, 9], и, как оказалось, частота и спектр осложнений зависят от возраста дебюта заболевания. Так, при длительном (около 7 лет) наблюдении за больными 3 возрастными групп (7–29 лет, $n=474$; 30–59 лет, $n=1000$, и ≥ 60 лет, $n=428$) частота развития ГКМП-связанных осложнений составила 17, 8, 7 и 3, 7% соответственно [10]. Если сравнивать вклад ГКМП в смертность, то он также прогрессивно уменьшается с возрастом. Так, непосредственно от ГКМП-связанных причин умирают 82% молодых больных, 49% в средневозрастной группе и только 8% больных старше 60 лет [7]. Другими словами, чем позже дебют болезни, тем меньше вероятность развития и смерти от ГКМП. Спектр ГКМП-связанных причин смерти также различный. У молодых больных превалирует ВСС, в средней возрастной группе одинаковое количество ВСС и СН, а среди пожилых преобладают эмболические инсульты и СН [10].

Несмотря на значительное снижение смертности непосредственно от ГКМП (с 6 до ниже 1% в год), достигнутое благодаря разработанным схемам лечения [10], общая смертность в популяции больных с ГКМП во всех возрастных группах остается выше по сравнению с одновозрастными группами контроля как минимум в 2 раза [9, 11].

Цель обзора – обсуждение возможных причин отсроченного дебюта ГКМП, а также особенностей диагностики и лечения ГКМП в пожилом возрасте.

Причины позднего дебюта ГКМП

Впервые генетическая природа ГКМП доказана в 1989 г. [12]. С тех пор выявлено более 2 тыс. патогенных вариантов в генах саркомера и саркомерсвязанных генах [13]. ГКМП получила название «болезнь саркомера», или «болезнь сократительных белков», и отнесена к заболеваниям с менделевским (моногенным) характером наследования. Однако в последние годы благодаря появлению методики секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS) стало очевидно, что молекулярный диагноз удастся установить в среднем только в 60% случаев и возраст дебюта болезни значительно влияет на результат генетического исследования. В когорте возрастных больных вероятность обнаружения мутации в генах саркомера составляет всего 10–30% [14–16], в то время как у молодых больных (моложе 45 лет), особенно с асимметричным утолщением межжелудочковой перегородки (МЖП), значительной степенью гипертрофии (≥ 20 мм) и семейным анамнезом заболевания, вероятность получения положительного генетического анализа повышается до 80% [17]. Использование более широких панелей генов за пределами саркомера, включая исследование всего генома, не привело к какому-либо существенному повышению чувствительности метода [18, 19]. У тех больных, у которых генетический анализ саркомера оказывается положительным, морфология гипертрофии и клинические проявления ГКМП, включая возраст дебюта болезни, могут значительно различаться даже среди носителей одной мутации в пределах одной семьи, включая монозиготных близнецов [20–22].

Можно выделить несколько причин, объясняющих отрицательные результаты генетического анализа у части больных, а также высокую клиническую и возрастную гетерогенность ГКМП.

Так, в эру широкого применения NGS стало выявляться большое количество генетических вариантов с неопределенной патогенностью (variant of uncertain significance – VUS), причинная роль которых в развитии заболевания требует дополнительного подтверждения. Обнаружение у больного VUS трактуется как отрицательный генетический анализ. Однако, согласно недавнему крупному исследованию, включившему 2763 генотипированных больных с ГКМП, лица с VUS занимают промежуточное положение в частоте развития ГКМП-связанных осложнений между носителями и не-носителями мутаций в генах саркомера. Вероятно, часть VUS являются патогенными [9], и можно предположить, что у больных с отсроченным дебютом болезни такие варианты становятся причиной болезни чаще, чем у молодых. Также

в последние годы стали появляться данные о вовлеченности некодирующих регионов ДНК (глубоких интронных областей) в патогенез заболевания. Так, при повторном генетическом анализе 46 семей с фенотипом ГКМП, у которых при первом анализе саркомерных генов не установлен молекулярный диагноз, в 4 (9%) семьях выявлены варианты в глубоких интронных областях [19].

В последнее время все чаще стала выдвигаться теория о полигенной природе ГКМП, которая может объяснить отсутствие мутаций у части больных, а также ее высокую гетерогенность [23, 24]. Полигенность подразумевает участие других генетических и эпигенетических факторов, а также факторов внешней среды в формировании фенотипа. Так, у более молодых больных с худшим прогнозом достоверно чаще патогенную мутацию в одном из 8 основных генов саркомера сопровождает как минимум еще один редкий вариант в этих генах, который классифицируется как VUS. Очевидно, этот VUS самостоятельно болезнь не вызывает, но оказывает кумулятивный генетический эффект [25]. В ряде исследований, включая полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study – GWAS), показаны модифицирующие эффекты полиморфизмов, не редких вариантов, расположенных, как в самих генах саркомера и его окружения [26, 27], так и генах, ассоциированных с развитием вторичной гипертрофии, в основном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [28–30]. Последнее указывает на, возможно, общие пути патогенеза ГКМП и вторичной гипертрофии, однако применение препаратов из группы блокаторов РААС не продемонстрировало влияния ни на гипертрофию, ни на фиброз у больных с ГКМП [31, 32]. В старшей возрастной группе, когда прогноз жизни оказывается более благоприятным, возможно, большее значение для пенетрантности отнесенных доброкачественных генетических вариантов имеют внешние факторы, возникающие с течением жизни, что может объяснять отсроченный дебют болезни.

Диагноз и дифференциальный диагноз ГКМП у пожилых

Диагноз ГКМП устанавливается на основании наличия необъяснимой гипертрофии миокарда ЛЖ ≥ 15 мм у взрослых пробандов и ≥ 13 мм у родственников, по данным визуальных методов исследования сердца [1].

Морфология ГКМП у пожилых в сравнении с молодыми

В зависимости от характера гипертрофии миокарда ЛЖ выделяют ряд основных морфологических форм: асимметричная гипертрофия МЖП, верхушечная, симметричная и мезовентрикулярная формы, а также изолированное утолщение базального отдела МЖП, называемое сигмовидной МЖП. Все перечисленные формы можно встретить в любом возрасте, однако больные с отсроченным дебютом ГКМП по сравнению с более молодыми имеют менее выраженную гипертрофию миокарда ЛЖ, реже гипертрофию миокарда правого желудочка, большие размеры левых камер сердца, у них чаще встречаются сигмовидная МЖП, кальцификация фиброзного кольца митрального клапана (МК) и овальная форма полости ЛЖ, в то время как у молодых полость ЛЖ чаще бывает в виде полумесяца из-за инвертированной гипертрофии МЖП [33–35].

Сигмовидная МЖП – феномен, встречающийся преимущественно в старшей возрастной группе и не имеющий на сегодняшний день однозначного объяснения (рис. 1). Критериями сигмовидной МЖП при эхокардиографическом

Сведения об авторе/Контактная информация:

Чумакова Ольга Сергеевна – к.м.н., доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии. Тел: +7(903)221-59-10; e-mail: chumakovaolga@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2373-1183

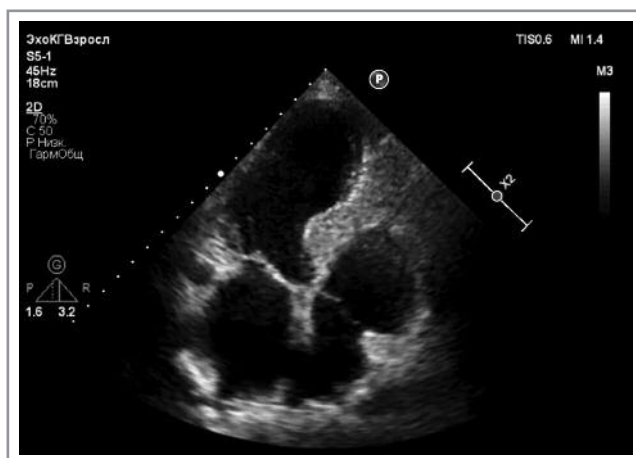


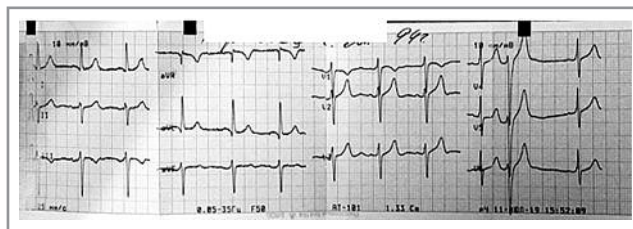
Рис. 1. Сигмовидная МЖП у больной 94 лет.

(ЭхоКГ) исследовании являются: изолированное утолщение проксимальной трети МЖП ≥ 13 у мужчин и ≥ 12 мм у женщин с дуноподобным провисанием в ВОЛЖ и более чем 50% превышением толщины МЖП в соседнем срединном сегменте [36]. Согласно данным исследований I. Ranasinghe и M. Сапера и соавт. распространенность сигмовидной МЖП среди тех, кому проводится ЭхоКГ по различным показаниям, составляет 6–7% с отчетливой ассоциацией с возрастом и без связи с полом или сопутствующей патологией в виде артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета или ожирения. Средний возраст пациентов с сигмовидной МЖП – 76 лет, а распространенность в возрастной группе старше 78 лет – 17%. У 3% таких больных выявляется обструкция ВОЛЖ. Ни у одного из обследованных 240 больных с сигмовидной МЖП не имелось семейного анамнеза ГКМП, а типичные для ГКМП изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются нечасто (рис. 2) [36, 37]. У больных с изолированной гипертрофией базального отдела МЖП по сравнению с другой морфологией ГКМП реже регистрируется накопление контраста в отсроченную фазу магнитно-резонансной томографии сердца [38].

Вероятность положительного генетического анализа саркомера у больных с сигмовидной МЖП очень небольшая, около 8% [33, 39]. В исследовании T. Hirota и соавт. сравнили морфологию ЛЖ у больных старше и моложе 65 лет с патогенными мутациями в гене миозинсвязывающего белка C (MYBPC3). Среди возрастных пациентов с установленной генетической причиной гипертрофии ЛЖ не имелось сигмовидной МЖП, а форма ЛЖ напоминала полумесяц, что характерно для молодых [16]. Возможным негенетическим объяснением изолированного утолщения базального отдела МЖП может быть изменение угла между аортой и МЖП, возникающее с возрастом, что приводит к изменению потока в ВОЛЖ. Несмотря на превалирование в старшей возрастной группе, данный феномен встречается и у молодых людей и тоже с небольшой пользой от генетического анализа саркомерных генов [33, 36], что свидетельствует против его моногенного происхождения.

Вторичная гипертрофия

Сложность диагностики ГКМП у пожилых связана с присоединением или дебютом других болезней, которые также приводят к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ. Это прежде всего неконтролируемая АГ и аортальный стеноз. Наличие этих заболеваний не исключает присутствие ГКМП, но может помешать ее выявлению.



которых диагностированы наследственные варианты амилоидоза (ATTR у 11 и ApoA-1 у 1) и еще у 20 (5,8%) больных – ненаследственные варианты амилоидоза (ATTR у 17 и AL у 3). Таким образом, из 343 больных с ГКМП у 32 (9%) диагноз изменен на «амилоидоз», причем его вероятность увеличивалась с возрастом: 1/75 (1%) в возрастной группе 40–49 лет, 2/86 (2%) в возрасте 50–59 лет, 8/84 (9%) в возрасте 60–69 лет, 13/61 (21%) в возрасте 70–79 лет и 8/31 (26%) в возрасте ≥ 80 лет ($p < 0,01$) [42]. Помимо NGS генов *TTR* и *ApoA-1* дообследование больных включало в себя анализ крови и мочи на моноклональную гаммапатию, биопсию подкожного жира, а также скintiграфию сердца с костным изотопом. Дообследовали больных, у которых имелся хотя бы один дополнительный клинический признак, указывающий на возможность наличия амилоидоза: чрезмерное повышение уровня натрийуретического пептида, синдром запястного канала, выпот в полости перикарда, симметричная гипертрофия ЛЖ, неоднородность миокарда на ЭхоКГ, низкий вольтаж *QRS* на ЭКГ, атрио-вентрикулярная блокада 3-й степени, хроническая почечная недостаточность. В исследовании E. González-López и соавт. среди 120 пожилых больных с гипертрофией миокарда ЛЖ ≥ 12 мм, сохраненной фракцией выброса ЛЖ и признаками СН проведение только одного дополнительного исследования – скintiграфии сердца позволило выявить умеренное и значительное накопление в миокарде костного изотопа у 16 (13,3%) больных. Избирательная эндомикардиальная биопсия у 4 из 16 больных подтвердила диагноз ATTR [43]. Результаты этих и многих других исследований указывают на необходимость уделять повышенное внимание клиническим признакам амилоидоза у больных с фенотипом ГКМП старше 50–60 лет. Своевременная диагностика амилоидоза позволяет применять в том числе патогенетическое лечение, что замедляет прогрессирование этого тяжелого заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри (Андерсона–Фабри), X-сцепленная болезнь накопления, являющаяся результатом дефицита лизосомального фермента α -галактозидазы (α -Gal) A вследствие мутаций в гене *GLA*. Дефицит α -Gal A приводит к внутриклеточному накоплению глоботриазилцерамида (GL-3) и других сфинголипидов, в особенности в сосудах кожи, почек, сердца и головного мозга с развитием их дисфункции. Возраст дебюта и выраженность симптомов зависят от степени дефицита α -Gal A. У мужчин, так как они гемизиготы, дефицит α -Gal A и, соответственно, проявления болезни обычно возникают раньше и более выражены, чем у женщин. Клинически выделяют две формы болезни Фабри – классическую и неклассическую. Первая встречается редко (1:400 000). Для нее характерны ангиokerатомы, акропарестезии, гипогидроз, вортесная кератопатия, появляющиеся уже в детстве или подростковом возрасте. Прогрессирование болезни приводит к поражению почек, сердца и головного мозга и преждевременной смерти.

Неклассическая форма характеризуется более поздним дебютом и развитием необъяснимой гипертрофии миокарда ЛЖ с СН, хронической почечной недостаточности и криптогенных инсультов по ишемическому типу при отсутствии или малой выраженности кожных и глазных симптомов. Распространенность неклассической формы болезни Фабри в 10 раз выше (1:4000) по сравнению с классической [44]. Среди взрослых больных с фенотипом ГКМП дообследование приводит к смене диагноза в 1–6% случаев, но наиболее часто в возрасте старше 40 лет, в том числе у больных

старше 80 лет [45, 46]. Заподозрить болезнь Фабри у больного с гипертрофией миокарда ЛЖ можно по сопутствующим нарушениям проводимости (особенно характерно укорочение интервала *PQ* на ЭКГ) и присутствию признаков поражения других органов, перечисленных выше. Самым простым способом выявить болезнь Фабри является проведение генетического анализа.

Генетический анализ

Генетический анализ в настоящее время рекомендован всем больным с фенотипом ГКМП вне зависимости от возраста дебюта заболевания для проведения дифференциального диагноза с фенотипами и последующего семейного скрининга. Современные панели (наборы) генов, исследуемых при ГКМП, наряду с генами саркомера обязательно включают в себя гены *GLA* и *TTR*. Отрицательный анализ генов саркомера не исключает ГКМП, но обнаружение мутации ассоциировано более чем с двукратным повышением риска развития ВСС, СН и мерцательной аритмии (МА) вне зависимости от возраста больного [9], что может быть использовано при принятии решения о более или менее агрессивной тактике ведения больных, особенно пожилого возраста.

Лечение ГКМП у пожилых

ГКМП может протекать бессимптомно или проявляться стенокардией, одышкой, обмороками, сердцебиениями. Эти симптомы могут быть связаны с обструкцией ВОЛЖ, патологией микроциркуляторного русла, снижением ударного объема ЛЖ на фоне уменьшения его полости, диастолической дисфункцией ЛЖ, митральной недостаточностью, аритмиями, легочной гипертензией. У пожилых больных жалобы часто имеют смешанный генез, включающий атеросклероз, АГ и другие сопутствующие заболевания, что затрудняет выбор тактики ведения. На сегодняшний день ни один из доступных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ГКМП, не продемонстрировал влияния на прогноз больных в клинических исследованиях [47], и поэтому вся фармакологическая терапия является симптоматической. Хирургические методы, такие как редукция массы миокарда ЛЖ и установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), улучшают долгосрочный прогноз, однако проблемой остается стратификация риска больных для инвазивных вмешательств [48]. Единственная общая рекомендация для всех больных с ГКМП касается интенсивных и длительных физических нагрузок, которых следует избегать. Подробнее с показаниями для медикаментозной терапии и инвазивных вмешательств при ГКМП можно ознакомиться в ранее опубликованных обзорах и рекомендациях [1, 47]. В настоящем обзоре будут приведены только особенности применения различных фармакологических и хирургических вмешательств у пожилых больных.

По статистике, 2/3 больных с ГКМП имеют обструкцию ВОЛЖ, при этом только у 1/2 из них она присутствует в покое [1], у остальных необходимо проведение стресс-ЭхоКГ. Выявление обструкции ВОЛЖ является важным шагом в обследовании больного с ГКМП, так как она ограничивает список препаратов к применению. У пожилых больных для выявления скрытой обструкции ВОЛЖ часто бывает достаточным проведение небольшой провокации, а именно пробы Вальсальвы или приседаний. При выборе препарата с целью облегчения симптомов, связанных с обструкцией ВОЛЖ, предпочтение отдается β -адреноблокаторам из-за лучшей переносимости и дополнительных ан-

тиишемического и антиаритмического эффектов, что особенно важно для пожилых больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Наиболее часто используют атенолол (50–150 мг/сут), надолол (40–160 мг/сут), бисопролол (5–15 мг/сут) и метопролол (100–200 мг/сут). Дозировки достаточно большие, но переносятся, как правило, хорошо, и титрация проходит легче, чем у больных с СН [47]. В случае невозможности применения β -адреноблокаторов используют верапамил или дилтиазем, однако они менее эффективны в снижении градиента давления в ВОЛЖ и обладают более выраженным вазодилатирующим эффектом по сравнению с β -адреноблокаторами, что диктует начало терапии с малых доз. Дизопирамид – единственный препарат, способный снижать градиент давления в ВОЛЖ в покое. Тем не менее его применение сильно ограничено его антихолинергическими и проаритмогенными эффектами, особенно у пожилых людей, у которых почти всегда имеются сопутствующие заболевания и риск межлекарственных взаимодействий [49]. В случае необходимости назначения дополнительного гипотензивного препарата следует помнить о риске усугубления обструкции ВОЛЖ препаратами из классов блокаторов РААС, мочегонных, дигидропиридинов и нитратов. Их следует применять с осторожностью, начиная с малых доз и последующей титрацией до эффективной дозы.

У больных с одышкой II класса и выше, резистентной к медикаментозной терапии, в сочетании с выраженной (≥ 50 мм рт. ст.) обструкцией ВОЛЖ проводится хирургическая редукция массы МЖП. У пожилых больных из-за более высокого операционного риска предпочтение отдается алкольной септальной абляции (АСА) [50]. У лиц с ГКМП старше 55 лет АСА чаще осложняется атриовентрикулярной блокадой (43% против 21%), в том числе приводящей к установке постоянного кардиостимулятора (13% против 5%). По остальным параметрам эффективности и безопасности АСА (остаточный градиент давления в ВОЛЖ, функциональный класс СН, необходимость проведения повторных вмешательств на МЖП, а также аритмические события в сравнении с сопоставимыми по возрасту группами контроля с ГКМП без обструкции) не имеет возрастных различий [51]. Хирургическая миосептэктомия остается методом выбора лечения больных с сопутствующими анатомическими особенностями, такими как патология МК, гипертрофия папиллярных мышц или слишком выраженная гипертрофия МЖП (≥ 30 мм), подклапанная мембрана или показания к аортокоронарному шунтированию. В крупном сравнительном исследовании ($n=477$) больных с обструктивной формой ГКМП, подвергшихся хирургической редукции массы МЖП, продемонстрирована сопоставимо низкая смертность (2,0% при АСА и 2,9% при миосептэктомии; $p=0,63$) при длительности наблюдения $4,0 \pm 2,9$ года. Недостатком АСА являлись более частые случаи возврата симптомов тяжелой СН (10,3% против 4,2%; $p<0,001$) и остаточного градиента давления в ВОЛЖ ≥ 30 мм рт. ст. (26,3% против 2,1%; $p<0,001$), что закономерно потребовало повторного хирургического вмешательства у 7,1% больных после АСА [52]. Тем не менее у пожилых пациентов из-за часто присутствующей коморбидности предпочтение отдается АСА.

В отношении риска ВСС при ГКМП возраст играет положительную роль, так как пожилые больные уже прошли «испытание временем» и предсказательные факторы риска ВСС у них теряют свою силу с каждым прожитым годом. Согласно данным исследования В. Maron и соавт. частота ВСС у больных старше 60 лет даже при наличии нескольких факторов риска крайне низка, и целесообразность установки ИКД с целью первичной профилактики ВСС у них сомнительна [53]. Средний возраст установки ИКД у больных с ГКМП составляет 38 ± 17 лет [10].

Самым частым осложнением ГКМП у пожилых больных является МА, что обуславливает повышенный риск тромбоэмболических событий. В результате крупного метаанализа ($n=7381$) продемонстрировано, что распространенность МА среди больных с ГКМП составляет 22,5 и 3% новых случаев на 100 больных в год [54], что в 4–6 раз выше, чем в сопоставимой по возрасту общей популяции. Предикторами развития первого эпизода МА являются возраст, женский пол, размер левого предсердия, класс СН, наличие АГ и сосудистого заболевания, как определено в шкале CHA2DS2-VASc [55]. Первый эпизод МА более чем у 60% больных случается после 50 лет [56], а распространенность МА среди лиц старше 70 лет достигает 40% [57]. Вероятно, этим объясняется преобладание эмболических инсультов среди ГКМП-связанных причин смерти в старшей возрастной группе [53]. Рекомендованное в настоящее время ежегодное суточное мониторирование ЭКГ можно проводить обоснованно чаще (каждые 6 мес) у больных старше 50 лет и при размере левого предсердия ≥ 45 мм [1] с целью как можно более раннего начала антикоагулянтной терапии без учета риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc.

Выводы

ГКМП давно перестала быть болезнью молодых людей или «болезнью исключения». ГКМП впервые диагностируется после 60 лет у каждого пятого больного. У пожилых людей возможно сочетание двух, а то и трех заболеваний, включая ГКМП, приводящих к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, что следует учитывать при обследовании. Возраст играет положительную роль в отношении риска ВСС при ГКМП, но повышает вероятность развития эмболических инсультов. Поэтому если у молодых больных основным способом продления жизни остается своевременная установка ИКД, то у пожилых – своевременное выявление МА и начало антикоагулянтной терапии. При благоприятных анатомических характеристиках в качестве метода хирургической коррекции обструкции ВОЛЖ у пожилых больных предпочтение отдается АСА. Генетический анализ помогает в проведении дифференциального диагноза, скрининге родственников, а также определении прогноза у больных с ГКМП любого возраста.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда №20-15-00353.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249–54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019

3. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
4. Maron BJ, Harris KM, Spirito P, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500
5. Hardarson T, De la Calzada CS, Curiel R, Goodwin JF. Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1973;2(7844):1462-7. doi: 10.1016/s0140-6736(73)92730-x
6. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al.; EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1784-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehx819
7. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. What Do Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Die from? *Am J Cardiol*. 2016;117(3):434-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.013
8. Maron BJ, Casey SA, Haas TS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Longevity to 90 Years or Older. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1341-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2011
9. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
10. Maron BJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality. Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):98-105. doi: 10.1001/jamacardio.2015.0354
11. Lorenzini M, Anastasiou S, O'Mahony C, et al. Mortality Among Referral Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy vs the General European Population. *JAMA Cardiol*. 2019; p. E1-E8. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4534
12. Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A Molecular Basis for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: A beta Cardiac Myosin Heavy Chain Gene Missense Mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006. doi: 10.1016/0092-8674(90)90274-i
13. Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1978-86. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.061
14. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001620. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001620
15. Anan R, Niimura H, Takenaka T, et al. Mutations in the genes for sarcomeric proteins in Japanese patients with onset sporadic hypertrophic cardiomyopathy after age 40 years. *Am J Cardiol*. 2007;99(12):1750-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.01.066
16. Hirota T, Kitaoka H, Kubo T, et al. Morphologic characteristics of hypertrophic cardiomyopathy of the elderly with cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *Circ J*. 2006;70(7):875-9. doi: 10.1253/circj.70.875
17. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(6):727-37. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025
18. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880-8. doi: 10.1038/gim.2014.205
19. Bagnall RD, Ingles J, Dinger ME, et al. Whole Genome Sequencing Improves Outcomes of Genetic Testing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):419-29. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.078
20. Van Driest SL AM, Ommen SR, Shakur R, et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and α -tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106(24):3085-90. doi: 10.1161/01.cir.0000042675.59901.14
21. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart*. 2010;96(24):1980-4. doi: 10.1136/hrt.2010.200402
22. Jansweijer JA, van Spaendonck-Zwarts KY, Tanck MWT, et al. Heritability in genetic heart disease: the role of genetic background. *Open Heart*. 2019;6(1):e000929. doi: 10.1136/openhrt-2018-000929
23. Cerrone M, Remme CA, Tadros R, et al. Beyond the One Gene-One Disease Paradigm: Complex Genetics and Pleiotropy in Inheritable Cardiac Disorders. *Circulation*. 2019;140(7):595-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954
24. Li L, Bainbridge MN, Tan Y, et al. A Potential Oligogenic Etiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Classic Single-Gene Disorder. *Circ Res*. 2017;120(7):1084-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310559
25. Burns C, Bagnall RD, Lam L, et al. Multiple Gene Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Next-Generation Sequencing. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(4):e001666. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001666
26. Mouton JM, van der Merwe L, Goosen A, et al. MYBPH acts as modifier of cardiac hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients. *Hum Genet*. 2016;135(5):477-83. doi: 10.1007/s00439-016-1649-7
27. Wooten EC, Hebl VB, Wolf MJ, et al. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Variants Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(1):10-8. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.112.965277
28. Perkins MJ Van Driest SL, Ellsworth EG, et al. Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2005;26:2457-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehi438
29. Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart*. 2002;87:270-5. doi: 10.1136/heart.87.3.270
30. Kolder IC, Michels M, Christiaans I, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10):1071-7. doi: 10.1038/ejhg.2012.48
31. Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):123-31. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70241-4
32. Maron MS, Chan RH, Kapur NK, et al. Effect of Spironolactone on Myocardial Fibrosis and Other Clinical Variables in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med*. 2018;131(7):837-41. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.025
33. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):459-67. doi: 10.4065/81.4.459
34. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(1):9-16. doi: 10.1111/j.1447-0594.2009.00572.x
35. Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation*. 1989;79(3):580-9. doi: 10.1161/01.cir.79.3.580
36. Canepa M, Malti O, David M, et al. Prevalence, Clinical Correlates and Functional Impact of Subaortic Ventricular Septal Bulge (From the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am J Cardiol*. 2014;114(5):796-802. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.068
37. Ranasinghe I, Ayoub C, Cheruvu C, et al. Isolated hypertrophy of the basal ventricular septum: characteristics of patients with and without outflow tract obstruction. *Int J Cardiol*. 2014;173(3):487-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.078
38. Turer AT, Samad Z, Valente AM, et al. Anatomic and clinical correlates of septal morphology in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(2):131-9. doi: 10.1093/ejechocardiogr/jeq163
39. Bos JM, Will M, Ommen S, et al. Yield of genetic testing among patients with hypertrophic cardiomyopathy diagnosed after 65 years of age. *JACC*. 2013;61(10):E1305. doi: 10.1016/S0735-1097(13)61305-4

40. Hata Y, Ichimata S, Yamaguchi Y, et al. Clinicopathological and Genetic Profiles of Cases with Myocyte Disarray - Investigation for Establishing the Autopsy Diagnostic Criteria for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2019;8(4):463. doi: 10.3390/jcm8040463
41. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature and typing. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(6):343-50. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008
42. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2019:S0167-5273(19)30935-0. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.051
43. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338
44. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40. doi: 10.1086/504601
45. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2399-403. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.062
46. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105:1407-11. doi: 10.1161/01.cir.0000012626.81324.38
47. Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1106-18. doi: 10.1002/ehf.541
48. Leong KMW, Chow JJ, Ng FS, et al. Comparison of the Prognostic Usefulness of the European Society of Cardiology and American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Risk Stratification Systems for Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(3):349-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.027
49. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. и др. Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты I и II класса по классификации Вогана-Вильямса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):471-8 [Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE, et al. Antiarrhythmic drugs use in elderly patients. Vaughan Williams class I and II drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):471-8 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-471-478
50. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):e783-831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd
51. Liebrechts M, Steggerda RC, Vriesendorp PA, et al. Outcomes of Alcohol Septal Ablation in Younger Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):463-9. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.036
52. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, et al. Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Excellent Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(7):e007673. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007673
53. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk Stratification and Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy ≥60 Years of Age. *Circulation*. 2013;127(5):585-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085
54. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100(6):465-72. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276
55. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al.; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103(9):672-8. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309672
56. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(25):2420-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267
57. Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):189-97. doi: 10.1007/s10741-018-9752-6

Поступила 04.12.2019

Роль магнитно-резонансной томографии у пациентов с аортальным стенозом до и после замены клапана

М.А. Шария¹, Д.В. Устюжанин¹, П.М. Лепилин¹, Т.Э. Имаев¹, А.Е. Комлев¹, А.А. Беляевская¹, С.К. Терновой^{1,2}

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Стратификация риска среди пациентов с аортальным стенозом остается неадекватной, и имеется клиническая необходимость в корректной идентификации пациентов высокого риска, которым стало бы полезно вмешательство на аортальном клапане до развития декомпенсации левого желудочка. С момента публикации результатов исследования PARTNER транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation – TAVI) стала методом выбора при стенозе аортального клапана у неоперабельных пациентов и является реальной альтернативой обычной хирургической замене аортального клапана у пациентов высокого риска. При планировании TAVI и постоперационном наблюдении за пациентом из методов визуализации ведущая роль отводится эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Однако за последнее время возрос интерес исследователей к применению магнитно-резонансной томографии у данной категории пациентов. В обзорной статье рассматривается потенциальная роль применения магнитно-резонансной томографии у пациентов с аортальным стенозом до и после проведения TAVI.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, сердечно-сосудистая магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Шария М.А., Устюжанин Д.В., Лепилин П.М. и др. Роль магнитно-резонансной томографии у пациентов с аортальным стенозом до и после замены клапана. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 70–76. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000657

Role of magnetic resonance imaging in patients with aortic stenosis before and after replacement of the valve

M.A. Shariya¹, D.V. Ustyuzhanin¹, P.M. Lepilin¹, T.E. Imaev¹, A.E. Komlev¹, A.A. Belyaevskaya¹, S.K. Ternovoy^{1,2}

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Risk stratification among patients with aortic stenosis remains inadequate, and there is a clinical need for the correct identification of high-risk patients who would benefit from aortic valve intervention before developing left ventricular decompensation. Since the publication of the results of the PARTNER study, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the method of choice for aortic valve stenosis in inoperable patients and is a real alternative to conventional surgical replacement of the aortic valve in high-risk patients. In planning TAVI and postoperative monitoring of a patient from imaging methods, the leading role is played by echocardiography and multispiral computed tomography. However, in recent years, the interest of researchers in the use of magnetic resonance imaging in this category of patients has increased. The review article examines the potential role of magnetic resonance imaging in patients with aortic stenosis before and after TAVI.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, cardiovascular magnetic resonance imaging.

For citation: Shariya M.A., Ustyuzhanin D.V., Lepilin P.M., et al. Role of magnetic resonance imaging in patients with aortic stenosis before and after replacement of the valve. Therapeutic Archive. 2020; 92 (9): 70–76. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000657

АС – аортальный стеноз

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛЖ – левый желудочек

МР – магнитно-резонансный

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПАР – параротезная аортальная регургитация

ФВ – фракция выброса

ЭхоКГ – эхокардиография

SAVR (surgical aortic valve replacement) – хирургическая замена аортального клапана

TAVI (transcatheter aortic valve implantation) – транскатетерная имплантация аортального клапана

Введение

Стеноз аортального клапана, или аортальный стеноз (АС), является наиболее распространенным заболеванием клапана в развитых странах. На сегодняшний день самое крупное популяционное исследование, представленное Национальным институтом сердца, легких и крови,

включало 11 911 пожилых жителей США. Систематическое эхокардиографическое исследование показало распространенность АС $\leq 0,2\%$ у пациентов до 65 лет и 2,8% лиц старше 75 лет [1]. Европейское исследование Tromso, включавшее 3273 пациентов, сообщало о более высокой распространенности АС – 9,8% у пожилых людей в возрасте от 80 до 89 лет [2].

АС характеризуется уменьшением площади аортального клапана за счет утолщения, фиброза и кальцификации створок клапана. Наиболее частой причиной АС у взрослых являетсясенильная дегенерация аортального клапана с его кальцификацией. Этот процесс прогрессирует с возрастом и включает в себя отложение липидов, воспаление створок и количественное увеличение содержания гидроксиапатита кальция в анатомических структурах аортального клапана. Другие причины АС: двустворчатый аортальный клапан, ревматический вальвулит, инфекционный эндокардит.

АС – прогрессирующее заболевание, которое может длиться десятилетиями и вследствие постоянной перегрузки левого желудочка (ЛЖ) давлением неуклонно приводит к выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической, а затем и систолической сердечной недостаточности. Появление типичных симптомов, таких как одышка, стенокардия и обмороки, тесно связаны с тяжестью заболевания [3].

На протяжении многих лет хирургическая замена аортального клапана (surgical aortic valve replacement – SAVR) являлась эталонным стандартом лечения тяжелого АС. Однако метод имеет ряд ограничений, например, вмешательство нельзя проводить пожилым пациентам, имеющим высокий риск тяжелых послеоперационных осложнений. Появилась необходимость в альтернативном и менее инвазивном подходе, и таковым стал метод транскатетерной имплантации аортального клапана. В 2002 г. произведена первая транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation – TAVI) у человека. Продemonстрировано, что показатели качества жизни, связанные со здоровьем, выше у пациентов, которым выполнена TAVI, чем у больных, которым выполнена SAVR, даже несмотря на бессимптомные церебральные микроинфаркты, которые наблюдаются чаще после TAVI [4].

Процедура TAVI включает в себя имплантацию биопротезного клапана с использованием катетера и не требует применения искусственного кровообращения. Чаще всего операция выполняется с использованием трансфеморального доступа [5].

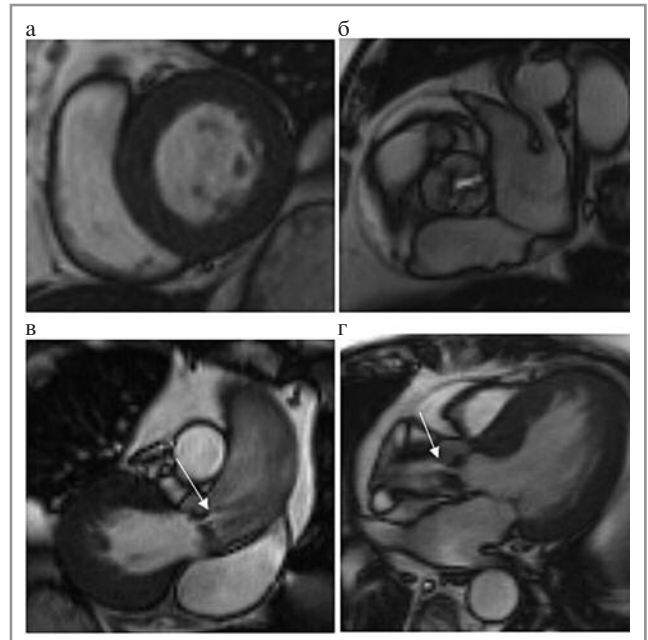


Рис. 1. МР-изображения сердца в кинорежиме, дающие анатомическую и функциональную информацию (собственное наблюдение): а – короткая ось ЛЖ, базальный сегмент, диастол (отмечается концентрическая гипертрофия миокарда); б – трехстворчатый аортальный клапан в систолу; в, г – выносящий тракт ЛЖ, систола (стрелки указывают на стеноз аортального клапана).

Магнитно-резонансная томография

Планирование проведения коррекции АС требует использования ряда методов визуализации, предназначенных как для выбора соответствующего импланта, так и для выявления потенциальных препятствий на пути к успешному выполнению вмешательства. Инструментальные методы диагностики являются необходимым и крайне важным пособием и в послеоперационном, динамическом контроле за пациентами. По мнению большинства исследователей, магнитно-резонансная томография (МРТ) должна входить в диагностический алгоритм у пациентов с АС не только как инструмент, дополняющий эхокардиографию (ЭхоКГ) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), но и как метод, дающий во многом иную информацию до и после коррекции патологии. Например, несмотря на то что фракция выброса (ФВ) ЛЖ остается одним из маркеров сердечной недостаточности, в соответствии с современными рекомендациями ее снижение является поздней и неспецифической особенностью АС, что приводит к поиску альтернативных методов выявления декомпенсации. МРТ может использоваться у пациентов с противопоказаниями к проведению МСКТ, например со сниженной функцией почек, а также в случаях с малоинформативной эхокардиографической картиной или противоречивых результатов различных методов визуализации [6–8].

Сведения об авторах:

Шария Мераб Арчилович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0370-52034

Устюжанин Дмитрий Владимирович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0402-3977

Лепилин Петр Михайлович – ст. науч. сотр. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-2979-2542

Имаев Тимур Эмвярович – д.м.н., рук. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5736-5698

Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-6908-7472

Терновой Сергей Константинович – акад. РАН, д.м.н., проф., засл. деятель науки, рук. отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-00034374-1063

Контактная информация:

Беляевская Алена Антоновна – ординатор отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-63-34; +7(903)261-35-28; e-mail: belant2012@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0697-1484

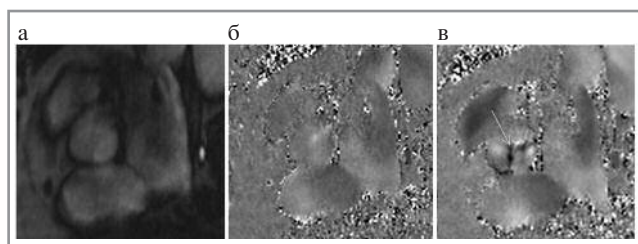


Рис. 2. Фазово-контрастная МРТ (собственное наблюдение): анатомическое (а) изображение через аортальный клапан; фазовые изображения через аортальный клапан в систолу (б) и диастолу (в), отображающие поток через стенозированный аортальный клапан в систолу и поток регургитации в диастолу (стрелка).

МРТ – метод, дающий как морфологическую, так и функциональную информацию, имеет важное значение для оценки клапанного поражения сердца. МРТ высокопроизводительный метод, его точность доказана многими посмертными исследованиями сердца животных и человека [9]. В рамках одного исследования возможно получить изображения высокого качества в любой плоскости, оценить тяжесть поражения клапанов сердца и анатомию связанных с ним крупных сосудов, глобальную и регионарную сократимость. МРТ дает четкую визуализацию субклапанного и надклапанного АС, позволяет оценивать паравальвулярную аортальную регургитацию (ПАР). Кроме того, МРТ позволяет дать тканевую характеристику миокарда, оценить перфузию и жизнеспособность ткани. Стандартная МРТ сердечно-сосудистой системы проводится на задержке дыхания пациентом. Исследование включает серию ортогональных поперечных срезов, длинную (2- и 4-камерные проекции) и короткую ось ЛЖ (через базальный, средний и апикальный сегменты) в кинорежиме [10]. Для оценки клапанного аппарата, объемов ЛЖ и правого желудочка, систолической и диастолической функций, определения массы миокарда и степени гипертрофии миокарда используют изображения, выполненные через анатомические оси сердца и короткую ось ЛЖ в режиме кино-МРТ со светлой кровью (рис. 1).

Важную информацию дает фазово-контрастная магнитно-резонансная (МР) ангиография – методика, измеряющая фазовый сдвиг движущихся протонов внутри магнитного поля по отношению к стационарным протонам (рис. 2). Фазовые изображения восстанавливаются из последовательности «градиентное эхо», и последующая обработка этих данных позволяет провести точные измерения прямого и обратного потока через клапан [10].

Однако основным преимуществом МРТ перед другими методами визуализации является возможность обнаружения фиброза (некроза) миокарда [11]. Для выявления фиброза миокарда с помощью МРТ исследование проводят с внутривенным введением контрастного препарата на основе хелатов гадолиния. МР-исследование выполняется в отсроченную фазу через 12–15 мин после введения. В участках фиброза контраст задерживается, и они на томограммах выглядят «яркими», неизмененный миокард «темный». На сегодняшний день МРТ сердца с отсроченным контрастированием – «золотой стандарт» в оценке очагово-рубцовых изменений миокарда, фиброза и может дать новое представление о патофизиологических процессах в миокарде при АС. Кроме того, программное обеспечение современных МР-томографов дает возможность проводить так называемое T1-картирование мышцы сердца, что позволяет судить

о наличии диффузного фиброза миокарда и степени его выраженности.

В связи с этим наряду с оценкой объемов желудочков и систолической функции Европейское общество кардиологов по лечению АС рекомендует МРТ, у пациентов с парадоксальным низким градиентом, для более детальной оценки восходящей аорты при ее расширении, а также для выявления и количественной оценки фиброза миокарда [12]. В руководствах Американской ассоциации кардиологов также указано, что МРТ может использоваться как дополнение к ЭхоКГ для определения оптимальной тактики лечения пациента [13]. Недавно метод сердечно-сосудистой МРТ включен в руководство по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца [5].

Роль МРТ в предоперационной оценке

АС увеличивает постнагрузку ЛЖ и запускает компенсаторную гипертрофию миокарда ЛЖ. Пациенты с АС имеют выраженные структурные изменения ЛЖ, фиброз и различную степень дегенерации миоцитов. Такие изменения происходят преимущественно в субэндокардиальных слоях, приводя сначала к интерстициальному фиброзу, а затем к полной замене миокарда фиброзной тканью. Патофизиологические механизмы, ответственные за эти изменения, включают чрезмерную активацию системы ренин-ангиотензин, ингибирование системы калликреин-кинин и повышенную экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 и 2-го типа [12].

Фремингемское исследование показало, что увеличение массы миокарда ЛЖ связано с возрастанием сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности независимо от наличия у пациента ишемической болезни сердца (ИБС) или других сердечно-сосудистых факторов риска. У женщин чаще развивается концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с уменьшением объема полости желудочка, тогда как мужчины более склонны к развитию эксцентрической гипертрофии [14]. При отсутствии лечения наблюдается прогрессирующий некроз миоцитов с последующей заменой миокарда фиброзной тканью. Это связано с ненормальным ремоделированием сердца и повышением жесткости желудочков, что ведет к сердечной недостаточности и смерти. Таким образом, фиброз миокарда ЛЖ является объективным маркером декомпенсации, которым можно руководствоваться при определении сроков по проведению вмешательства по замене аортального клапана. Степень гистологически определяемого сердечного фиброза тесно связана с функциональным классом Нью-Йоркской ассоциации сердца [13].

Исторически эталонным стандартом подтверждения фиброза миокарда стала биопсия миокарда, но она инвазивна, подвержена ошибкам выборки и не оценивает все сердце [15]. В настоящее время МРТ с отсроченным контрастированием – основной визуализирующий метод, позволяющий диагностировать фиброз миокарда. Метод отсроченного контрастирования дает возможность непосредственно визуализировать фиброз, который можно дифференцировать от предшествующего инфаркта миокарда. Точность обнаружения очагов фиброза выявляемой МРТ подтверждена исследованиями биопсией во время выполнения операции на аортальном клапане [16]. По данным метаанализа сообщается, что очаги отсроченного контрастирования широко выявляются при стенозе аорты, поражая 1/2 (49,6%) всех пациентов. Причем для подавляющего большинства лиц без ИБС характерен неинфарктный тип накопления (93,6%), в то время как паттерн инфаркта доминировал у пациентов с сопутствующей ИБС

(54,6%). Расчетная степень очагового фиброза, выраженная в процентах от массы, равна 3,83. Фиброз чаще встречается у мужчин и лиц с систолической дисфункцией ЛЖ, пациентов с высокой индексированной массой ЛЖ и высокими индексированными значениями конечного систолического и конечного диастолического объема ЛЖ [17].

Фиброз средних сегментов ЛЖ является прямым и специфическим маркером декомпенсации ЛЖ и тесно связан с показателями функциональных возможностей. Ряд исследований продемонстрировал, что фиброз средних сегментов ЛЖ – независимый предиктор смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смерти. Фиброз среднего сегмента ЛЖ считается маркером для выявления ранних стадий необратимой декомпенсации и коррелирует с худшим исходом [18].

В настоящее время тактика ведения пациентов с АС основана главным образом на оценке состояния клапанов, ФВ и наличии клинической симптоматики, поскольку появление симптомов – это критическая точка в естественном течении стеноза [19]. АС с выраженной клинической симптоматикой и сниженной ФВ рассматривается в клинических рекомендациях как показание класса I для проведения операции. Иными словами, операция выполняется, когда есть симптоматика и низкая ФВ, а это, как показано в ряде исследований, значительно увеличивает хирургический риск и снижает долгосрочную выживаемость. В большом исследовании, в котором изучалось прогностическое значение очагового фиброза, определенного с помощью МРТ, обследованы 194 пациента тяжелым АС, перенесшие SAVR ($n=154$) и TAVI ($n=40$). В течение медианного периода наблюдения (33 мес) 21 пациент, перенесший хирургическую замену клапана, и 20 больных, перенесших TAVI, умерли. При хирургической замене клапана наличие участков фиброза предсказывало более высокую послеоперационную смертность и худшую выживаемость по всем причинам. Результаты исследования показали, что выявление структурных аномалий миокарда ЛЖ с помощью отсроченного контрастирования позволяют прогнозировать смертность после операции. Исследователи сообщают, что применение МРТ может быть полезно для выбора времени операции и оперативного подхода. Отсутствие очагов накопления у пациентов с тяжелым АС выявляет пациентов с низким риском хирургического вмешательства и хорошей долгосрочной выживаемостью, и этим больным показано проведение операции в ранние сроки. С другой стороны, накопление контраста в миокарде указывает на более высокий послеоперационный риск и более низкую выживаемость, и такие пациенты могут быть кандидатами на TAVI вместо классической операции. Хотя, возможно, даже проведение TAVI в случае структурных изменений миокарда не улучшает прогноз, но для окончательных выводов необходимы более крупные исследования. Авторы наблюдали высокую частоту внезапной сердечной смерти у лиц с фиброзом и сделали вывод, что профилактическая установка кардиовертера-дефибриллятора может улучшить долгосрочную выживаемость [20].

Кроме проведения отсроченного контрастирования, которое позволяет выявить очаговый фиброз, МРТ располагает методикой T1-картирования (mapping), позволяющей обнаружить стадию обратимого диффузного интерстициального фиброза и количественно оценить его. T1-картирование позволяет рассчитать долю внеклеточного объема (т.е. долю объема миокарда, которая находится во внеклеточном пространстве), измерить фиброз миокарда в процентах от объема миокарда и индекс внеклеточного объема, ко-

торый оценивает общий объем фиброза по отношению к площади поверхности тела [21]. В исследовании T. Fairbairn 2012 г. отмечено, что после проведения TAVI наблюдается регрессия участков фиброза миокарда, в то время как после проведения SAVR все ранее выявленные участки фиброза сохраняются [18].

Независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с гипертонией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом и у пожилых людей является повышенная жесткость аорты. МРТ позволяет измерять растяжимость аорты (систолическое расширение аорты) и скорость пульсовой волны. Методика обладает рядом преимуществ по сравнению с обычным ультразвуком, прежде всего возможностью воспроизведения небольших изменений жесткости в любом месте, выбранном оператором. МРТ используется для исследования пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, при котором значительно снижена эластичность всего грудного отдела аорты даже без значимого стеноза клапана [22].

Имеются немногочисленные исследования, постулирующие необходимость предоперационной оценки резерва перфузии миокарда у пациентов с АС. Авторы одной из работ сообщают об ассоциации между структурными изменениями миокарда при АС и регрессом резерва перфузии, что может быть объяснено снижением плотности артериол и капилляров, наблюдаемой при ремоделировании ЛЖ и фиброзе. С клинической точки зрения нарушения перфузии миокарда могут быть терапевтической мишенью у пациентов без вмешательства на аортальном клапане и у больных с клинической симптоматикой, которая сохраняется после коррекции. Однако состояние перфузии миокарда у лиц с АС до появления симптомов и бессимптомных пациентов требует дальнейшего исследования [23].

МРТ после замены аортального клапана

Сердечно-сосудистая МРТ – это метод выбора неинвазивного обнаружения и количественной оценки инфаркта миокарда, который можно использовать для выявления повреждений миокарда после лечения АС. Выявление очагового фиброза на постконтрастных изображениях, обусловленного предшествующим инфарктом миокарда, обычно имеет субэндокардиальное или трансмуральное распределение (зависит от тяжести инфаркта) и ограничивается бассейном соответствующей коронарной артерии. В исследовании W. Kim и соавт. [24] у всех пациентов, перенесших TAVI, наблюдалось повышение специфических маркеров повреждения миокарда, однако диагноз острого инфаркта по результатам МРТ поставлен только в 18% случаев. В группе пациентов с инфарктом миокарда, диагностируемым с помощью МРТ, отмечалось значительное снижение функции ЛЖ. Авторы считают, что ишемические участки повреждения после TAVI эмболического генеза. В целом необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической значимости зон инфаркта, выявленных при проведении МРТ, после выполнения TAVI.

Как известно, гипертрофия ЛЖ при АС является патофизиологической адаптацией, приводящий к ремоделированию миокарда. Восстановление же клапанной функции приводит к «обратному ремоделированию» ЛЖ, определяемому как снижение массы миокарда, уменьшение объема и улучшение функции. Метод МРТ обеспечивает большую точность в сравнении со стандартной ЭхоКГ в количественном определении объема и массы ЛЖ, что позволяет детально

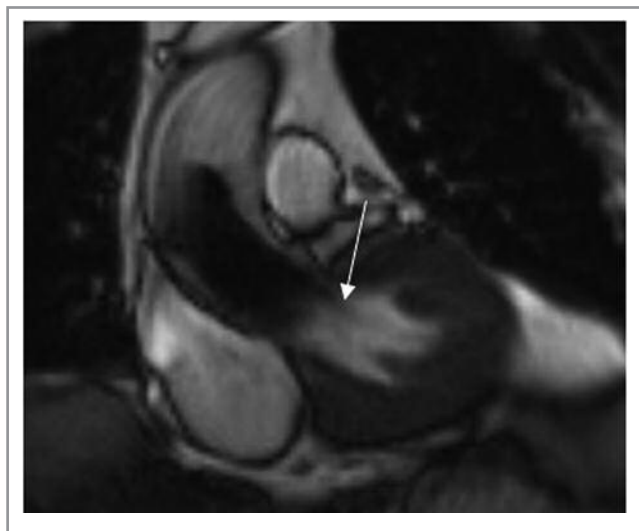


Рис. 3. MR-изображение после транскатетерной трансфеморальной малоинвазивной имплантации аортального клапана (собственное наблюдение). Стрелкой указан низкоинтенсивный поток ПАР.

характеризовать обратное ремоделирование как после SAVR, так и TAVI.

Авторы одной из работ провели прямое сравнение изменений MR-картины до и через 6 мес после вмешательства (25 SAVR, 25 TAVI). И по результатам работы представили данные, демонстрирующие, что проведение TAVI значительно снижало градиент давления и приводило к уменьшению фиброза. TAVI сопоставима с SAVR по показателям обратного ремоделирования. Касаемо регресса фиброза авторы оговаривают, что это требует уточнения и проведения не только отсроченного контрастирования, но и T1-картирования. Интересно, что и обратное ремоделирование правого желудочка оказалось более благоприятным также после TAVI [25].

Процедура TAVI включает в себя баллонную предилатацию нативного аортального клапана и установку биопротеза внутри естественного каркаса, образованного кальцинированными створками и фиброзным кольцом. Массивный асимметричный кальциноз створок, неадекватный выбор типа и размера транскатетерного протеза и ошибки в его позиционировании могут привести к возникновению ПАР. Наряду с развитием нарушений ритма и проводимости, ПАР является наиболее значимым осложнением операций TAVI (рис. 3). Потенциально связано с ПАР и нарушение систолической функции правого желудочка на ранней стадии после TAVI [26]. По мнению большинства исследователей, пациенты с ПАР имеют худший отдаленный прогноз. Умеренная или тяжелая аортальная регургитация после TAVI является независимым предиктором смертности в послеоперационном периоде от 30 дней до 1–2 лет. Связь ПАР с повышенной смертностью отмечена в исследовании PARTNER. В исследовании W. Kodali 2015 г. показано, что в течение года после проведения замены аортального клапана повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и повторная госпитализация коррелировали с прогрессированием ПАР [27].

Высказывается мнение, что трансторакальная ЭхоКГ недооценивает ПАР и уступает в этом МРТ, которая не подвержена влиянию артефактов от протеза, позволяет проводить полное количественное определение объема регургитации независимо от типа клапана и количества

струй. Кроме того, с помощью МРТ выполняется комплексная оценка последствий ПАР, влияющих на объем и функцию ЛЖ [28, 29].

Будущие направления

MR-спектроскопия. Содержание триглицеридов в миокарде может быть количественно оценено с помощью MR-спектроскопии и ряда других методов. Исследования показали независимую корреляцию между степенью жировой дистрофии миокарда и снижением систолической и диастолической функций. MR-спектроскопия использована для диагностики наличия жировой дистрофии миокарда у пациентов с тяжелым АС. Содержание миокардиального жира подтверждено гистологически. Повышенное содержание жира коррелировало со степенью нарушения сократимости ЛЖ, несмотря на нормальные значения ФВ. Также с помощью MR-спектроскопии отмечены обратимость жировой дистрофии миокарда и восстановление сократительной функции ЛЖ после проведения SAVR [30]. Аналогичные работы по оценке выраженности липидной инфильтрации миокарда до и после TAVI в доступной нам литературе не встречаются.

Feature tracking – функция отслеживания деформации миокарда является новой MR-методикой (аналог Speckle tracking при ультразвуковом исследовании), с помощью которой проводится полуавтоматический анализ стандартных киноизображений. Количественная оценка сократимости миокарда и скорости его деформации позволяет провести четкую функциональную оценку мышечных волокон ЛЖ, оценить сократительную дисфункцию, предшествующую общему снижению ФВ. Во многих случаях методика Feature tracking демонстрирует тонкие нарушения сократимости, не видимые на ЭхоКГ. В работе группы авторов с помощью данной методики проанализирована функция ЛЖ у двух групп пациентов с различным доступом для замены аортального клапана: трансапикальным и трансфеморальным. Анализ результатов показал снижение сократительной способности верхушки ЛЖ после трансапикального доступа [31]. В ряде работ показано, что дисфункция глобальной продольной деформации является независимым предиктором смертности у пациентов со стенозом аорты, превосходящим ФВ или визуальную оценку движения стенок [32, 33].

4D-визуализация потока. Прогресс фазово-контрастной MR-ангиографии привел к развитию методики с кодированием потока во всех трех пространственных направлениях и измерением времени в течение сердечного сокращения (3D + время = 4D). Таким образом, 4D-визуализация кодирует величину скорости и направление каждого вокселя в пределах области исследования за несколько сердечных циклов. 4D-визуализация потока позволяет оценить, как влияет характер кровотока в аорте на ремоделирование аорты после замены аортального клапана. В одной из пилотных работ показано, как отличается кровоток после замены клапана от физиологического потока. Вместо физиологического центрального потока у всех пациентов (как после TAVI, так и после SAVR) имелись эксцентричные струи потока, в основном направленные к правой передней стенке аорты. По сравнению с контрольной группой у пациентов после SAVR отчетливая завихренность, в то время как после TAVI кровоток в восходящей аорте имел спиральный характер [34]. Будущие исследования, вероятно, покажут, способна ли методика МРТ – 4D-визуализация потока оценить, как влияет характер кровотока в восходящей аорте на ее ремоделирование после замены аортального клапана.

Заключение

Несмотря на то что традиционные методы визуализации (ЭхоКГ, МСКТ) играют ведущую роль до и после проведения TAVI, возрастает роль МРТ в диагностическом алгоритме у пациентов с АС. Экспериментальные работы применения *in vivo* МРТ в реальном времени при проведении TAVI показали, что метод обеспечивает точное осевое выравнивание протеза [25]. Необходимы дальнейшие исследования потенциала, присущего МРТ как комплексному инструменту ви-

зуализации, в улучшении планирования хирургического вмешательства при АС, количественной оценке специфических послеоперационных осложнений, изучении процессов обратного ремоделирования сердца и аорты после хирургической коррекции АС. Требуют подтверждения пока немногочисленные данные о том, что МРТ может выступать в роли дополнительного инструмента для прогнозирования клинических исходов при хирургическом и эндоваскулярном лечении АС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
2. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*. 2013;99(6):396-400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265
3. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31(4):416-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehp575
4. Uddin A, Fairbairn TA, Djoukhader IK, et al. Consequence of cerebral embolism after transcatheter aortic valve implantation compared with contemporary surgical aortic valve replacement: effect on health-related quality of life. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):e001913. doi: 10.1161/circinterventions.114.001913
5. Mahon C, Mohiaddin RH. The emerging applications of cardiovascular magnetic resonance imaging in transcatheter aortic valve implantation. *Clin Radiol*. 2019. pii: S0009-9260(19)30656-7. doi: 10.1016/j.crad.2019.11.011
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Group ESCSD, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
7. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, et al. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):938-45. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002041
8. Терновой С.К., Никонова М.Э., Веселова Т.Н. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана. *REJR*. 2013;3(1):43-9 [Ternovoy SK, Nikonova ME, Veselova TN, et al. Multislice computed tomography in planning of transcatheter aortic valve implantation. *REJR*. 2013;3(1):43-9 (In Russ.)].
9. Childs H, Ma L, Ma M, et al. Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:40. doi: 10.1186/1532-429X-13-40
10. Терновой С.К. Томография сердца. М., 2018 [Ternovoy SK. Heart tomography. Moscow, 2018 (In Russ.)].
11. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):18-29. doi: 10.1038/nrcardio.2014.159
12. Milano AD, Faggian G, Dodonov M, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(4):830-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.024
13. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:577-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772
14. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1
15. Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:891-903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013
16. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.074
17. Balciunaite G, Skorniakov V, Rimkus A, et al. Prevalence and prognostic value of late gadolinium enhancement on CMR in aortic stenosis: meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(1):640-51. doi: 10.1016/j.crad.2018.07.095
18. Fairbairn T, et al. The effect of myocardial fibrosis on ventricular remodeling following valve replacement for severe aortic stenosis. A CMR study comparing transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement. *J Cardiovasc Magnetic Resonance*. 2012;14(Suppl. 1):O71. doi: 10.1186/1532-429X-14-S1-O71
19. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2141-51. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.002
20. Barone-Rochette G, Pierard S, De Meester de Ravenstein C, et al. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):144-54. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.612
21. Bing R, Dweck MR. Myocardial Fibrosis in Low-Flow Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):e009187. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009187
22. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJ, et al. Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1660-5. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.044
23. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):182-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.09.022
24. Kim WK, Rolf A, Liebetau C, et al. Detection of myocardial injury by CMR after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:349-57. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.052
25. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, et al. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2013;99(16):1185-91. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303927
26. Crouch G, Bennetts J, Sinhal A, et al. Early effects of transcatheter aortic valve implantation and aortic valve replacement on myocardial function and aortic valve hemodynamics: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(2):462-70. doi: 10.1016/j.jtcvs
27. Kodali WS, Pibarot P, Williams M, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(7):449-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehu384
28. Crouch G, Tully P, Bennetts J, et al. Quantitative assessment of paravalvular regurgitation following transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:32. doi: 10.1186/s12968-015-0134-0
29. Musa TA, Plein S, Greenwood JP. The role of CMR in the assessment of severe aortic stenosis and in post-procedural evaluation following TAVI and surgical AVR. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(3):259-73. doi: 10.21037/qims.2016.06.05

30. Mahmood M, Bull S, Suttie JJ, et al. Myocardial steatosis and left ventricular contractile dysfunction in patients with severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):808-16. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000559
31. Meyer CG, Frick M, Lotfi S, et al. Regional left ventricular function after transapical vs. transfemoral transcatheter aortic valve implantation analysed by cardiac magnetic resonance feature tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1168-76. doi: 10.1093/ehjci/jeu103
32. Kearney LG, Lu K, Ord M, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(10):827-33. doi: 10.1093/ehjci/jes115
33. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, et al. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):719-25. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.977348
34. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Trauzeddel RF, Barker AJ, et al. Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement – a pilot study using 4D-flow MRI. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):426-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.034

Поступила 02.03.2020

Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат

С.Е. Грацианская¹, З.С. Валиева¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) сосредоточено на трех сигнальных путях: путь оксида азота (NO), путь эндотелина и путь простациклина. Риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, который одобрен для лечения ЛАГ и неоперабельной и рецидивирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ. В обзоре приведены данные клинических исследований, показывающие положительное влияние риоцигуата на функциональный и гемодинамический профиль пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В течение последних лет широко обсуждается вопрос о возможности оптимизации терапии за счет замены препаратов, которые воздействуют на одну мишень патогенеза. Так, у стимуляторов растворимой гуанилатциклазы есть очевидные преимущества перед ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), среди которых – способность риоцигуата оказывать фармакологические эффекты (за счет NO-независимого механизма действия) даже в условиях сниженной продукции NO. Перевод с ИФДЭ-5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным, согласно данным исследований, представленных в обзоре. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии Евразийской ассоциации кардиологов от 2019 г. эта стратегия одобрена при неэффективности терапии ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ III функционального класса.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат.

Для цитирования: Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000717

The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat

S.E. Gratsianskaya¹, Z.S. Valieva¹, T.V. Martynyuk^{1,2}

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is focused on three signaling pathways: the NO pathway, the endothelin pathway, and the prostacyclin pathway. Riociguat is the only representative of stimulators of the soluble guanylate cyclase (sGC) class that is approved for the treatment of PAH and inoperable and persistent/recurrent CTEPH. The review presents data from clinical trials showing a positive effect of riociguat on the functional and hemodynamic profile of patients with PAH and CTEPH. In recent years there has been much discussion about the possibility of optimizing therapy by switching to drugs that affect a single pathogenesis target. Thus, sGC stimulants have obvious advantages over phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors, including the ability of riociguat to exert pharmacological effects (due to a NO-independent mechanism of action) even in conditions of reduced NO production. Switching from PDE-5 to riociguat may be safe and appropriate, according to clinical trials presented in the review. In accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the Eurasian Association of cardiologists from 2019, this strategy is approved when PDE5 therapy is ineffective in patients with PAH FC III (WHO).

Keywords: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, stimulators of the soluble guanylate cyclase, riociguat.

For citation: Gratsianskaya S.E., Valieva Z.S., Martynyuk T.V. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000717

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
ДИ – доверительный интервал
ДЛА – давление в легочной артерии
ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛАГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия после коррекции врожденных пороков сердца
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ЛТЭ – легочная тромбэндартерэктомия
ПЖ – правый желудочек
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NO – оксид азота
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего ДЛА (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1].

В современной классификации ЛГ на основании сходства патогенетических особенностей, клинической картины, подходов к диагностике и лечению выделяется пять клинических групп (табл. 1) [2, 3].

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в лечении легочной артериальной гипертензии – ЛАГ (группа I). Гемодинамическими характеристиками являются: срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания легочной артерии (ЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и повышенное ЛСС (более 3 единиц Вуда) [1, 3–5]. В настоящее время лечение ЛАГ сосредоточено на трех сигнальных путях: путь оксида азота (NO), путь эндотелина и путь простаглицлина. Медикаментозная терапия позволяет добиться клинического, функционального и гемодинамического улучшения [6]. На мишень патогенеза ЛАГ – NO/циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) можно воздействовать с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5), а также стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Последние повышают биосинтез цГМФ посредством прямой стимуляции фермента, подобно NO, и путем сенситизации фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [7, 8].

Препарат риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов рГЦ, который одобрен для лечения ЛАГ с 2013 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, а с 2014 г. – Европейским медицинским агентством [9–11]. Риоцигуат зарегистрирован в России 25 сентября 2014 г. [10]. Показаниями к назначению препарата стали неоперабельная хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) или персистирующая/рецидивирующая ХТЭЛГ после хирургического вмешательства (группа IV) и ЛАГ – группа I (следующие формы: идиопатическая или наследуемая ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани) у взрослых [3, 5, 10–12].

Риоцигуат при ЛАГ

Исследования по применению риоцигуата у пациентов с ЛАГ посвящены оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата. Высокая клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата отмечались в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы PATENT-1. Профиль безопасности и переносимости препарата – предмет изучения открытого длительного исследования III фазы PATENT-2 [13–15].

Исследование PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) – многоцентровое рандомизированное

платцебо-контролируемое исследование III фазы – выполнялось у 443 пациентов с ЛАГ, ранее не получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию или ранее принимавших антагонисты рецепторов эндотелина или простаноиды, за исключением внутривенных форм. Больные были рандомизированы в соотношении 4:1:2 для получения риоцигуата в разовой дозе до 2,5 мг, в дозе до 1,5 мг или плацебо. Первичной конечной точкой стала динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика функционального класса – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ), ЛСС, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий уретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (опросники EQ-5D и LPH), а также время до развития клинического ухудшения к 12-й неделе и безопасность лечения [13].

Пациенты (98%, $n=396$), завершившие III фазу исследования PATENT-1, приняли участие в длительном открытом клиническом исследовании PATENT-2 для изучения безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом, а также для оценки стабильности эффекта. Улучшение Д6МХ, которое наблюдалось в PATENT-1, в целом оставалось стабильным до 1 года в рамках исследования PATENT-2. Также наблюдались стойкое снижение NT-proBNP, улучшение ФК (ВОЗ) и некоторых других показателей. Выживаемость пациентов в исследовании PATENT-2 составила 97% (95% доверительный интервал – ДИ 95–98) к концу 1-го года исследования; 93% (90–95) к концу 2-го года исследования. В исследовании PATENT-2 не наблюдались новые сигналы безопасности риоцигуата, а профиль нежелательных явлений риоцигуата был схож с таковым в PATENT-1. В исследовании PATENT-2 показано, что риоцигуат хорошо переносится и имеет благоприятный профиль эффективности у пациентов с ЛАГ, причем как у «наивных» больных, так и у пациентов, которые уже получают терапию антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами. Данные исследования подтвердили эффективность риоцигуата у пациентов с ЛАГ разной этиологии на основе улучшения первичной и вторичной конечных точек с приемлемым профилем безопасности [14, 15].

При субанализе популяции пациентов с ЛАГ после коррекции врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС), включенных в PATENT-1/PATENT-2, S. Rosenkranz и соавт. отметили прирост Д6МХ к 12-й неделе терапии риоцигуатом на 39 ± 60 м по сравнению с плацебо (0 ± 42 м). Кроме того, отмечались снижение ЛСС (-250 ± 410 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ против -66 ± 632 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$), NT-proBNP (-164 ± 317 пг/мл против -46 ± 697 пг/мл) и улучшение ФК (ВОЗ): 21%/79%/0% против 8%/83%/8% с улучшением/стабилизацией/ухудшением ФК. Риоцигуат показал устойчивую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с ЛАГ-ВПС в течение 2 лет. Несмотря на то, что в данном post-hoc-анализе отмечался положительный результат, следует помнить, что риоцигуат не зарегистрирован по показанию ЛАГ-ВПС. Для уверенности в эффективности и безопасности риоцигуата у данной подгруппы пациентов необходимы дальнейшие исследования [12, 16].

В открытом исследовании IV фазы MOTION (NCT02191137) при монотерапии риоцигуатом у пациентов

Сведения об авторах:

Валиева Зарина Солтановна – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Контактная информация:

Грацианская Светлана Евгеньевна – лаборант-исследователь отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-68-33, +7(926)233-70-50; e-mail: s.gratsianskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370

Таблица 1. Клиническая классификация [3]

I. ЛАГ:

- 1.1. ИЛГ
- 1.2. Наследуемая (мутации BMPR2, др.)
- 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.3. портальной гипертензией
 - 1.4.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.5. шистосомозом
- 1.5. ЛГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз)
- 1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных

II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца:

- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Клапанные пороки
- 2.4. Врожденная/приобретенная обструкцияносящего/выносящего тракта левого желудочка
- 2.5. Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен

III. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии:

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Гипоксия при отсутствии заболеваний легких
- 3.5. Нарушения дыхания во время сна
- 3.6. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.7. Высокогорная ЛГ
- 3.8. Аномалии развития легких

IV. ЛГ вследствие обструкции ЛА:

- 4.1. ХТЭЛГ
- 4.2. Другие обструкции ЛА (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)

V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза:

- 5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
- 5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)
- 5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше)
- 5.4. Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)
- 5.5. Сложные врожденные пороки сердца

($n=66$) с ЛАГ первичной конечной точкой стала оценка опросника «Жизнь с легочной гипертензией» к 24-й неделе терапии. Вторичными конечными точками стали изменение ФК (ВОЗ), Д6МХ, одышки по Боргу и безопасности. В результате улучшение общего балла опросника достоверно наблюдалось на 4-й неделе и сохранялось на 24-й неделе. Кроме того, наблюдались улучшение ФК (ВОЗ), показателей модифицированной шкалы одышки по Боргу и прирост

Д6МХ на 24-й неделе. Таким образом, терапия риоцигуатом оказала положительное влияние на эффект лечения, согласно мнению пациентов, хорошую переносимость, а профиль безопасности был идентичен наблюдаемым в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [17].

N. Jungmann и соавт. изучали ингибирующую силу различных схем антиретровирусных препаратов на метаболический клиренс риоцигуата для оценки возможности терапии при ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ. Проводилась оценка ингибирующего потенциала компонентов шести антиретровирусных комбинаций (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил, рилпивири/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил, абакавир/долутегравир/ламивудин и двух режимов, усиленных ритонавиром) на метаболизм риоцигуата в рекомбинантных человеческих CYP1A1 и CYP3A4, а также в гепатоцитах человека, проявляющих активность как CYP1A1, так и CYP3A4. Проведена корреляция *in vitro*–*in vivo* между расчетным и наблюдаемым увеличением экспозиции риоцигуата *in vivo*. В результате при использовании обеих систем *in vitro* прогнозируемое увеличение экспозиции риоцигуата было наиболее высоким при использовании компонентов абакавир/долутегравир/ламивудин, за которыми следовали другие схемы лечения. Дальнейшие эксперименты на гепатоцитах человека подтвердили, что CYP1A1 является преобладающим ферментом в метаболическом клиренсе риоцигуата. Таким образом, антиретровирусная терапия, содержащая мощный ингибитор CYP1A1 абакавир, оказала наибольшее влияние на метаболический клиренс риоцигуата. Влияние препаратов, содержащих только сильные ингибиторы CYP3A4, например ритонавир, было менее выраженным. Следует помнить, что, как и при ЛАГ-ВПС, при ЛАГ-ВИЧ риоцигуат не зарегистрирован в Российской Федерации, а полученные в настоящей работе данные служат хорошим основанием для дальнейших клинических исследований [12, 18].

Риоцигуат при ХТЭЛГ

Применение риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ изучалось в РКИ CHEST-1 и длительном исследовании CHEST-2 (The Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1). В двойном слепом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании III фазы случайным образом назначались риоцигуат и плацебо 261 пациенту с неоперабельной ХТЭЛГ, или персистирующей (резидуальной), или рецидивирующей ЛГ после тромбэндартерэктомии. Первичной конечной точкой была динамика Д6МХ к 16-й неделе исследования. Вторичные конечные точки включали изменение ЛСС, уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ), времени до клинического ухудшения, степени одышки по Боргу, а также оценку качества жизни (опросники EQ-5D и LPH) и изучение безопасности лечения. В результате Д6МХ в среднем увеличилась на 39 м в группе риоцигуата по сравнению с уменьшением в среднем на 6 м в группе плацебо ($p<0,001$). ЛСС уменьшилось на 226 динхсхсм⁻⁵ в группе риоцигуата и увеличилось на 23 динхсхсм⁻⁵ в группе плацебо ($p<0,001$). Терапия риоцигуатом также приводила к значительному снижению уровня NT-proBNP ($p<0,001$) и улучшению ФК (ВОЗ); $p=0,003$. Из серьезных нежелательных явлений отмечены правожелудочковая недостаточность (у 3% пациентов в каждой группе) и синкопальные состояния (у 2% больных в группе риоцигуата и у 3% – в группе плацебо) [19]. В многоцентровом открытом несравнительном исследовании CHEST-2 изучались

главным образом профиль безопасности и переносимости длительного лечения риоцигуатом. Всего 237 из 243 пациентов, завершивших участие в CHEST-1, вошли в CHEST-2. При наблюдении за пациентами в течение года улучшения Д6МХ, ФК по ВОЗ и др., которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранились. Профиль нежелательных явлений риоцигуата был схож с таковым в CHEST-1. Общая выживаемость пациентов в CHEST-2 составила 97% (95% ДИ 93–98) к концу 1-го года исследования [20]. Таким образом, риоцигуат значительно повышал толерантность к физической нагрузке и снижал ЛСС у пациентов с ХТЭЛГ; характеризовался благоприятным профилем безопасности в краткосрочной и долгосрочной перспективе [19, 20].

После успеха III фазы РКИ CHEST-1 у пациентов с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей после легочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭ) ХТЭЛГ проведено исследование раннего доступа EAS (NCT01784562), целью которого стала оценка безопасности и переносимости риоцигуата в реальной клинической практике ($n=300$) и обеспечения раннего доступа к препарату – после успешно завершённого исследования CHEST-1 и до официальной регистрации. Для оценки профиля эффективности изучали изменение Д6МХ и ФК (ВОЗ). В результате 86% пациентов ($n=258$) завершили исследование, медиана продолжительности терапии составила 47 нед. Безопасность и переносимость препарата была схожей как у ранее не леченных пациентов, так и у пациентов с предшествующей ЛАГ-специфической терапией, которая была отменена минимум за 3 дня до включения в исследование. Отмечался прирост Д6МХ на 33 ± 42 м к 12-й неделе без клинически значимых различий между подгруппами смены терапии и ранее не леченных пациентов. После 12 нед лечения у 22% пациентов отмечалось улучшение ФК (ВОЗ), у 73% – сохранялся прежний ФК, ухудшение ФК отмечалось лишь у 5% пациентов [21].

M. van Thor и соавт. оценивали долгосрочную эффективность риоцигуата у 36 пациентов (50% женщин) с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ. Средний возраст пациентов составил $64,9\pm 12,1$ года, исходная Д6МХ – 337 ± 138 м, у 54% больных отмечался ФК III/IV (ВОЗ). Выживаемость больных и выживаемость без событий клинического ухудшения через 3 года после начала терапии риоцигуатом составляли 94 и 78% соответственно. Также отмечались значимый прирост Д6МХ, улучшение ФК (ВОЗ) и снижение NT-proBNP по сравнению с исходными данными [22].

P. Jansa и соавт. ретроспективно оценивали влияние риоцигуата на клинические показатели и качество жизни пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей после ЛТЭ формами ХТЭЛГ. В исследование включен 51 пациент. В среднем после 5 мес лечения риоцигуатом наблюдались следующие улучшения по сравнению с исходным: прирост Д6МХ ($p=0,066$); улучшение балла согласно опроснику качества жизни EQ5D-5L ($p=0,020$) и общей самооценке состояния здоровья ($p=0,001$); улучшение ФК (ВОЗ) у 24,3% пациентов. В среднем после 11,2 мес лечения риоцигуатом наблюдались следующие положительные изменения по сравнению с исходным: прирост Д6МХ ($p=0,006$); улучшение общей самооценки состояния здоровья ($p=0,009$); улучшение ФК (ВОЗ) у 46,4% пациентов. Отмечалась хорошая переносимость риоцигуата: только 4 пациента сообщили о побочных эффектах препарата, что в одном случае потребовало госпитализации, а в двух – прекращения лечения. Годичная выживаемость составила 89,1%. Таким образом, на фоне терапии риоцигуатом у пациентов с неоперабельной или

персистирующей/рецидивирующей после ЛТЭ формами ХТЭЛГ продемонстрированы благоприятные эффекты длительного лечения препаратом с улучшением функционального статуса и качества жизни пациентов, а также клинического течения заболевания в условиях реальной клинической практики [23].

C. Tsai и соавт. ретроспективно оценивали влияние риоцигуата на легочную гемодинамику у пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ ($n=11$). Медиана продолжительности лечения риоцигуатом составила 12 мес, и все 11 пациентов хорошо переносили терапию риоцигуатом в дозе 7,5 мг/сут. По данным КПОС отмечалось значимое снижение срДЛА и ЛСС с 41 ± 8 мм рт. ст. до 38 ± 9 мм рт. ст. ($p=0,045$) и с 787 ± 417 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ до 478 ± 267 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ ($p=0,007$) соответственно. У 9 из 11 пациентов отмечалось достоверное улучшение ФК (ВОЗ), а у 2 пациентов ФК остался прежним ($p=0,004$). Кроме того, уровни NT-proBNP также достоверно снизились с 281 [117; 5943] пг/мл до 226 [48; 1276] пг/мл ($p=0,021$). Таким образом, терапия риоцигуатом улучшила как клинические симптомы, так и легочную гемодинамику у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ [24].

Известно, что повреждение легочного эндотелия оказывает негативное влияние на поддержание нормальной функции легочных сосудов. Такое повреждение приводит к замедлению лизиса тромба и ремоделированию сосудов при ХТЭЛГ. Хотя клетки-предшественники эндотелия могут быть включены в неоваскуляризацию во время сосудистой репарации, их функция при ХТЭЛГ до сих пор не изучена, особенно при увеличении активности рГЦ. К. Yamamoto и соавт. оценили влияние клеток-предшественников эндотелия на его функцию и сравнили влияние стимулятора рГЦ – риоцигуата на число и функцию циркулирующих клеток-предшественников в двух группах пациентов с ХТЭЛГ. Они включали соответственно 16 «наивных» пациентов и 14 пациентов, получавших терапию риоцигуатом. В результате число циркулирующих клеток-предшественников эндотелия в группе риоцигуата было значительно выше, чем в группе без терапии. Уровни экспрессии генов, связанные с ангиогенезом, были значительно выше в группе риоцигуата. Степень формирования сосудистой трубки под влиянием клеток-предшественников эндотелия и способность миграции микрососудистых эндотелиальных клеток легких человека в группе риоцигуата были выше, чем в группе «наивных» пациентов. Ангиогенная способность миграции микрососудистых эндотелиальных клеток легких человека, стимулированных клетками-предшественниками, в группе риоцигуата была повышена по сравнению с таковой при назначении стимулятора рГЦ, BAU 41-2272. Эти результаты указывают на то, что риоцигуат может индуцировать продукцию клеток-предшественников эндотелия, выполняя защитную роль через модуляцию эндотелиальных функций, связанных с ХТЭЛГ. Полученные результаты требуют изучения в дальнейших исследованиях [25].

Представляет интерес российский опыт лечения пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Так, по данным Российского регистра, при анализе профиля ЛАГ-специфической терапии группа неоперабельной ХТЭЛГ чаще, в сравнении с идиопатической ЛГ (ИЛГ), получала стартовую комбинированную терапию (75% против 5% соответственно). Комбинация риоцигуата и илопроста назначалась в 40% случаев при ХТЭЛГ. Пятилетняя выживаемость достигла 93% у пациентов с ХТЭЛГ против 86,5% в группе ИЛГ [26].

В современных рекомендациях по лечению ЛГ представлена модель стратификации риска, охватывающая целый ряд параметров, позволяющих классифицировать пациентов на группы низкого, среднего или высокого риска прогрессирования заболевания в течение 1 года [1, 5, 27]. Три сокращенных варианта этой модели были ранее оценены у пациентов с ЛАГ во французском, шведском регистрах и регистре COMPERA [28–30]. Целью исследования M. Humbert и соавт. стала оценка трех сокращенных методов стратификации риска пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ применительно к пациентам, включенным в РКИ PATENT-1/2 и CHEST-1/2 с риоцигуатом исходно и при проспективном наблюдении. Выживаемость и выживаемость без клинического ухудшения оценивались у пациентов в каждой группе риска. В результате исследования показано, что на фоне терапии риоцигуатом при всех трех методах стратификации риска отмечалось улучшение профиля риска у пациентов как с ЛАГ, так и ХТЭЛГ через 12 нед терапии. Таким образом, терапия риоцигуатом способствовала улучшению группы риска у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [31].

А. Магга и соавт. оценивали размер и функцию правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии на фоне длительной терапии риоцигуатом у пациентов ($n=71$) с ЛАГ – 45% и ХТЭЛГ – 55% (исследование RIVER). Пациенты, ранее включенные в исследования с риоцигуатом и в дальнейшем получавшие препарат на протяжении 3–12 мес, были включены в данное исследование. Эхокардиографию проводили исходно и на визитах наблюдения к 3, 6 и 12-му месяцу. Исходно срДЛА составило 46 ± 10 мм рт. ст., а ЛСС – 700 ± 282 дин $\times$ с $\times$ см 5 . Через 6 мес площадь правого предсердия и ПЖ, толщина стенки ПЖ, скорость трикуспидальной регургитации демонстрировали значительное снижение. Через 12 мес у пациентов, получавших риоцигуат, наблюдались значительное уменьшение размера правого предсердия ($-2,6\pm 4,4$ см 2 , 95% ДИ $-3,84$ – $1,33$; $p<0,001$, $n=49$) и площади ПЖ ($-3,5\pm 5,2$ см 2 , 95% ДИ $-5,1$ – $1,9$; $p<0,001$, $n=44$), толщины стенки ПЖ ($-0,76\pm 2,2$ см 2 , 95% ДИ $-1,55$ – $0,03$; $p=0,023$, $n=32$), достоверное увеличение TAPSE ($2,95\pm 4,78$ мм, 95% ДИ $1,52$ – $4,39$; $p<0,001$, $n=45$), изменение фракционной площади ПЖ ($8,12\pm 8,87$ мм, 95% ДИ $4,61$ – $11,62$; $p<0,001$, $n=27$). Таким образом, у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ, получавших длительную терапию риоцигуатом, отмечались значимое уменьшение размеров правых отделов сердца и улучшение функции ПЖ [32].

Стратегия переключения

В течение последних лет широко обсуждается вопрос о возможности оптимизации терапии за счет замены препаратов, которые воздействуют на одну мишень патогенеза [1, 33]. Так, у стимуляторов рГЦ есть очевидные преимущества перед ИФДЭ-5, среди которых способность риоцигуата оказывать фармакологические эффекты (за счет NO-независимого механизма действия) даже в условиях сниженной продукции NO [1, 3].

В открытом неконтролируемом несравнительном пилотном исследовании RESPITE изучалась стратегия смены терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ III ФК (ВОЗ). Исследование состояло из двух периодов: 8 нед титрации дозы до 2,5 мг 3 раза в сутки, затем 16 нед терапии риоцигуатом. В результате к 24-й неделе приема риоцигуата отмечались прирост ДбМХ, улучшение ФК (ВОЗ), снижение ЛСС и уровня NT-proBNP, увеличение сердечного индекса, а также другие улучшения [34].

В международном многоцентровом неконтролируемом ретроспективном исследовании CAPTURE изучалась стратегия переключения с предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат у пациентов с ЛАГ, или неоперабельной, или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ (NCT02545465). Критериями включения стали возраст ≥ 18 лет, верифицированный диагноз ЛАГ, или неоперабельной, или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ, смена терапии на риоцигуат с другой лекарственной терапии по поводу ЛГ, документально оформленные данные за период 5 мес, подписанное информированное согласие. В исследование не включались пациенты, которые получали риоцигуат в качестве дополнительной комбинированной терапии в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина или аналогами простагличина. Проводился ретроспективный анализ данных 125 пациентов за 12 мес до смены терапии и спустя 5 мес после. Исходно в исследовании в общей группе 66% пациентов имели III ФК (ВОЗ), 68% пациентов выборки – больные ХТЭЛГ. У 80% пациентов происходила смена терапии на риоцигуат с ИФДЭ-5. Наиболее частой причиной смены терапии на риоцигуат стала недостаточная эффективность предшествующей терапии (84% в общей популяции). После смены терапии многие пациенты с ЛАГ получали двойную или тройную комбинированную терапию в сочетании с риоцигуатом, в то время как большинство пациентов с ХТЭЛГ получали монотерапию риоцигуатом. Результаты исследования CAPTURE показали, что смена предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат возможна, характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошо переносилась пациентами, а основная причина смены терапии на риоцигуат в CAPTURE – недостаточная эффективность предшествующего лечения [35].

К. Yamamoto и соавт. провели исследование по оценке эффективности и безопасности переключения пациентов с ХТЭЛГ ($n=23$) с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат. У 8 пациентов произошла замена ИФДЭ-5 на риоцигуат в связи с клиническим ухудшением; у 15 пациентов терапия риоцигуатом была стартовой (риоцигуат явился первым назначенным специфическим вазодилататором или назначался в дополнение к ранее назначенным вазодилататорам). Оценка клинических и гемодинамических параметров проводилась через 6–12 мес лечения риоцигуатом. В результате отмечались значимое снижение срДЛА, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), улучшение ФК (ВОЗ). В группе переключения уровень BNP достоверно снизился на $-116,5\pm 188,6$ пг/мл ($p=0,016$). Исходное состояние было значительно тяжелее в группе переключения. Ни один пациент не прекратил прием риоцигуата. Переход на риоцигуат был безопасным и эффективным у пациентов с ХТЭЛГ с неадекватным клиническим ответом на ИФДЭ-5 [36].

S. Darocha и соавт. оценивали влияние риоцигуата на легочную гемодинамику у пациентов с неоперабельной или персистирующей после ЛТЭ ХТЭЛГ, ранее получавших силденафил. В ретроспективное исследование были включены 28 пациентов, которые лечились силденафилом в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение как минимум 3 мес. Терапия силденафилом впоследствии была заменена на риоцигуат с постепенной титрацией дозы. Гемодинамические параметры по данным КПОС и ФК (ВОЗ) оценивались у каждого пациента до начала терапии силденафилом, до перехода на риоцигуат и после 3–6 мес терапии риоцигуатом. В результате по сравнению с исходными данными применение силденафила и риоцигуата достоверно снижало ЛСС ($10,47\pm 3,56$ Ед. Вуда против $7,81\pm 3,58$ Ед. Вуда, $p<0,001$) и срДЛА ($54,1\pm 11,6$ мм рт. ст. против $46,1\pm 13,2$ мм рт. ст.; $p<0,001$) при увеличении сердечного выброса ($4,31\pm 0,88$ л/мин против $4,85\pm 0,87$ л/мин;

Таблица 2. Рекомендации по оптимизации специфической терапии относительно смены терапии с ИФДЭ-5 на риоцигуат [3]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
При неэффективности терапии ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ с ФК III (ВОЗ) рекомендуется обсудить возможность замены препарата на риоцигуат	IIb	B
Прием риоцигуата назначается через 24 ч после приема последней дозы силденафила	IIb	B
Переключение с силденафила на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, у клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения	III	C

$p=0,007$). Переход с силденафила на риоцигуат снижал ЛСС на 14% ($p=0,005$) и срДЛА на 6% ($p=0,03$) при увеличении сердечного выброса на 11% ($p=0,002$). Число пациентов с III и IV ФК (ВОЗ) снизилось с 71,4 до 57,1% ($p=0,02$) после перехода с силденафила на риоцигуат. Авторы пришли к выводу, что замена силденафила на риоцигуат у пациентов с неоперабельной или персистирующей после ЛТЭ ХТЭЛГ может улучшить легочную гемодинамику и ФК [37].

К. Kuroda и соавт. исследовали возможность перехода с терапии ИФДЭ-5 на риоцигуат без периодов «отмывания» путем мониторинга гемодинамики при КПОС у 6 пациентов с ЛАГ и 1 больного с ХТЭЛГ, которые уже получали двойную или тройную комбинированную терапию. Причинами изменения терапии были неадекватный ответ на комбинированную терапию у 4 больных и головная боль при приеме ИФДЭ-5 у 3 пациентов. У всех пациентов отмечалась успешная смена терапии без гемодинамической нестабильности. Сразу после переключения достоверно снижались как ЛСС (от 797 ± 241 до 518 ± 230 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$), так и системное артериальное давление (от 121 ± 13 до 100 ± 15 мм рт. ст.). Достоверных различий в градиенте давления трикуспидальной регургитации или системном артериальном давлении в последующие периоды не было выявлено. Головные боли, вызванные ИФДЭ-5, уменьшились после начала терапии риоцигуатом [38]. Несмотря на положительные результаты данного пилотного когортного исследования, стоит помнить, что на практике необходимо соблюдать «отмывочный период» при смене терапии с ИФДЭ-5 на риоцигуат в соответствии с указаниями в инструкции по применению препарата риоцигуат [12].

В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в рамках пилотного исследования на первом этапе оценивали влияние риоцигуата на ФК (ВОЗ), ДбМХ, ремоделирование правых отделов сердца, а также особенности сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с ИЛГ ($n=20$), ранее не леченных ($n=12$) или не достигших целей терапии силденафилом ($n=8$). Пациенты получали риоцигуат с постепенной титрацией дозы до максимальной (2,5 мг 3 раза в день). Через 12 нед терапии отмечалось значимое улучшение ФК (ВОЗ) как у «наивных» пациентов ($n=0/4/8/0$ с ФК I/II/III/IV в начале исследования и 1/6/5/0 – к 12-й неделе), так и у пациентов после переключения с силденафила на риоцигуат ($n=0/4/4/0$ с ФК I/II/III/IV в начале исследования до 1/4/3/0 к 12-й неделе). Кроме того, все пациенты показали значительный прирост ДбМХ к 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем ($+76,8$ м и $+71,6$ м соответственно), улучшение систолической функции ПЖ и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ и ЛА. Таким образом, первые результаты подтвердили доказанную эффективность риоцигуата как у пациентов с ИЛГ, ранее не получавших специфические препараты, так и у пациентов после переключения с силденафила на риоцигуат в связи с неэффективностью предыдущего лечения и недостижением целей терапии [39].

В дальнейшем группа данного проспективного исследования была увеличена до 24 пациентов: 20 – с ИЛГ и 4 – с неоперабельной ХТЭЛГ с ФК II–III (ВОЗ) в возрасте 42,5 [37,25; 52,25] года, из них 14 – с впервые установленным диагнозом, ранее не принимавшие специфическую терапию (подгруппа 1), и 10 пациентов, ранее принимавших терапию силденафилом, но не достигших целей лечения (подгруппа 2). У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ из подгруппы 1 и 2 к 12 и 24-й неделе терапии риоцигуатом выявлено достоверное улучшение ФК (ВОЗ) с приростом ДбМХ в общей группе на медиану $\Delta +48,5$ и $+60$ м, улучшением параметров спирометрии. К 12 и 24-й неделе на фоне терапии риоцигуатом у пациентов обеих подгрупп наблюдалось обратное ремоделирование ПЖ с увеличением TAPSE на $\Delta +0,15$ см и $+0,22$ см, фракции выброса ПЖ на $\Delta +3,6\%$ и $+5,6\%$, улучшением межжелудочкового взаимодействия, уменьшением жесткости и улучшением растяжимости ЛА. По данным КПОС к 24-й неделе на фоне терапии риоцигуатом в общей группе выявлены достоверное снижение систолического ДЛА на медиану $\Delta -7$ мм рт. ст., срДЛА на $\Delta -4,0$ мм рт. ст., среднего давления в правом предсердии на $\Delta -1,5$ мм рт. ст., ЛСС на $\Delta -278$ дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ и повышение сердечного индекса на $\Delta +0,3$ л/мин/м 2 , насыщение артериальной крови кислородом (SpaO $_2$) и насыщение венозной крови кислородом (SvO $_2$) на $\Delta +2\%$ и $\Delta +4\%$ соответственно при сравнении с исходными данными. К 24-й неделе в общей группе наблюдалось достоверное снижение уровня NT-proBNP на медиану $\Delta -71,5$ пг/мл по сравнению с исходным. Согласно данным опросника EQ-5D, к 24-й неделе лечения в общей группе отмечались достоверное улучшение общего состояния здоровья по шкале EQ-VAS с 55 до 72 баллов и увеличение EQ-5D индекса с 0,75 до 0,8. Согласно данным опросника SF-36, к 12-й неделе лечения наблюдались достоверное повышение жизненной активности с 45 до 65 баллов, улучшение психического здоровья с 62 до 68 баллов, улучшение физического компонента здоровья с 38,05 до 43,65 балла, что сохранялось и к 24-й неделе лечения. За время лечения риоцигуатом не наблюдалось серьезных клинически значимых нежелательных явлений. Всем пациентам, завершившим 24-недельный период лечения, риоцигуат был рекомендован для дальнейшего лечения. Таким образом, терапия риоцигуатом в течение 24 нед продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и эффективности у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в виде достоверного улучшения функционального статуса, структурно-функционального состояния сердца, параметров гемодинамики, качества жизни как у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ ранее не получавших специфическую терапию, так и не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

В Клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ Евразийской ассоциации кардиологов от 2019 г.

представлены новые рекомендации по оптимизации специфической терапии. Рекомендации относительно смены терапии с ИФДЭ-5 на риоцигуат представлены в табл. 2 [3].

Заключение

Результаты всех представленных исследований свидетельствуют в пользу положительного влияния терапии риоцигуатом на функциональный и гемодинамический профиль

у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Перевод с ИФДЭ-5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ Евразийской ассоциации кардиологов от 2019 г. эта стратегия одобрена при неэффективности терапии ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ).

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynyuk TV. Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment. Moscow: Medical informational agency. 2018 (In Russ.)].
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl.25):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
6. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):172-91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002
7. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:881-91. doi: 10.1183/09031936.00114407
8. Мартынюк Т.В. Ингаляционный оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы гуанилатциклазы. В кн.: Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 766-810 [Martynyuk TV. Inhaled nitric oxide, phosphodiesterase type 5 inhibitors, guanylate cyclase stimulants. Book: Pulmonary hypertension. In: Chazova IE, Martynyuk TV. Moscow: Praktika, 2015; p. 766-810 (In Russ.)].
9. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
10. Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):55-9 [Valieva ZS, Taran IN, Martynyuk TV, Chazova IYe. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890455-59
11. Brown T. FDA Panel Recommends Riociguat (Adempas) for 2 Pulmonary Hypertension Indications. 2013. <https://www.medscape.com/viewarticle/809083>
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639 (версия от 10.10.2019). Государственный реестр лекарственных средств [Instructions for the medical use of the drug Adempas. Registration number: ЛП-002639 (version dated 10.10.2019). State Register of Medicines (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>
13. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655
14. Rubin LJ, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45:1303-13. doi: 10.1183/09031936.00090614
15. Ghofrani HF, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):361-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4
16. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101(22):1792-9. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307832
17. Sood N, Aranda A, Platt D, et al. Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018823715. doi: 10.1177/2045894018823715
18. Jungmann NA, Lang D, Saleh S, et al. In vitro-in vivo correlation of the drug-drug interaction potential of antiretroviral HIV treatment regimens on CYP1A1 substrate riociguat. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(11):975-84. doi: 10.1080/17425255.2019.1681968
19. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657
20. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114
21. McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216. doi: 10.1186/s12890-017-0563-7
22. Van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:163-8. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004
23. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, et al. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – results of a retrospective clinical registry. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020. doi: 10.5507/bp.2019.061
24. Tsai CH, Wu CK, Kuo PH, et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(1):64-71. doi: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A
25. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, et al. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2020;299:263-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.017
26. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Сравнительный анализ клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмбо-

- лической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2018;90(10): 63-73 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):63-73 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000343
27. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018
 28. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017
 29. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50:1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017
 30. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:4175-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257
 31. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1802004. doi: 10.1183/13993003.02004-2018
 32. Marra AM, Halank M, Benjamin N, et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respir Res*. 2018;19(1):258. doi: 10.1186/s12931-018-0957-y
 33. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6:147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147
 34. Hoeper MM, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016
 35. Gall H, Vachiéry JL, Tanabe N, et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196:305-12. doi: 10.1007/s00408-018-0100-3
 36. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investig*. 2017;55(4):270-5. doi: 10.1016/j.resinv.2017.04.004
 37. Darocha S, Banaszekiewicz M, Pietrasik A, et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol*. 2018;269:283-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.015
 38. Kuroda K, Akagi S, Nakamura K, et al. Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study. *Heart Lung Circ*. 2020;29(3):331-6. doi: 10.1016/j.hlc.2019.01.013
 39. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. doi: 10.1007/s00408-018-0160-4

Поступила 30.04.2020

Диагностическое и прогностическое значение угла *QRS-T*

Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, Е.С. Юрасова

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

Аннотация

Угол между векторами *QRS* и *T* отражает согласованность или же рассогласованность процессов де- и реполяризации желудочков сердца и считается одним из показателей глобальной электрической гетерогенности миокарда. В последние годы продемонстрировано прогностическое значение угла *QRS-T* в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности как в популяции, так и в различных группах пациентов. Механизмы этого явления остаются не до конца ясными. В обзоре анализируются опубликованные за последние 5 лет исследования, посвященные связи угла *QRS-T* со смертностью, а также с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Обсуждаются возможные механизмы увеличения угла *QRS-T*. Приводятся данные об использовании угла *QRS-T* в диагностических и прогностических шкалах, в том числе в комплексе с другими показателями глобальной электрической гетерогенности миокарда.

Ключевые слова: угол *QRS-T*, глобальная электрическая гетерогенность, электрокардиограмма, векторкардиограмма, прогноз.

Для цитирования: Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Юрасова Е.С. Диагностическое и прогностическое значение угла *QRS-T*. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 85–93. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000752

Diagnostic and prognostic significance of *QRS-T* angle

E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, E.S. Yurasova

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The angle between the *QRS* and *T* vectors reflects the consistency or inconsistency of the processes of de- and repolarization of the ventricles of the heart and is considered one of the indicators of global electrical heterogeneity of myocardium. In recent years, the prognostic value of the *QRS-T* angle has been demonstrated in relation to total and cardiovascular mortality, both in the population and in various groups of patients. The mechanisms of this phenomenon are not completely clear. The review analyses studies published over the past five years on the relationship between the *QRS-T* angle and mortality, as well as coronary heart disease and heart failure. Possible mechanisms for increasing the *QRS-T* angle are discussed. Data are given on the use of the *QRS-T* angle in diagnostic and prognostic scales, including in combination with other indicators of global electrical heterogeneity of myocardium.

Keywords: *QRS-T* angle, global electrical heterogeneity, electrocardiogram, vectorcardiogram, prognosis.

For citation: Blinova E.V., Sakhnova T.A., Yurasova E.S. Diagnostic and prognostic significance of *QRS-T* angle. Therapeutic Archive. 2020; 92 (9): 85–93. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000752

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
БПВ – блокада передней ветви
БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДИ – доверительный интервал
ЖГ – желудочковый градиент
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек
ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) – обсервационное исследование
f*QRS-T* – фронтальный угол *QRS-T*
s*QRS-T* – пространственный угол *QRS-T*
s*QRS-T*_i – пространственный угол между интегральными векторами *QRS* и *T*
s*QRS-T*_m – пространственный угол между максимальными векторами *QRS* и *T*

Введение

Интерес к показателям, отражающим взаимоотношения де- и реполяризации желудочков сердца, начал возникать практически с самого зарождения электрокардиографии (ЭКГ). Но на протяжении нескольких десятилетий эта проблема оставалась предметом сугубо теоретических исследований. Это связано, во-первых, с трудностью вычисления необходимых показателей, а во-вторых, со сложностью биоэлектрических и электрофизиологических процессов, лежащих в их основе.

В XXI в. внедрение цифровых технологий значительно облегчило процесс вычислений, а появление в 2003 г. работы

I. Kardys и соавт., продемонстрировавшей прогностическое значение угла *QRS-T* [1], вызвало всплеск интереса к данной проблеме. В этой работе на основе популяционного когортного исследования мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше (Rotterdam Study) при среднем периоде наблюдения 6,7 года показано, что увеличение пространственного угла *QRS-T* является независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем более сильным, чем классические сердечно-сосудистые факторы риска и другие показатели ЭКГ. Величина пространственного угла *QRS-T* больше 135° в 4,5 раза увеличивала риск смерти от сердечной недостаточности даже после поправки на такие факторы, как курение, артериальная гипертония (АГ), сахар-

ный диабет (СД), наличие в анамнезе стенокардии и инфаркта миокарда, индекс массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$, соотношение общего холестерина и липопротеинов высокой плотности больше 7,2, а также после поправки на наличие ЭКГ-признаков инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), депрессии сегмента *ST*, инверсии зубца *T* и интервала *QTc* $>440 \text{ мс}$.

В последующие годы в целом ряде исследований, проведенных в разных популяциях, с разным числом участников и продолжительностью наблюдения, разными пороговыми значениями угла *QRS-T*, получены сходные результаты [2].

Кроме того, вскоре предложено использовать более простой и понятный клиницистам «фронтальный угол *QRS-T*» – разницу между осями *QRS* и *T* во фронтальной плоскости [3]. Так как оси *QRS* и *T* вычисляются большинством современных электрокардиографов, расчет этого показателя не требует специального программного обеспечения.

Опубликованный в 2015 г. метаанализ, включивший данные 22 исследований (в общей сложности 164 171 обследованный) [4], продемонстрировал, что как пространственный, так и фронтальный углы *QRS-T* несут прогностическую информацию о смертности от всех причин у населения в целом и в еще большей степени у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и лиц с сердечной недостаточностью. Увеличение пространственного угла *QRS-T* связано также с более высокой частотой смерти от ССЗ.

При обсуждении полученных данных авторы метаанализа выделяли несколько существовавших на тот момент проблем:

- 1) неоднородность в определениях пороговых значений углов *QRS-T* в разных исследованиях;
- 2) отсутствие унификации факторов, на которые должна вноситься поправка;
- 3) проведение большинства исследований только в Европе и отсутствие данных по другим этническим группам;
- 4) отсутствие исследований по оценке экономической эффективности ЭКГ-скрининга с использованием углов *QRS-T* как в популяции в целом, так и в целевых группах населения.

Кроме того, поскольку природа конечного события, как правило, многофакторная, а отдельный предиктор может отражать только один патофизиологический механизм, выражалась надежда, что будет предложен комплексный метод стратификации риска, в котором свое место займет и угол *QRS-T*.

Методы

Что же прибавилось к нашим знаниям за последние годы? Поиск в PubMed с использованием ключевых слов *QRS-T angle* или *QRST angle* за период с января 2015 по январь 2020 г. позволил обнаружить 145 публикаций на эту тему. Для последующего анализа отобраны оригинальные работы, проведенные на достаточно больших группах (не менее 100 обследованных лиц). В связи с немалым объемом

материала в данном обзоре мы не касались проблем технического обеспечения, математического расчета показателей, исследований на моделях, а также вопросов педиатрии.

Результаты

Большая часть исследований по-прежнему посвящена прогностическому значению углов *QRS-T* в отношении общей смертности (12 работ), сердечно-сосудистой смертности (6 работ) и внезапной сердечной смерти – ВСС (4 работы). Наметилась тенденция к более частому использованию фронтального (10 работ), а не пространственного (7 работ) угла *QRS-T*. При этом внимание исследователей в основном сконцентрировано на группах больных с тяжелыми формами патологии (острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, хроническая почечная недостаточность). В то же время некоторые исследования посвящены и такой прогностически благополучной группе, как лица среднего возраста без ССЗ.

Необходимо отметить, что используемые пороговые значения углов *QRS-T* по-прежнему значительно различались в разных исследованиях. Так, для пространственного угла *QRS-T* пороговые значения составляли от 59° (у женщин без внутрижелудочковых блокад) до 134° (у мужчин среднего возраста). Для фронтального угла *QRS-T* пороговые значения составляли от 20° (у пациентов с подозрением на инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* без других изменений ЭКГ) до 125° (у мужчин с ХСН).

Ситуация усложняется тем, что разные исследователи используют разные пороговые значения углов *QRS-T* не только в зависимости от пола, но и от наличия сопутствующих изменений ЭКГ, в первую очередь внутрижелудочковых блокад. А в исследовании К. Kück и соавт. разные пороговые значения получены при разных способах вычисления пространственного угла *QRS-T* [5].

Угол *QRS-T* и смертность

В табл. 1 представлены данные 17 исследований, посвященных прогностическому значению пространственного угла *QRS-T* и фронтального угла *QRS-T*.

Как видно из табл. 1, в большинстве исследований подтверждена связь увеличения угла *QRS-T* с ростом риска смерти. Эта тенденция не достигала уровня статистической значимости у мужчин с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) [6] и в ряде исследований у женщин [5, 10]. Однако следует подчеркнуть, что в исследованиях, включавших большее число участниц, связь пространственного угла *QRS-T* с общей смертностью у женщин статистически достоверна [6, 22]. На разницу в результатах могло также повлиять использование разных методов вычисления пространственного угла *QRS-T*.

Связь угла *QRS-T* с различными заболеваниями и состояниями

В последние годы исследователей интересовала связь угла *QRS-T* не только со смертностью, но и с более мягкими

Сведения об авторах:

Блинова Елена Валентиновна – к.м.н., науч. сотр. отд. новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0001-8725-7084

Юрасова Елена Сергеевна – к.м.н., вед. науч. сотр. научно-экспертного отд. ORCID: 0000-0002-4640-5578

Контактная информация:

Сахнова Тамара Анатольевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики, ст. науч. сотр. лаб. ЭКГ Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Тел.: +7(495)414-64-07, +7(916)247-83-92; e-mail: tamara-sahnova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5543-7184

Таблица 1. Исследования, посвященные прогностическому значению пространственного и фронтального углов *QRS-T*

Автор, год	Число лиц, период наблюдения	Группа	Угол <i>QRS-T</i>	Порог	Исходы	ОР/ОШ (95% ДИ)
Z. Zhang и соавт., 2015 [6]	15 408, 22 года	Популяционное многоцентровое проспективное исследование ARIC	<i>sQRS-T</i>	Без блокад 59° ж, 75° м БЛНПГ 95° ж, 91° м БЛНПГ: 142° ж, 125° м	Смертность	ОР без блокад 1,31 (1,20–1,44) ж; 1,14 (1,05–1, 24) м БЛНПГ 1,84 (1,10–3,08) ж; 1,26 (0,88–1,79) м БЛНПГ 3,01 (1,94–4,65) ж; 1,84 (1,41–2,41) м
M. Lingman и соавт., 2016 [7]	643, 30 мес	Пациенты с острым коронарным синдромом	<i>sQRS-T</i>	<i>sQRS-Ti</i> 112°, <i>sQRS-Tm</i> 123°	БСС, сердечно-сосудистая смертность	ОШ БСС: 2,00 (1,22–3,27) <i>sQRS-Tm</i> ; 1,73 (1,12–2,68) <i>sQRS-Tm</i> Сердечно-сосудистая смертность 1,60 (1,10–2,33) <i>sQRS-Tm</i> ; 1,44 (1,01–2,06) <i>sQRS-Tm</i>
L. Tere-shchenko и соавт., 2016 [8]	358, 865 челове-ко-лет	Пациенты на гемодиализе	<i>sQRS-T</i>	75°	Сердечно-сосудистая смертность, БСС	ОР Сердечно-сосудистая смертность 2,99 (1,31–6,82) БСС 4,52 (1,17–17,40)
S. Gleeson и соавт., 2017 [9]	295, 652 дня	Пациенты с ФВ ЛЖ 31–40%	<i>sQRS-T</i>	110°	Имплантация кардиовертера-дефибриллятора и смертность	ОР 3,4 (1,6–7,4)
K. Kück и соавт., 2018 [5]	6667, 12,7 года	Лица среднего возраста Inter99 General Population Study	<i>sQRS-T</i>	Kors, <i>sQRS-Ti</i> 108° м, 95° ж Kors, <i>sQRS-Tm</i> 101° м, 67° ж Dower, <i>sQRS-Ti</i> 128° м, 119° ж Dower, <i>sQRS-Tm</i> 123° м, 80° ж Rautaharju 134° м, 125° ж 97° ж, 117° м	Смертность	ОР Kors, <i>sQRS-Ti</i> 2,17 (1,38–3,43) м; 1,68 (0,93–3,05) ж Kors, <i>sQRS-Tm</i> 1,84 (1,13–3,01) м; 1,45 (0,78–2,69) ж Dower, <i>sQRS-Ti</i> 1,66 (1,00–2,79) м; 1,91 (1,07–3,39) ж Dower, <i>sQRS-Tm</i> 1,64 (0,98–2,74) м; 1,65 (0,91–3,00) ж Rautaharju 1,92 (1,16–3,17) м; 1,60 (0,86–2,96) ж
J. Lipponen и соавт., 2018 [10]	1751, 14 лет	Проспективное популяционное исследование Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD)	<i>sQRS-T</i>		Смертность, сердечно-сосудистая смертность	ОР Смертность 1,42 (0,92–2,18) ж; 2,09 (1,49–2,94) м Сердечно-сосудистая смертность 2,47 (1,37–4,45) ж; 3,44 (2,21–5,36) м

Таблица 1. Исследования, посвященные прогностическому значению пространственного и фронтального углов *QRS-T* (Окончание)

Автор, год	Число лиц, период наблюдения	Группа	Угол <i>QRS-T</i>	Порог	Исходы	ОР/ОШ (95% ДИ)
S. Skam-pardonі и соавт., 2019 [11]	178, 36 мес	Пациенты на гемодиализе	<i>sQRS-T</i>	100°	Смертность, сердечно-сосудистая смертность, сердечно-сосудистые события	ОР Сердечно-сосудистая смертность 3,506 (1,118–10,995) Сердечно-сосудистые события 1,902 (1,046–3,459)
S. Li и соавт., 2016 [12]	509, 34 мес	Пациенты с дилатационной кардиомиопатией	<i>fQRS-T</i>	90°	Смертность, сердечно-сосудистая смертность	ОР Смертность 2,5; $p < 0,05$ Сердечно-сосудистая смертность 1,9; $p < 0,05$
K. Chua и соавт., 2016 [13]	666 случаев, 863 «контроля»	Пациенты с ВСС	<i>fQRS-T</i>	90°	Риск ВСС	ОШ 2,2 (1,60–3,09)
O. May и соавт., 2017 [14]	178, 21,5 года	Пациенты с СД	<i>fQRS-T</i>	90°	Смертность	ОР 2,2 (1,3–3,8)
I. Gotsman, 2018 [15]	2929, 1526 дней	Пациенты с ХСН	<i>fQRS-T</i>	103° ж, 125° м; изменение больше, чем на 30°	Смертность	ОР 1,42 (1,18–1,71) Изменение <i>fQRS-T</i> ОР 1,52 (1,28–1,79)
T. Colluoglu и соавт., 2018 [16]	248	Пациенты с STEMI (после чрескожного коронарного вмешательства или тромболитической терапии)	<i>fQRS-T</i>	89,6°	Госпитальная смертность	ОШ 3,541 (1,235–10,154)
O. May и соавт., 2018 [17]	178, 21,5 года	Пациенты с СД	<i>fQRS-T</i>	73° м, 67° ж	Смертность	ОР 4,4 (2,5–7,9)
D. Lazzeroni и соавт., 2018 [18]	939, 48 мес	Пациенты после кардиохирургических вмешательств	<i>fQRS-T</i>	120°	Смертность, сердечно-сосудистая смертность	ОР Смертность 1,7 (1,1–2,6) Сердечно-сосудистая смертность 2,4 (1,3–4,4)
I. Strebel и соавт., 2019 [19]	2705, 2 года	Пациенты с подозрением на NSTEMI	<i>fQRS-T</i>	20° без других изменений ЭКГ; 50° БПНПГ, ГЛЖ; 100° БПВ, БПНПГ+БПВ, БЛНПГ	Смертность	ОР 1,32 (1,26–1,40) на каждые 10° увеличения
S. Kahraman и соавт., 2019 [20]	289, 24–28 мес	Пациенты с транскатетерной имплантацией аортального клапана при тяжелом симптоматичном аортальном стенозе	<i>fQRS-T</i>	90°	Смертность, госпитальная смертность	ОШ Смертность 1,015 (1,009–1,020) Госпитальная смертность 1,012 (1,004–1,019)
H. Terho и соавт., 2018 [21]	9511, 30 лет	Лица среднего возраста без известных ССЗ	<i>fQRS-T</i>	100°	ВСС	ОР 10 лет наблюдения 3,4 (1,37–8,44) 30 лет наблюдения 1,79 (1,08–2,95)

Примечание. ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ФВ – фракция выброса, БПВ – блокада передней ветви, *sQRS-T* – пространственный угол *QRS-T*, *sQRS-Ti* – пространственный угол между интегральными векторами *QRS* и *T*, *sQRS-Tm* – пространственный угол между максимальными векторами *QRS* и *T*, *fQRS-T* – фронтальный угол *QRS-T*. Здесь и в табл. 2: м – мужчины, ж – женщины.

Таблица 2. Исследования, посвященные связи угла *QRS-T* с различными заболеваниями и состояниями

Автор, год	Число лиц, период наблюдения	Группа	Угол <i>QRS-T</i>	Порог	Исходы	ОР/ОШ (95% ДИ)
S. Gleeson и соавт., 2017 [9]	295, 652 дня	ФВ ЛЖ 31–40%	<i>sQRS-T</i>	110°	Госпитализации из-за ХСН	ОР 4,1 (1,2–13,9)
S. Li и соавт., 2016 [12]	509, 34 мес	Пациенты с дилатационной кардиомиопатией	<i>fQRS-T</i>	90°	Госпитализации из-за ХСН	ОР 2,3; <i>p</i> <0,01
S. Chen и соавт., 2018 [23]	193, 5,7 года	Острый миокардит	<i>fQRS-T</i>	100°	ХСН, смерть от ХСН	ОР ХСН 3,20 (1,35–7,59) Смерть от ХСН 2,56 (1,14–5,75)
K. Fischer и соавт., 2020 [24]	587, 3,9 года	Пациенты с подозрением на миокардит	<i>fQRS-T</i>	90°	Смерть от всех причин, госпитализация по поводу ХСН, трансплантация сердца, документированная устойчивая желудочковая аритмия или рецидивирующий миокардит	ОР 1,01 (1,00–1,01)
J. Jensen и соавт., 2019 [25]	2540, 700,5 дня	Пациенты с БЛНПГ	<i>fQRS-T</i>	160°	ХСН	ОР 2,25 (1,26–4,02) в течение 30 дней 1,67 (1,25–2,23) после 30 дней
Z. Zhang и соавт., 2015 [6]	15 408, 22 года	Популяционное многоцентровое проспективное исследование ARIC	<i>sQRS-T</i>	Без блокад 59° ж, 75° м БЛНПГ 95° ж, 91° м БЛНПГ 142° ж, 125° м	Смерть от ИБС	ОР без блокад 2,00 (1,47–2,72) ж; 1,72 (1,39–2,13) м БЛНПГ 3,82 (1,18–12,4) ж; 1,96 (0,96–4,48) м БЛНПГ 15,9 (7,10–35,4) ж; 6,04 (3,92–9,31) м
Z. Zhang и соавт., 2017 [26]	9498, 9 лет	Популяционное многоцентровое проспективное исследование ARIC	<i>sQRS-T</i> <i>fQRS-T</i>	<i>sQRS-T</i> 114° (120° м, 104° ж) <i>fQRS-T</i> 63° (66° м, 61° ж)	«Немой» инфаркт миокарда	ОР <i>fQRS-T</i> 2,28 (1,58–3,29) <i>sQRS-T</i> 2,10 (1,44–3,06)
O. May и соавт., 2017 [14]	178, 21,5 года	Пациенты с СД	<i>fQRS-T</i>	90°	Инфаркт миокарда	ОР 2,95 (1,1–7,7)
A. Dogan и соавт., 2019 [27]	340	Пациенты с STEMI	<i>fQRS-T</i>	79,5°	Коронарная атеросклеротическая нагрузка (шкала SYNTAX≥23)	ОШ 3,088 (1,843–5,174)
S. Kahraman и соавт., 2019 [28]	197	Пациенты с изолированным стенозом передней нисходящей артерии	<i>fQRS-T</i>	63,5°	Фракционный резерв потока <0,80	ОШ 1,025 (1,010–1,041)
D. Cortez и соавт., 2016 [29]	100	Пациенты с ГКМП	<i>sQRS-T</i>	124°	Устойчивые желудочковые аритмии	ОШ 14,2 (3,1–65,6)

Таблица 2. Исследования, посвященные связи угла $QRS-T$ с различными заболеваниями и состояниями (Окончание)

Автор, год	Число лиц, период наблюдения	Группа	Угол $QRS-T$	Порог	Исходы	ОР/ОШ (95% ДИ)
H. Jogi и соавт., 2017 [30]	4282, 12,1 года	Проспективная популяционная когорта	$fQRS-T$	131° м, 104° ж	Фибрилляция предсердий	Увеличение на каждые 10° увеличивает риск фибрилляции предсердий на 3% ОР 1,03 (1,01 – 1,05)
J. Pirinen и соавт., 2015 [31]	690	Пациенты с ишемическим инсультом в возрасте 15–49 лет	$fQRS-T$ (1–14 дней после инсульта)	110°	Высокий риск кардиоэмболии	ОШ 8,29 (3,55–19,32)
Z. Tanri-verdi и соавт., 2018 [32]	122	Больные АГ без ГЛЖ	$fQRS-T$		Статус «нон-диппера»	ОШ 1,037 (1,019–1,056)
D. Cortez и соавт., 2017 [33]	967 слу-чаев, 519 «конт-ролей»	Пациенты с ГКМП	$sQRS-T$	$sQRS-Tm$ 82,6°; $sQRS-Ti$ 77,2°	Наличие ГКМП	$sQRS-Tm$ чувстви-тельность – 94%, спе-цифичность – 97%, $sQRS-Ti$ чувстви-тельность – 84%, специ-фичность – 91%
K. Fischer и соавт., 2020 [24]	587	Пациенты с подозрением на миокардит	$fQRS-T$	90°	Отсроченное конт-растирование при магнитно-резонанс-ной томографии	Чувствительность – 28%, специфичность – 82%
S. Mahi-prad и соавт., 2019 [34]	4172, 3,2 года	Пожилые больные с высоким сердечно-сосуди-стым риском	$sQRS-T$		Снижение когнитивных способностей	Участники с более широким $sQRS-T$ имели более резкое снижение когнитив-ных способностей в тесте кодирования букв и цифр ($\beta=-0,0106$; $p=0,004$), немедленном тесте «картинка–слово» ($\beta=-0,0049$; $p=0,001$) и отсроченном тесте «картинка–слово» ($\beta=-0,0055$; $p=0,013$)

Примечание. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

конечными точками, и в этом отношении наибольшее внимание закономерно привлекали ИБС и ХСН.

В табл. 2 представлены данные 17 исследований, посвященных связи пространственного угла $QRS-T$ (6 работ) и фронтального угла $QRS-T$ (12 работ) с различными заболеваниями и состояниями (в одном исследовании изучались как пространственный, так и фронтальный углы $QRS-T$).

Механизмы увеличения угла $QRS-T$

Патофизиологические механизмы, отвечающие за увеличение угла $QRS-T$, не до конца ясны. Теоретически, если бы форма и длительность потенциалов действия являлись одинаковыми во всем миокарде желудочков, то зубец T стал бы зеркальным отражением комплекса QRS , и угол $QRS-T$ стал бы равным 180°. Нормальные, невысокие, значения

угла $QRS-T$ связаны с существованием различий в длительности потенциалов действия в разных слоях миокарда, а также в разных его областях (например, на верхушке сердца и у его основания). Причины существования этих различий в здоровом сердце остаются неясными. Предполагалось, что на скорость процесса реполяризации могут оказывать влияние градиенты давления в стенках желудочков. Изменение длительности потенциалов действия может быть также связано с биохимическими сдвигами и воздействием вегетативной иннервации.

Несмотря на большой интерес к прогностическому значению угла $QRS-T$, работ, посвященных изучению механизмов этого явления, мало. Продemonстрировано, что увеличение пространственного угла $QRS-T$ у лиц обоего пола связано с наличием метаболического синдрома, количеством его компонентов, повышенным артериальным давлением

(АД) и повышенным уровнем глюкозы крови натощак, а у женщин также со снижением липопротеинов высокой плотности и абдоминальным ожирением (L. Delhey и соавт., 2020) [35].

При обследовании 111 пожарных (96% мужчин, средний возраст 44 года, 90% с увеличением ИМТ, 71% с АГ) выявлена слабая, но достоверная отрицательная корреляционная связь пространственного угла $QRS-T$ с диастолическим АД после физической нагрузки (D. Dzikowicz и соавт., 2019) [36]. По мнению этих авторов, снижение диастолического АД после нагрузки может быть признаком плохой растяжимости желудочков.

При обследовании 140 лыжников (средний возраст 19,2±3,5 года, 66% мужчин) при учете возраста и уровня подготовки пространственный угол $QRS-T$ больше у мужчин, чем у женщин. Увеличение пространственного угла $QRS-T$ связано с наличием на ЭКГ вольтажных критериев гипертрофии правого желудочка, но не связано с вольтажными критериями ГЛЖ. Более высокие спортивные результаты связаны с более узким углом $QRS-T$. Каждые 10% ухудшения в процентиле скоростного спуска Международной федерации лыжников связаны с увеличением пространственного угла $QRS-T$ на 2,1°; $p=0,013$ (J. Thomas и соавт., 2019) [37].

В мультиэтнической популяционной когорте увеличение как пространственного, так и фронтального угла $QRS-T$ связано с более высоким индексом апноэ-гипопноэ (Y. Kwon и соавт., 2018) [38].

Независимые предикторы увеличения фронтального угла $QRS-T$ у лиц с интактными коронарными артериями – скорректированный интервал QT , АГ и увеличение диаметра ствола левой коронарной артерии (M. Gungor и соавт., 2017) [39], а у лиц с ожирением – ИМТ и масса миокарда ЛЖ (S. Kurisu и соавт., 2018) [40].

При анализе плоскостных углов $QRS-T$, полученных из 1-минутного фрагмента холтеровской ЭКГ, фронтальный угол $QRS-T$ не отличался у лиц с наличием и отсутствием СД, но угол $QRS-T$ в горизонтальной плоскости выше у больных СД (J. Chen и соавт., 2016) [41].

Использование угла $QRS-T$ в комплексе с другими показателями в диагностических и прогностических шкалах

Как и предполагалось ранее, предприняты попытки использования угла $QRS-T$ в комплексе с другими показателями в различных диагностических и прогностических шкалах. Такие исследования в первую очередь касались проблемы стратификации риска ВСС.

На базах данных 2 крупных исследований (Oregon Sudden Unexpected Death Study и Atherosclerosis Risk in Communities Study – ARIC) разработана и проверена шкала, которая наряду с фронтальным углом $QRS-T$ (более 90°) включала такие показатели, как частота сердечных сокращений более 75 уд/мин, признаки ГЛЖ, переходная зона в отведении V5, $QTc>450$ мс у мужчин и выше 460 мс у женщин, интервал Tpeak-Tend более 89 мс (A. Ago и соавт., 2017) [42]. При наличии 4 и более перечисленных изменений ЭКГ ОШ ВСС составляло 21,2 (95% ДИ 9,4–47,7; $p<0,001$), а в подгруппе с ФВ ЛЖ $>35\%$ ОШ ВСС – 26,1 (95% ДИ 9,9–68,5; $p<0,001$). Данная шкала оценки риска ВСС по сравнению с ФВ ЛЖ повысила С-статистику с 0,625 до 0,753 ($p<0,001$) с улучшением реклассификации на 0,319 ($p<0,001$). Шкала, разработанная на базе первого исследования (Oregon Sudden Unexpected Death Study), проверена на

базе исследования ARIC. При этом наличие 4 и более перечисленных изменений ЭКГ связано с увеличением риска ВСС в 4,84 раза (95% ДИ 2,34–9,99; $p<0,001$), достоверным улучшением реклассификации по сравнению с ФВ ЛЖ.

В другой работе использовалась шкала, в которую наряду с фронтальным углом $QRS-T$ (более 100°) входили длительность $QRS>110$ мс; интервал $QTc>440$ мс у мужчин и выше 460 мс у женщин; признаки ГЛЖ по критерию Соколова–Лайона или по шкале Ромхилта–Эстеса; ранняя реполяризация в нижних или боковых отведениях с нисходящим или горизонтальным сегментом ST и инверсия зубца $T\geq 1,0$ мм в любых отведениях, кроме aVR. Наличие 2 и более изменений ЭКГ за 10 лет наблюдения связано с увеличением риска ВСС в 3,22 раза (95% ДИ 1,57–6,62; $p=0,001$). За 30 лет наблюдения риск ВСС возрастал в 2,97 раза (95% ДИ 2,09–4,20; $p<0,001$; H. Terho и соавт., 2018) [21].

При изучении вклада отдельных ЭКГ-показателей в окончательный результат оказалось, что угол $QRS-T$ – самый сильный долгосрочный предиктор ВСС (площадь под ROC-кривой 0,710; 95% ДИ 0,668–0,753 для ЭКГ, зарегистрированной за 10 лет до ВСС; E. Perez-Alday и соавт., 2019) [43].

Предпринимались попытки использования угла $QRS-T$ и для диагностики других состояний. У больных с подозрением на инфаркт миокарда без подъема сегмента ST учет значений фронтального угла $QRS-T$ наряду с депрессией сегмента ST , инверсией зубца T и наличием БЛНПГ приводил к улучшению чувствительности с 45 до 78% ($p<0,001$) и специфичности с 86 до 91%; $p<0,001$ (I. Strebel и соавт., 2019) [19].

При диагностике ГЛЖ добавление ИМТ и пространственного угла $QRS-T$ увеличивало чувствительность критерия Соколова–Лайона с 16 до 41% (при специфичности 90%) и чувствительность Корнельского произведения с 25 до 44% (при специфичности 90%); T. Elffers и соавт., 2019 [44].

В отечественной литературе проблема угла $QRS-T$ пока не нашла широкого освещения. Поиск с аналогичными критериями в базе Российского индекса научного цитирования позволил обнаружить лишь работу А.В. Фролова и соавт., где пространственный угол $QRS-T$ наряду с другими показателями использовался для вычисления так называемого интегрального индекса электрической нестабильности миокарда. Помимо угла $QRS-T$ туда входили такие показатели, как микроальтернация зубца T , длительность и дисперсия интервала QT , фрагментация комплекса QRS , начало и наклон турбулентности сердечного ритма, а также индексы ускорения/торможения сердечного ритма. Предложенный индекс позволял с чувствительностью 75%, специфичностью 78% и прогностической точностью 77% среди больных с коронарной патологией и некоронарогенными заболеваниями миокарда выявлять пациентов с наличием жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, подтверждением чего считали пароксизмы устойчивой ЖТ, обоснованные разряды ИКВД (имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора), успешную сердечно-легочную реанимацию и документированную ВСС (А.В. Фролов и соавт., 2019) [45].

Угол $QRS-T$ и другие показатели глобальной электрической гетерогенности миокарда

Концепция глобальной электрической гетерогенности миокарда основана на предложенном Ф. Уильсоном еще в 1930-е годы понятии электрокардиографического желу-

дочкового градиента (ЖГ), который определяется как вектор, характеризующий величину и направление наибольшей разницы в длительности процесса реполяризации в миокарде желудочков сердца. Вектор ЖГ направлен к зоне с наиболее короткой длительностью реполяризации. Считается, что глобальная электрическая гетерогенность отражает дисперсию длительности реполяризации в миокарде и является маркером существующего аритмогенного субстрата. В настоящее время для характеристики глобальной электрической гетерогенности миокарда кроме угла *QRS-T* применяются такие показатели, как величина ЖГ, направление (азимут и элевация) ЖГ и скалярный суммарный абсолютный интеграл *QRST*. Продemonстрировано, что показатели глобальной электрической гетерогенности миокарда связаны с риском ВСС после поправки на другие традиционные показатели ЭКГ и широкий спектр сердечно-сосудистых факторов риска. Показатели глобальной электрической гетерогенности миокарда слабо коррелируют между собой и с другими традиционными показателями ЭКГ (т.е. не дублируют друг друга) и поэтому представляются перспективными для включения в шкалы риска ВСС. Не так давно исследование геномной ассоциации выявило 10 локусов, связанных с показателями глобальной электрической гетерогенности миокарда (L. Tereshchenko и соавт., 2018) [46]. Еще одной чертой этих показателей, делающей их привлекательными для внедрения в клиническую практику, является их хорошая воспроизводимость.

Скруплезное исследование связи показателей глобальной электрической гетерогенности миокарда и их изменений во времени со структурой и функцией сердца проведено на

базе данных исследования ARIC (T. Biering-Sørensen, 2018) [47]. Наличие 4 патологических показателей глобальной электрической гетерогенности миокарда связано с уменьшением ФВ ЛЖ на 6,4%, увеличением индекса массы миокарда ЛЖ на 24,2 г/м², увеличением индекса конечно-диастолического объема ЛЖ на 10,3 мл/м² и индекса конечно-систолического объема ЛЖ на 7,8 мл/м². Эти взаимосвязи являлись наиболее сильными у больных с ССЗ. Лица, у которых причиной летального исхода стала ВСС, демонстрировали быстрое ухудшение показателей глобальной электрической гетерогенности миокарда, в то время как у больных с развившейся в итоге дисфункцией ЛЖ наблюдалось более медленное ухудшение этих показателей.

Заключение

Концепция угла *QRS-T* как показателя, отражающего глобальную электрическую гетерогенность миокарда, возникла давно, но только в последние годы интерес к нему начал неуклонно расти. К настоящему времени уже не вызывает сомнений, что этот показатель обладает прогностическим значением в отношении как общей смертности, так и развития целого ряда осложнений ССЗ. Тем не менее механизмы этого явления остаются не до конца ясными. Хочется надеяться, что дальнейшие исследования в данной области не только позволят внедрить угол *QRS-T* в шкалы стратификации риска, но и будут способствовать более глубокому пониманию патофизиологических механизмов, лежащих в основе ССЗ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J*. 2003;24:1357-64.
- Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. *Кардиологический вестн.* 2017;2:70-5 [Sakhnova TA, Blinova EV, Yurasova ES. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. *Kardiologicheskii vestnik*. 2017;2:70-5 (In Russ.)].
- Zhang ZM, Prineas RJ, Case D, et al. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol*. 2007;100:844-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.104
- Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136174. doi: 10.1371/journal.pone.0136174
- Kück K, Isaksen JL, Graff C, et al. Spatial QRS-T angle variants for prediction of all-cause mortality. *J Electrocardiol*. 2018;51(5):768-75. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.05.011
- Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. A wide QRS/T angle in bundle branch blocks is associated with increased risk for coronary heart disease and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Electrocardiol*. 2015;48(4):672-7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.014
- Lingman M, Hartford M, Karlsson T, et al. Value of the QRS-T area angle in improving the prediction of sudden cardiac death after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2016;218:1-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.005
- Tereshchenko LG, Kim ED, Oehler A, et al. Electrophysiologic Substrate and Risk of Mortality in Incident Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3413-20. doi: 10.1681/ASN.2015080916
- Gleeson S, Liao YW, Dugo C, et al. ECG-derived spatial QRS-T angle is associated with ICD implantation, mortality and heart failure admissions in patients with LV systolic dysfunction. *PLoS One*. 2017;12(3):e0171069. doi: 10.1371/journal.pone.0171069
- Lipponen JA, Kurl S, Laukkanen JA. Global electrical heterogeneity as a predictor of cardiovascular mortality in men and women. *Europace*. 2018;20(11):1841-8. doi: 10.1093/europace/euy113
- Skampardonis S, Green D, Hnatkova K, et al. QRS-T Angle Predicts Cardiac Risk and Correlates With Global Longitudinal Strain in Prevalent Hemodialysis Patients. *Front Physiol*. 2019;10:145. doi: 10.3389/fphys.2019.00145
- Li SN, Zhang XL, Cai GL, et al. Prognostic Significance of Frontal QRS-T Angle in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(16):1904-11. doi: 10.4103/0366-6999.187844
- Chua KC, Teodorescu C, Reinier K, et al. Wide QRS-T Angle on the 12-Lead ECG as a Predictor of Sudden Death Beyond the LV Ejection Fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(7):833-9. doi: 10.1111/jce.12989
- May O, Graversen CB, Johansen MØ, Arildsen H. A large frontal QRS-T angle is a strong predictor of the long-term risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the diabetic population. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):551-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.001
- Gotsman I, Shauer A, Elizur Y, et al. Temporal changes in electrocardiographic frontal QRS-T angle and survival in patients with heart failure. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194520. doi: 10.1371/journal.pone.0194520
- Colluoglu T, Tanriverdi Z, Unal B, et al. The role of baseline and post-procedural frontal plane QRS-T angles for cardiac risk assessment in patients with acute STEMI. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(5):e12558. doi: 10.1111/anec.12558
- May O, Graversen CB, Johansen MØ, Arildsen H. The prognostic value of the frontal QRS-T angle is comparable to cardiovascular autonomic neuropathy regarding long-term mortality in people with diabetes. A population based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:264-8. doi: 10.1016/j.diabetes.2018.05.018

18. Lazzeroni D, Bini M, Camaiera U, et al. Prognostic value of frontal QRS-T angle in patients undergoing myocardial revascularization or cardiac valve surgery. *J Electrocardiol.* 2018;51(6):967-72. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.028
19. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;277:8-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.040
20. Kahraman S, Yilmaz E, Demir AR, et al. The prognostic value of frontal QRS-T angle in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Electrocardiol.* 2019;55:97-101. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.05.003
21. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, et al. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018;20:50-5. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.08.002
22. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006;113:481-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537415
23. Chen S, Hoss S, Zeniou V, et al. Electrocardiographic Predictors of Morbidity and Mortality in Patients With Acute Myocarditis: The Importance of QRS-T Angle. *J Card Fail.* 2018;24(1):3-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.11.001
24. Fischer K, Marggraf M, Stark AW, et al. Association of ECG parameters with late gadolinium enhancement and outcome in patients with clinical suspicion of acute or subacute myocarditis referred for CMR imaging. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227134. doi: 10.1371/journal.pone.0227134
25. Jensen JR, Kragholm K, Bødker KW, et al. Association between T-wave discordance and the development of heart failure in left bundle branch block patients: Results from the Copenhagen ECG study. *J Electrocardiol.* 2019;52:39-45. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.11.001
26. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Electrocardiographic QRS-T angle and the risk of incident silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Electrocardiol.* 2017;50(5):661-6. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.05.001
27. Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2019;58:155-9. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.11.042
28. Kahraman S, Kalkan AK, Turkyilmaz AB, et al. Frontal QRS-T angle is related with hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with single vessel disease. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(4):194-201. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.99692
29. Cortez D, Graw S, Mestroni L. In Hypertrophic Cardiomyopathy, the Spatial Peaks QRS-T Angle Identifies Those With Sustained Ventricular Arrhythmias. *Clin Cardiol.* 2016;39(8):459-63. doi: 10.1002/clc.22549
30. Jogu HR, O'Neal WT, Broughton ST, et al. Frontal QRS-T Angle and the Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22(2). doi: 10.1111/anec.12388
31. Pirinen J, Putaala J, Aro AL, et al. Resting 12-lead electrocardiogram reveals high-risk sources of cardioembolism in young adult ischemic stroke. *Int J Cardiol.* 2015;198:196-200. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.095
32. Tanriverdi Z, Unal B, Eyuboglu M, et al. The importance of frontal QRS-T angle for predicting non-dipper status in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(4):318-23. doi: 10.1080/10641963.2017.1377214
33. Cortez D, Schlegel TT, Ackerman MJ, Bos JM. ECG-derived spatial QRS-T angle is strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2017;50(2):195-202. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.10.001
34. Mahinrad S, Ferguson I, Macfarlane PW, et al. Spatial QRS-T Angle and Cognitive Decline in Older Subjects. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(1):279-89. doi: 10.3233/JAD-180633
35. Delhey L, Jin J, Thapa S, et al. The association of metabolic syndrome and QRS/T angle in US adults (NHANES III). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(1):e12678. doi: 10.1111/anec.12678
36. Dzikowicz DJ, Carey MG. Widened QRS-T Angle May Be a Measure of Poor Ventricular Stretch During Exercise Among On-duty Firefighters. *J Cardiovasc Nurs.* 2019;34(3):201-7. doi: 10.1097/JCN.0000000000000554
37. Thomas JA, Perez-Alday EA, Junell A, et al. Vectorcardiogram in athletes: The Sun Valley Ski Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(3):e12614. doi: 10.1111/anec.12614
38. Kwon Y, Misialek JR, Duprez D, et al. Sleep-disordered breathing and electrocardiographic QRS-T angle: The MESA study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(6):e12579. doi: 10.1111/anec.12579
39. Gungor M, Celik M, Yalcinkaya E, et al. The Value of Frontal Planar QRS-T Angle in Patients without Angiographically Apparent Atherosclerosis. *Med Princ Pract.* 2017;26(2):125-31. doi: 10.1159/000453267
40. Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, et al. Frontal QRS-T angle and World Health Organization classification for body mass index. *Int J Cardiol.* 2018;272:185-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.060
41. Chen J, Lin Y, Yu J, et al. Changes of Virtual Planar QRS and T Vectors Derived from Holter in the Populations with and without Diabetes Mellitus. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1):69-81. doi: 10.1111/anec.12276
42. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J.* 2017;38(40):3017-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehx331
43. Perez-Alday EA, Bender A, German D, et al. Dynamic predictive accuracy of electrocardiographic biomarkers of sudden cardiac death within a survival framework: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):255. doi: 10.1186/s12872-019-1234-9
44. Elffers TW, Trompet S, de Mutsert R, et al. Electrocardiographic Detection of Left Ventricular Hypertrophy: Adding Body Mass Index and Spatial QRS-T Angle: A Cross-Sectional Study. *Cardiol Ther.* 2019;8(2):345-56. doi: 10.1007/s40119-019-00151-9
45. Фролов А.В., Вайханская Т.Г., Мельникова О.П. и др. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение. *Рос. кардиологический журн.* 2019;24(12):55-61 [Frolov AV, Vaykhanskaya TG, Melnikova OP, et al. Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2019;24(12):55-61 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-55-61
46. Tereshchenko LG, Sotoodehnia N, Sitlani CM, et al. Genome-Wide Associations of Global Electrical Heterogeneity ECG Phenotype: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study and CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8). pii: e008160. doi: 10.1161/JAHA.117.008160
47. Biering-Sørensen T, Kabir M, Waks JW, et al. Global ECG Measures and Cardiac Structure and Function: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(3):e005961. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005961

Поступила 25.05.2020

Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике

О.Ш. Ойноткина¹⁻³, Е.А. Никонов², Т.Ю. Демидова², А.П. Баранов^{2,3}, Е.В. Крюков⁴, Е.И. Дедов², Е.А. Каравашкина⁵

¹ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлен анализ исследований, посвященных роли кишечной микробиоты, микробиома в метаболизме липидов и развитии дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Показана роль кишечника как метаболического органа, имеющего многофакторную штаммовую эволюцию, участвующего в липидном метаболизме, холестеринном гомеостазе и энтерогепатической циркуляции. Рассматривается влияние микробного дисбаланса на развитие дислипидемии и атеросклероза. Особое внимание в обзоре уделено профилактической терапии гиподислипидемическими пробиотиками. Показано, что применение пробиотиков с гиподислипидемическими свойствами и состоящих из смеси таких штаммов, как *Lactobacillus plantarum* CECT7527, CECT7528 и CECT7529, смеси штаммов *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, способствует снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, такие пробиотики безопасны и хорошо переносятся, могут применяться в качестве адъювантной немедикаментозной терапии в сочетании с гиподислипидемическими препаратами при дислипидемии, мультифокальном атеросклерозе.

Ключевые слова: микробиота кишечника, микробиом, метаболизм, липидный обмен, дислипидемия, атеросклероз, пробиотик.

Для цитирования: Ойноткина О.Ш., Никонов Е.А., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 94–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784

Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention

O.S. Oynotkina¹⁻³, E.L. Nikonov², T.Y. Demidova², A.P. Baranov^{2,3}, E.V. Kryukov⁴, E.I. Dedov², E.A. Karavashkina⁵

¹Research Institute of the Organization of Health Care and Medical Management, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵Polyclinic No1, Moscow, Russia

The review presents an analysis of studies on the role of the intestinal microbiota and microbiome in lipid metabolism and the development of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular diseases. The role of the intestine as a metabolic organ with a multifactorial strain evolution, involved in lipid metabolism, cholesterol homeostasis and enterohepatic circulation is shown. The influence of microbial imbalance on the development of dyslipidemia and atherosclerosis is considered. Special attention is paid to preventive therapy with hypolipidemic probiotics. It is shown that the use of probiotics with hypolipidemic properties and consisting of a mixture of such strains as *Lactobacillus plantarum* CECT7527, CECT7528 and CECT7529, mixtures of *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 contribute to reducing the level of LDL-C, CCS, TG, are safe and well tolerated, can be used as an adjuvant non-drug therapy in combination with hypolipidemic drugs for dyslipidemia, multifocal atherosclerosis.

Keywords: gut microbiota, microbiome, metabolism, lipid metabolism, dyslipidemia, atherosclerosis, probiotic.

For citation: Oynotkina O.S., Nikonov E.L., Demidova T.Y., et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 94–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784

АТ – атеросклероз
ГМК-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктаза
ЖК – желчные кислоты
ЖСГ – желчно-солевая гидролаза
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПС – липополисахарид
МК – микробиота кишечника
ОХС – общий холестерин
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды
ТМА – триметиламин
ТМАО – триметиламин-N-оксид
ХС – холестерин
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
IL – интерлейкин
MyD88 – миелидная дифференцировка
NOD – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации
SAA – амилоидный острофазовый белок
TLR – Toll-подобный рецептор
TNF-α – фактор некроза опухоли α

Введение

Ежегодно в мире от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают 17,9 млн человек, по оценкам составляя 31% всех смертей в мире [1–3]. Прогнозы Всемирной организации здравоохранения неоптимистичны, так как ожидается, что к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек. Хотя такие профилактические меры, как снижение курения, артериального давления и атерогенных липидов, а также прогресс в лечении привели к значительному снижению стандартизованных по возрасту показателей смертности от ССЗ, тем не менее их распространенность остается высокой [4, 5]. Урбанизация, индустриализация и глобализация способствуют изменению образа жизни и доминированию таких факторов риска, как ожирение, метаболический синдром, атеросклероз (АТ), гиподинамия, стрессы и нездоровое питание. Сочетание растущих метаболических рисков и старения, к сожалению, будет продолжать приводить к возникновению проблемных тенденций в отношении АТ и ССЗ.

Дислипидемия и АТ, как предикторы ишемических сердечно-сосудистых осложнений, в настоящее время представляют некую эпидемию, несмотря на применяемые высокотехнологичные и биологически активные методы терапии. В последнее время в патогенезе их развития наряду с генетическими, антропогенными факторами рассматривается роль микробиоты кишечника (МК) [6]. В 2011 г. Z. Wang и соавт. сообщили о кишечном микробиота-зависимом механизме АТ и ССЗ, подчеркнув достаточно сложную взаимосвязь специфических микробных сообществ [7], что нашло отражение в последующих исследованиях, показавших участие дисбактериоза кишечника в развитии АТ за счет модуляции воспаления и продукции микробных метаболитов [8–11]. Следовательно, кишечная микробиота-таргетная терапия является терапевтической мишенью в профилактике и коррекции дислипидемии, АТ и многообещающей стратегией в лечении ССЗ [12–14].

Кишечная микробиота и холестеринный гомеостаз

Кишечная микробиота – сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые сосуществуют внутри организма [15]. Каждый человек с рождения имеет свою четкую картину бактериальной композиции, частично обусловленную его генотипом, первич-

ной колонизацией при рождении и в дальнейшем зависимость от образа жизни, характера питания, физической активности, психического состояния человека. Экспериментальные исследования показали, что специфические микробные сообщества могут быть связаны с развитием АТ и существует прямая связь между изменениями микробиома кишечника и ССЗ [16, 17].

Кишечник человека содержит порядка 10¹⁴ микроорганизмов [18, 19], просветная микробиота включает более 5 тыс. различных видов и 7 тыс. различных штаммов, тем самым имея самую высокую плотность бактерий весом более 1–2 кг, населяющих преимущественно толстую кишку и формирующих гомеостаз кишечной микробиоты [20, 21]. МК различается по своему составу, варьируя от 1×10⁴ клеток/г в тонкой кишке до 1×10¹⁴ клеток/г в толстой кишке [22], среди которых в 100–1000 раз больше анаэробов, чем аэробов. МК человека – «метаболический орган». Геном человека содержит примерно 22 тыс. генов, в то время как микробиом кишечника – более 8 млн генов [21], превышая содержание генов хозяина в 100 раз и более и добавляя в среднем 6 тыс. геном каждому человеческому организму, тем самым оказывая разностороннее влияние на биохимические и метаболические функции организма в ответ на качественные изменения гомеостаза и пищевого рациона [23–28].

В экосистеме кишечника доминируют представители пяти типов, составляющих более 95% микробиоты, а именно: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Cerrucomicrobia*, при этом две бактериальные группы – *Bacteroidetes* и *Firmicutes* phyla составляют 90% всех микробов [26, 29], оставшиеся 10% – *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Cerrucomicrobia*. В кишечнике присутствуют и археи, в основном рода *Methanobrevibacter*. Консорциумом MetaHit предложено классифицировать людей с кишечной микробиотой на 3 энтеротипа, идентифицируемых по изменению уровней одного из трех родов: *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3), каждый из них включает множество видов бактерий вне зависимости от места проживания, состояния здоровья или возраста [28, 29]. Доминантными типами являются *Bacteroides* и *Firmicutes* phyla [30]. По данным пиросеквенирования 16S ДНК два первых энтеротипа управляют *Bacteroides* и *Prevotella*: при этом *Bacteroides* активен в отношении разложения углеводов, способствует выработке ряда витаминов и при данном типе реже развивается АТ или он проявляется в более поздние сроки. *Prevotella* разрушает защитный слизистый слой, предрасполагая к дефектам слизистой оболочки кишечника и развитию воспаления. *Ruminococcus* повышает всасывание углеводов и уровень сахара в крови, синтезирует фолиевую кислоту и витамины группы В. Идентификация определенного энтеротипа позволяет учитывать особенности метаболизма и при дисбиозе прогнозировать склонность к развитию тех или иных заболеваний, включая АТ и ассоциированные ССЗ [7, 30].

С 1935 г. существует гипотеза о том, что кишечная резидентная и транзитная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или метаболизируя экзогенный и эндоген-

Сведения об авторах:

Никонов Евгений Леонидович – д.м.н., проф., зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8396-1936

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6385-540X

Баранов Анатолий Петрович – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-3981-0073

Крюков Евгений Владимирович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., нач. ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-8396-1936

Дедов Евгений Иванович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9118-3708

Каравашкина Елена Александровна – врач-терапевт ФГБУ «Поликлиника №1». ORCID: 0000-0002-7090-5003

Контактная информация:

Ойготкинова Ольга Шонкоровна – д.м.н., проф., нач. отд. ГБУ НИИОЗММ, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(915)252-71-77; e-mail: olga-oynotkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9856-8643

ный ХС в желчные кислоты (ЖК), активно участвует в холестериневом метаболизме. По теории de M. Carneiro, предложенной в 2001 г., «нарушение микробного сообщества в толстой кишке рассматривается одним из путей реализации нарушений липидного метаболизма» [31]. Сердце и кишечник кажутся двумя органами, которые не имеют ничего общего. Кишечник не первый орган, о котором мы могли бы подумать, рассматривая патофизиологию АТ, хотя дисбиоз встречается у 90% больных с ССЗ [7, 32].

Липидный метаболизм – сложный комплексный процесс, состоящий от биосинтеза в гепатоцитах и до выведения с желчью, всасывания в энтероцитах и включения в сосудистый эндотелий. Таргетными клетками-мишенями при этом выступают гепатоциты и энтероциты, «ответственные» за синтез и всасывание липидов в печени и кишечнике, обеспечивающие дополнительные механизмы метаболизма и удаления холестерина (ХС), транспорт ХС в липопротеиды. Холестериновый гомеостаз и энтерогепатическая циркуляция – два пусковых фактора в развитие дислипидемии и АТ. Выделено три основных пути холестериневом гомеостазе [33]:

- 1) печеночный метаболизм ХС;
- 2) тонкокишечное всасывание ХС, жирных кислот и рециркуляции ЖК;
- 3) участие тонко- и толстокишечной микробиоты в абсорбции ХС из пищеварительного тракта.

Нарушение липидного состава крови почти всегда наблюдается на фоне глубоких дисбиотических нарушений в кишечнике с одновременным снижением в фекалиях числа лакто- и бифидобактерий. Кишечная микрофлора, обогащенная пробиотическими микроорганизмами, повышает синтез ХС и зависит от степени колонизируемости организма микробными штаммами. Влияние микрофлоры на метаболизм липидов обусловлено способностью бактерий метаболизировать ЖК при участии ХС-7 α -дегидроксилазы. Повышение pH в толстой кишке происходит вследствие недостатка пребиотиков в питании, что нарушает рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий, усиливает синтез деоксихолево́й кислоты, ЖК, ХС и триглицеридов (ТГ). При снижении pH деоксихолево́я кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. Таким образом, концентрация ХС в сыворотке крови зависит: от всасывания экзогенного (диетарного) и эндогенного (билиарного) ХС в подвздошной кишке и эндогенного ХС в желчном пузыре; активности биосинтеза ХС в печени и тонкой кишке, а ЖК в печени; скорости элиминации ХС из крови печенью; скорости выведения ХС с печеночной и пузырной желчью в двенадцатиперстную кишку [34]. В норме в подвздошной кишке максимальное всасывание экзогенного и эндогенного ХС достигает 2,60 ммоль в день. При этом бифидобактерии понижают выход ХС из гепатоцитов за счет ингибирования активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), ключевого фермента биосинтеза ХС. В микросомах уровень ГМК-КоА-редуктазы составляет 120 $\pm$ 40 пмоль/мин и зависит от количества ХС, поступившего с липопротеидами низкой плотности (ЛНП), концентрации ЖК и их гидрофильно-гидрофобного индекса. При повышении или снижении активности ГМК-КоА-редуктазы аналогично себя ведет ХС-7 α -гидроксилаза – ключевой фермент биосинтеза первичных ЖК. Под действием анаэробных бактерий происходят 7 α -дегидроксилирование первичных ЖК и образование вторичных более гидрофобных ЖК [23, 29]. Таким образом, в организме человека наряду с энтерогепатической циркуляцией ЖК существует энтерогепатическая циркуляция эндогенного ХС, что влияет на его уро-

вень в крови [33] и важно учитывать при развитии гиперхолестеринемии.

В регуляции холестериневом гомеостазе важным источником эндогенного ХС являются энтероциты. Это единственный тип клеток, выполняющий уникальную функцию всасывания ХС из просвета кишечника и играющий центральную роль в кишечном липидном метаболизме, используя три источника ХС: ХС, поступающий с пищей, ХС в составе желчных секретов и ХС в составе слущенных клеток слизистой оболочки тонкой кишки. Энтероциты могут поглощать ХС в составе ЛНП из плазмы крови и синтезировать его из ацетата, при этом 50% абсорбированного ХС этерифицируется ацетилкоэнзим А-ХС-ацилтрансферазой и поступает с хиломикронами в лимфатические сосуды [18, 24, 30]. Важно то, что на фармакологическую блокаду энтероциты реагируют абсорбцией ХС путем увеличения синтеза липидов и активацией белка SREBP семейства мембраносвязанных транскрипционных факторов, активирующих транскрипцию всех генов, необходимых для синтеза ХС и ЖК, и регулирующих липидный гомеостаз, что, очевидно, должно учитываться при разработке лекарственных препаратов.

Как видно, кишечная микробиота участвует в холестериневом метаболизме путем трансформации ХС в кишечнике, синтеза копростанола и нейтральных липидов, ингибирования синтеза ХС в печени (пропионат), участия в метаболизме стероидных молекул, ЖК. Микроорганизмы кишечника вмешиваются в холестериневый метаболизм, влияя на скорость обновления кишечного эпителия, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток, синтезирующие эндогенный ХС, уменьшают абсорбцию ХС из кишечника, а различные метаболиты микробной клетки (эндотоксин от грамотрицательных бактерий, мурамилдипептид, грамположительные бактерии, зимозан из дрожжей) индуцируют повышенный синтез ХС, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии. На примере изучения около 5 тыс. штаммов кишечных палочек установлено, что 40% бактерий обладает ХС-разрушающей способностью.

Кишечные микробные метаболиты и риск развития АТ

Помимо воспаления, связанного с дисбиозом кишечника, появляется все больше свидетельств того, что метаболиты кишечной микробиоты играют патогенетическую роль в развитии АТ и ССЗ [35, 36]. В настоящее время существует три основных класса кишечных микроорганизм-зависимых метаболитов, которые связаны с риском развития АТ и ССЗ: короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин-N-оксид (ТМАО) и вторичные ЖК [35, 37].

Наиболее изученными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), которые признаны факторами риска развития ССЗ, рассматриваются липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан (ПГ). Это два микробных компонента клеточной стенки грамотрицательных [G (-)] бактерий, определенные путем измерения уровня эндотоксина в плазме крови [38, 39]. Дисбактериоз кишечника подавляет экспрессию данных белков и сопровождается увеличением проницаемости кишечника с транслокацией ЛПС в кровь [40, 41]. Циркулирующий ЛПС, соединяясь с рецепторными комплексами клеточной поверхности, состоящими из Toll-подобных рецепторов (TLR) и его кластера корецепторов антигена дифференцировки моноцитов (CD14) [42, 43], модулирует иммунную систему хозяина [44, 45]. Повышенная регуляция TLR и связывание с TLR4 обуславливают воспалительную активацию, включая ген первичной реак-

ции миелоидной дифференцировки (*MyD88*) и ядерный фактор κB , способствуя увеличению продукции таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6, IL-1, IL-27 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), приводя к прогрессированию атеросклеротического процесса и повышенному риску разрыва атеросклеротической бляшки [46, 47]. Дефицит гена *MyD88*, напротив, снижает риск развития АТ за счет уменьшения рекрутирования макрофагов [48].

С развитием АТ и риском ССЗ связан другой бактериальный PAMPs – ПГ за счет нарушения кишечного эпителиального барьера. При ускоренной транслокации бактерий кишечника в кровяное русло происходит взаимодействие бактериальных ПГ с ЛНП, в результате чего изменяется липопротеиновый метаболизм с повреждением эндотелиальных клеток, стимулируя выработку и высвобождение супероксидных анионов и окисление ЛНП. Пациенты с высоким уровнем бактериального ПГ в сыворотке имеют повышенную частоту АТ сонных артерий, так как эндотоксины стимулируют атерогенез и инициируют воспалительный ответ [6].

Метагеномное секвенирование показало, что в атеросклеротических артериях с уязвимыми бляшками обнаружены провоспалительные бактериальные ПГ [49], а пациенты с АТ имеют гены, которые кодируют синтез ПГ [50]. Благодаря распознаванию ПГ белки нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации (NOD) NOD1 и NOD2 стимулируют внутриклеточный клиренс бактерий с помощью программы, включающей сигнальные пути ядерного фактора κB и митогенактивируемую протеинкиназу [51]. Экспериментальными исследованиями на Nod1-дефицитных мышах показано, что NOD1 участвует в развитии атеросклеротического процесса, а NOD2 является регулятором кишечного бактериального иммунитета и помогает поддерживать целостность кишечного барьера [52]. Нокаут аполипопротеина E и NoD1 у мышей значительно снижал развитие атеросклеротических поражений [53]. Исследование Z. Wang и соавт. с использованием метода метаболомики показало, что три метаболита фосфатидилхолина (холин, N-оксид триметиламина и бетаин) участвуют в прогрессировании АТ [7].

Основные взаимодействия между кишечной микробиотой и воспалением схематически показаны на **рис. 1 (см. на цветной вклейке)**.

Одним из механизмов влияния микробиоты кишечника на дислипидемию и атерогенез рассматривается воздействие микрофлоры кишечника через индукцию неспецифического воспаления вследствие повышения в крови уровня медиатора воспаления внепеченочного сывороточного амилоидного острофазового белка (SAA), кодируемого геном SAA1. SAA вырабатывается эпителиальными клетками и макрофагами толстой кишки, эндотелиальными клетками печени. Участвуя в транспорте и метаболизме ХС, SAA усиливает связывание липопротеидов с макрофагами, взаимодействуя с липопротеидами высокой плотности (ЛВП), усиливает захват ХС из ЛВП макрофагами и тем самым способствует утрате антиатерогенных свойств данными липопротеидами [54, 55]. Гомеостаз микробиоты кишечника имеет решающее значение для поддержания здоровья человека, в то время как воспалительное повреждение эндотелия сосудов широко рассматривается как начальная стадия АТ [56], способствующая его развитию и прогрессированию.

Роль триметиламин-N-оксида в развитии АТ

Микрофлора кишечника участвует в процессе переваривания пищи и тем самым активно вмешивается в метаболизм.

Две из молекул, с которыми кишечные микробы активно взаимодействуют, – это холин и карнитин, содержащиеся в продуктах, богатых насыщенными, полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, в мясе, птице, рыбе, молочных продуктах, макаронных изделиях, рисе и блюдах на основе яиц. Бактерии превращают их в триметиламин (ТМА), который, попав в печень, абсорбируется и окисляется ферментами семейства флавиномоноксигеназы 3 до триметиламин-N-оксида (ТМАО), участвующего в атерогенезе. Повышение уровня ТМАО в сыворотке крови связано с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском развития АТ. Некоторые семейства бактерий из типов, идентифицированных как потребители холина и карнитина, являются потенциальными продуцентами ТМА. Анализ фекальной микробиоты показал дефицит *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, увеличение численности *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Collinsella*, *Bacteroides*, *Eubacterium* и *Roseburia*, продуцирующих ТМА и участвующих в противовоспалительных и антиоксидантных процессах у пациентов с АТ. Пациенты с дисбиозом и ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют высокий риск осложнений в результате дестабилизации атеросклеротической бляшки на фоне активации системы воспаления. На фоне повышения уровня ТМАО в сыворотке крови происходит увеличение экспрессии фактора проницаемости кишечника, а это увеличивает выброс в кровь ТМА и эндотоксинов. Отмечается высокая корреляция между повышением уровня ТМАО и увеличением экспрессии провоспалительных факторов (IL-6, TNF- α), фактора эндотелиальной дисфункции и проницаемости кишечника (зонулин), а также повышением в сыворотке крови уровня ЛПС (эндотоксина), увеличивая кардиоваскулярный риск.

Основные механизмы, связанные с метаболизмом кишечной микробиоты и АТ, схематически показаны на **рис. 2 (см. на цветной вклейке)**.

Анализ 4 тыс. пациентов, которым проводилась плановая коронарная ангиография, показал, что повышенные концентрации ТМАО в плазме крови коррелировали с тяжестью стенозирующего АТ и повышенным риском фатальных осложнений, развития инфаркта миокарда и инсульта в течение 3-летнего наблюдения. Отмечена прямая корреляционная связь между повышенным уровнем ТМАО и размером атеросклеротической бляшки, увеличением числа инфарктов миокарда [57], повышением в 2,5 раза риска возникновения стенокардии [56]. У 227 пациентов со стабильной ИБС и перенесших сердечно-сосудистые операции 5-летнее исследование показало корреляционную зависимость между повышенным уровнем ТМАО в плазме крови с летальностью от инфаркта миокарда и риском прогрессирования ИБС ($n=275$) [57–59]. Атеросклеротические бляшки подтверждены метагеномным анализом и показано, что у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками по сравнению со стабильными микробный состав изменен: при нестабильных бляшках снижен уровень фекальной *Roseburia*, увеличена «теоретическая» способность микробиома продуцировать провоспалительные ПГ и снижено производство противовоспалительных каротинов [60].

Как следует из представленного обзора имеющихся мировых исследований, гомеостаз микробиоты кишечника имеет решающее значение для поддержания здоровья человека, в то время как дисбиоз кишечника способствует развитию различных заболеваний, в том числе АТ [7]. Метагеномные исследования состава кишечной микрофлоры показали, что у больных АТ соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* значительно выше, чем в контроле [61]. В атеросклеротических бляшках найдены штаммы актинобактерии, включая

род *Collinsella*, а у больных АТ по сравнению со здоровыми выше протеобактерии, включая роды *Chryseomonas* и *Helicobacter* [62]. По мнению Н. Liu и соавт. (2013 г.), пониженное обилие бифидобактерий и лактобацилл способствует развитию АТ [63], а исследования, проведенные J. Li и соавт. (2016 г.), доказали, что присутствие в МК рода *Akkermansia* является полезным микроорганизмом в патогенезе АТ [63]. В представленной когорте из 1250 индивидуумов, у которых велось наблюдение за кишечным микробиомом, обнаружено несколько видов бактерий, имеющих отношение к развитию АТ, а измененный микробиом тесно связан с воспалительным статусом этого заболевания. Данное предположение убеждает в том, что восстановление здорового микробиома кишечника может снизить риск развития АТ, ССЗ, а также других сопутствующих метаболических заболеваний [64].

Роль ЖК в развитии АТ

Кишечная микробиота продуцирует ЖК, еще одну группу липид-ассоциированных метаболитов. Первичные ЖК синтезируются из ХС в печени и в основном включают холиновую кислоту и хенодезоксихолевую кислоту, а затем метаболизируются во вторичные ЖК через ферменты, полученные из кишечной микробиоты [65]. Кишечный микробиота-опосредованный метаболизм ЖК способствует развитию АТ, главным образом через желчно-солевую гидролазу (ЖСГ) и рецепторы ЖК путем ферментного 7α - и 7β -дегидроксилирования [66, 67]. Опосредованная бактериями *Methanobrevibacter smithii*, *Clostridium*, *Enterococcus* и т.д., ЖСГ влияет на атерогенез за счет увеличения накопления ХС в макрофагах, образования пенных клеток и формирования размера атеросклеротической бляшки [68]. Еще одним механизмом влияния кишечной микробиоты на метаболизм липидов и атерогенез рассматривается участие в энтерогепатической циркуляции сигнальных молекул короткоцепочечных жирных кислот, в частности фарнезоидного Х-активированного ядерного рецептора. Являясь эндогенным лигандом ЖК и активируя транскрипцию генов, участвующих в первичном синтезе ЖК и регуляции липидного метаболизма, ЖСГ снижает уровень ХС-7-альфагидроксисиланов CYP7A1, катализируя стадию трансформации ХС в ЖК. Это приводит к повышению уровня ХС в гепатоцитах, снижению экспрессии рецептора ЛНП и увеличению уровня ЛНП в сыворотке крови, ускорению образования атеросклеротических бляшек в аорте. Дефицит фарнезоидного Х-активированного ядерного рецептора сопровождается снижением уровня ХС ЛНП в плазме и экспрессии CD36 в макрофагах, тем самым также участвуя в снижении риска развития АТ [69].

Не менее важным рецептором является связанный с G-белком рецептор ЖК, известный как TGR5. Активация TGR5 может ингибировать развитие АТ вследствие уменьшения воспалительного процесса и уменьшения липидной нагрузки на формирующееся атеросклеротическое ядро [70]. Рецептор прегнана Х (PXR) – это еще один тип рецептора ядерного гормона, который регулирует экспрессию генов, участвующих в биосинтезе, транспорте и метаболизме ЖК. В эксперименте на мышах показано, что передача сигналов рецепторам витамина D₃ (VDR) макрофагами ослабляет атеросклеротический процесс, частично ингибирует локальную систему ренин-ангиотензина [71], а сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (S1PR2) способствует развитию АТ вследствие нарушения регуляции поглощения липидов макрофагами и секреции воспалительных цитокинов [72]. Таким образом, вторичные ЖК участвуют в раз-

витии АТ посредством суммарной модуляции представленных метаболитов – рецепторов вторичных ЖК.

Современное представление о патогенезе АТ и существующие взаимосвязи между микробиотой, микробиомом кишечника и липидным метаболизмом, маркерами воспаления, основанные на метаболомическом подходе, подтверждают обоснованность концепции о их предикторной роли в атерогенезе и подчеркивают большой потенциал для новой таргетной, адъювантной и персонализированной профилактики развития дислипидемии и терапии АТ. Безусловно, необходимы дальнейшие клинические исследования, изучающие вероятность развития АТ вследствие дисбиоза кишечника, а также включение во внутренние протоколы ведения пациента исследования микробиоты кишечника как потенциального диагностического инструмента и терапевтическую мишень.

Кишечная микробиота-таргетная терапия при дислипидемии и АТ

Микробиота кишечника – модифицируемая единица и может быть залогом хороших результатов благоприятного восстановления микробиоценоза при дислипидемии и АТ. Комплексная лечебная программа ориентирована на функциональные пищевые продукты, биологически активные компоненты, представленные гипополипидемическими пробиотиками штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Satrapotococcus* [73].

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что у пациентов с гиперхолестеринемией прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* (*L. plantarum* СЕСТ 7527, 7528, 7529), *Lactobacillus actobacillus reuteri* NCIMB 30242, снижает уровень ХС, ХС ЛНП и ингибирует образование атеросклеротических бляшек. У 60 пациентов с уровнем ЛНП 167,5 мг/дл ежедневный прием одной капсулы смеси штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7527, 7528 и 7529 (1×10^9 КОЕ/капсула) в течение 12 нед снижал уровень ХС ЛНП на 14,6%, ХС – на 13,6%, окисленных ЛНП – на 13,7% и ТГ – на 16,2%, повышал уровень ХС ЛВП на 6,6% [74, 75].

Ученые из Испании представили протокол лечения пациентов с дислипидемией пробиотиком со штаммами СЕСТ 7527, 7528, 7529 (AB-LIFE®) – 1×10^9 КОЕ/капсула – в течение 12 нед с контрольным мониторингом показателей липидного спектра через 4–6–8–12–16 нед. Через 6 нед отмечено незначительное снижение уровня ХС ЛНП, общего ХС (ОХС), соотношения ХС ЛНП/ХС ЛВП и окисленных ЛНП от исходного уровня. Через 12 нед лечения показатели значительно изменились: уровень ОХС снизился на 9,0%, ХС ЛНП – на 8,4% соотношение ХС ЛНП/ХС ЛВП – на 12,8%, ТГ – на 9,0%, окисленных ЛНП – на 11,3%, повышение ХС ЛВП – на 5,5%. Регрессионный анализ показал, что ограниченная продолжительность приема пробиотика от 4 до 8 нед слишком коротка для достижения оптимальной статистической значимости снижения показателей ТГ и ЛНП. Только длительный (>4 нед) прием пробиотиков приводит к эффективному и статистически значимому снижению уровней ТГ, ЛНП и основных сердечно-сосудистых событий примерно на 8% по завершении 12-недельного приема пробиотика. Через 16 нед не выявлено существенного различия в показателях липидного спектра по сравнению с 12-недельным курсом лечения. Изменения в микробиоте кишечника сохранялись на протяжении 4 нед после того, как прием пробиотика прекратили. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что требуется несколько недель приема,

чтобы метаболические эффекты пробиотиков стали очевидными, предположительно потому, что это время, необходимое для пробиотических штаммов, чтобы колонизироваться в кишечнике и оказывать эффективное и достаточное влияние на метаболизм солей ЖК [76].

Проведенное обсервационное исследование с участием 343 пациентов в возрасте от 19 до 85 лет (средний возраст составил 55 лет) ставило целью оценить влияние пробиотка с комбинацией штаммов *L. plantarum* (при минимальной дозе $1,2 \times 10^9$ КОЕ/капсула) в группах с дислипидемией на фоне приема статинов и без приема статинов в течение 12 нед. При этом 54% пациентов не принимали статинов, 46% находились на стабильной дозе статинов. Пробиотическое лечение назначалось отдельно ($n=185$) или в сочетании с уже проводимым лечением статинами ($n=158$). Через 12 нед лечения пробиотиком отмечено значительное снижение уровня ХС ЛНП во всей популяции. В группе на фоне приема статинов отмечено снижение ХС ЛНП на 26% ($p \leq 0,001$), а в группе без статинов – на 22%, $p \leq 0,001$ (при среднем уровне ЛНП $156,5 \pm 43,8$ мг/дл), и ТГ – на 16% (при среднем уровне $339,9 \pm 227,8$ мг/дл) по сравнению с исходными. Возраст, пол, прием противодиабетических, гипотензивных или антиагрегантных препаратов не влияли на гиполипидемический эффект пробиотика. При этом более высокий исходный уровень ЛНП и ТГ приводил к более высокой эффективности, а комбинация со статинами дополнительно увеличивала снижение ХС ЛНП. Эти результаты подтверждают необходимость использования пробиотиков с *L. plantarum* (СЕСТ 7527, 7528 и 7529), обладающих гиполипидемическим эффектом, у пациентов с дислипидемией и ассоциированными метаболическими нарушениями, АТ профилактически или в качестве дополнительной терапии к статинам, гипотензивным, антидиабетическим и/или антитромбоцитарным препаратам [74–76]. Проведенное исследование с включением 127 пациентов с гиперхолестеринемией также продемонстрировало, что назначение пробиотика *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 в капсулах (2×10^9 КОЕ) два раза в день снизило уровень ЛНП на 11,6% и ХС – 9,14%. Из представленных клинических исследований и наблюдений следует, что пробиотики, состоящие из штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7527, СЕСТ 7528 и СЕСТ 7529 [75–77] и штамма *L. reuteri* NCIMB30242 [78], проявляют высокую ферментативную и гиполипидемическую активность по снижению ХС ЛНП при дислипидемии.

Положительный гиполипидемический эффект отмечен у штаммов *L. acidophilus*, смеси *L. acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*, *E. faecium* [79]. Сочетание диеты со смесью *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* (в дозе 2×10^{10} КОЕ) также улучшает показатели липидного обмена. У 45 человек в возрасте от 35 до 60 лет с сахарным диабетом 2-го типа после приема пробиотиков, содержащих *L. acidophilus* La-5, *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, в течение 6 нед отмечены более низкие концентрации ОХС и ХС ЛНП по сравнению с контрольными группами. Различные лактобациллы типа *L. plantarum* и *L. acidophilus*

способны выживать в кислой и щелочной среде и легко колонизируют кишечник человека [79, 80], что позволяет рассматривать данные штаммы в виде кандидатов для терапевтических и диетических вмешательств.

Исследования *in vitro* и клинические исследования подтвердили гипотезу о том, что пробиотические бактерии, такие как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [81], *Lactobacillus acidophilus*, регулируют метаболизм ХС, оказывают положительное влияние на сыровоточные липидные профили [79], являются безопасными и патогенетически детерминированными и наиболее часто используемыми пробиотиками [82]. Вместе с тем наблюдаемая неоднородность во влиянии пробиотиков на липидный метаболизм ряда штаммов обусловлена тем, что действие пробиотиков может отличаться по таким факторам, как пробиотические штаммы, экспериментальные образцы, наличие сопутствующих метаболитов и исходные уровни липидов. Применение гиполипидемических пробиотиков возможно рассматривать персонализированно при дислипидемии, АТ и ассоциированных ССЗ с учетом наличия микробиота-ассоциированных нарушений, при низком, умеренном и погранично-высоком уровне ХС ЛНП с учетом штаммового состояния микробиоты кишечника в качестве функционального питания в сочетании с диетой или в виде таргетной и адыовантной терапии в сочетании с гиполипидемическими препаратами у лиц, уже принимающих статины.

Заключение

Нарушение липидного обмена в организме сопровождается расстройством микрофлоры кишечника, участвующей в липидном метаболизме и атерогенезе. Состав микробиоты и микробиома кишечника индивидуален для каждого человека и определяющим прежде всего являются образ жизни и питание. Участие микробиоты кишечника в развитии дислипидемии, АТ аргументировано клиническими и экспериментальными исследованиями, но не всегда учитывается при проведении лечения при рассматриваемых нарушениях и заболеваниях. Применение пробиотиков, состоящих из смеси таких штаммов, как *L. plantarum* СЕСТ7527, СЕСТ7528 и СЕСТ7529 (AB-Life by AB-Biotics S.A.), или смеси штаммов *L. acidophilus* La-5, *B. lactis* BB-12 (Ацидофилус Плюс, Solgar, Inc.), является более обоснованным и ориентированным на результаты проведенных рандомизированных клинических исследований. Более глубокое понимание взаимодействия между микробиотой и микробиомом кишечника, а также реакцией со стороны липидного метаболизма на лечение пробиотиками перспективно и имеет патогенетически аргументированное обоснование для разработки диагностических протоколов и лечебно-профилактических программ, ориентированных на дальнейшее изучение роли микробиоты при АТ и совершенствование методов коррекции ССЗ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-013-00062, компании AB-BIOTICS (Испания) и компании ООО «СОЛГАР» (США).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 Update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2016;133:e38–e360. doi: 10.1161/cir.0000000000000350
2. Стратегические приоритеты Программы ВОЗ по сердечно-сосудистым заболеваниям. Обзор доклада ВОЗ, 2005 г. [Strategic priorities for the WHO Cardiovascular Disease Program. Review of the 2005 WHO (In Russ.)].

3. The L. GBD 2017: A fragile world. *Lancet (Lond. Engl.)*. 2018;392:1683. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32858-7
4. Organization WH. Cardiovascular Disease. Available online: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ (accessed on 13 November 2019).
5. Francisco Abadia-Molina, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related. *Cardiovasc Dis Nut*. 2020;12(3):605. doi: 0.3390/nu12030605
6. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017;9:E859. doi: 10.3390/nu9080859
7. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Intestinal flora Phosphatidylcholine metabolism contributes to cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57-63. doi: 10.1038/nature09922
8. Drosos I, Tavidou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*. 2015;64:476-81. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.007
9. Gregory JC, Buffa JA, OrgE, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem*. 2015;290:5647-60. doi: 10.1074/jbc.M114.618249
10. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8:845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1
11. Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2017;58:519-28. doi: 10.1194/jlr.M072165
12. Koopen AM, Groen AK, et al. Human microbiome as therapeutic intervention target to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:615-22. doi: 10.1097/mol.0000000000000357
13. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Priyadarshini M. Gut microbiota in vascular disease: therapeutic target? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15:291-5. doi: 10.2174/1570161156661701050 95834
14. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120:312-23. doi: 10.1161/circresaha.116.309006
15. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: A key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:271-85. doi: 10.1038/nrc.2017.13
16. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:120. doi: 10.1007/s11886-0150671-z
17. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576-85. doi: 10.1038/nm.3145
18. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017;12:e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099
19. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017;120:1183-96. doi: 10.1161/circresaha.117.309715
20. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20. doi: 10.1126/science.1104816
21. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):97-102. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.003
22. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013
23. Fuller M. Determination of protein and amino acid digestibility in foods including implications of gut microbial amino acid synthesis. *Br J Nutr*. 2012;108:238-46. doi: 10.1017/S0007114512002279
24. Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73:267-9. doi: 10.4161/gmic.19625
25. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*. 2012;55:2823-34. doi: 10.1007/s00125-012-2648-4
26. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:65-80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080
27. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65. doi: 10.1038/nature08821
28. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234
29. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
30. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, et al. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2008 Jun 12;3(6):417-27. doi: 10.1016/j.chom.2008.05.001
31. Carneiro de Mur M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Perspect Gastroenterol Hepatol*. 2001;2:12-5.
32. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction y length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2017;32:39-46. doi: 10.1007/s00380-016-0841-y
33. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гиоева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;6(2):29-34 [Oynotkinova OSh, Nikonov EL, Gioiva I Z. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. *Evidence-Based Gastroenterology*. 2017;6(2):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dok-gastro.20176229-34
34. MacFarlane MR, Liang G, Engelking LJ, et al. Insig proteins mediate feedback inhibition of cholesterol synthesis in the intestine. *J Biol Chem*. 2014 Jan 24;289(4):2148-56. doi: 10.1074/jbc.M113.524041
35. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular diseases. *Native Rev Microbiol*. 2018;16:171-81. doi: 10.1038/nrmicro.2017.149
36. Bergeron N, Williams PT, Lamendella R, et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a metabolite of the intestinal microbiome associated with the risk of CVD. *Br J Nutr*. 2016;116:2020-9. doi: 10.1017/s0007114516004165
37. Li X, Shimizu Y, Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health*. 2017;36(4):135-40. doi: 10.12938/bmfh.17-010. PMID: 29038768.
38. Battson ML, Lee DM, Weir TL, et al. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*. 2018;56:1-15. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2017.12.010
39. Kiehl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study. *Circulation*. 2001;103:1064-70. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1064
40. Harris K, Kassis A, Major G. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes*. 2012;879151. doi: 10.1155/2012/879151
41. Neves AL, Coelho J, Couto L, et al. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol*. 2013;51:R51-R64. doi: 10.1530/JME-13-0079
42. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74. doi: 10.1038/nature01323
43. Chacon MR, Lozano-Bartolome J, Portero-Otin M, et al. The gut microbiome composition is linked to carotid atherosclerosis. *Benef Microbes*. 2017;9:1-14. doi: 10.3920/bm2017.002944
44. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:499-511. doi: 10.1038/nri1391
45. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783-801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015
46. Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:535-42. doi: 10.1038/nri2587
47. Guzzo C, Ayer A, Basta S, et al. IL-27 enhances LPS-induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes. *J Immunol*. 2012;188:864-73. doi: 10.4049/jimmunol.1101912
48. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med*. 2004;10:416-21. doi: 10.1038/nm1008

49. Laman JD, Schoneveld AH, Moll FL, et al. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol.* 2002;90:119-23. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02432-3
50. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245. doi: 10.1038/ncomms2266
51. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, et al. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:9-23. doi: 10.1038/nri3565
52. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science.* 2005;307:731-4. doi: 10.1126/science.1104911
53. Kanno S, Nishio H, Tanaka T, et al. Activation of an innate immune receptor, Nod1, accelerates atherogenesis in ApoE^{-/-} mice. *J Immunol.* 2015;194:773-80. doi: 10.4049/jimmunol.1302841
54. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099
55. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
56. Lever M, George PM, Slow S, et al. Betaine and trimethylamine-N-oxide as predictors of cardiovascular outcomes show different patterns in diabetes mellitus: An observational study. *PLoS ONE.* 2014;9:e114969. doi: 10.1371/journal.pone.011496
57. Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y, et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exper Nephrol.* 2016;20(5):731-9. doi: 10.1007/s10157-015-1207-y
58. Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e002816. doi: 10.1161/JAHA.115.002816
59. Yu D, Shu XO, Rivera ES, et al. Urinary levels of trimethylamine-N-oxide and incident coronary heart disease: a prospective investigation among urban Chinese adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):e010606. doi: 10.1161/JAHA.118.010606
60. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
61. Liu Z, Li J, Liu H, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019;284:121-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038
62. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3(1):1245. doi: 10.1038/ncomms2266
63. Liu H, Yang C, Jing Y, et al. Ability of lactic acid bacteria isolated from mink to remove cholesterol: in vitro and in vivo studies. *Can J Microbiol.* 2013;59(8):563-9. doi: 10.1139/cjm-2013-0200
64. Li J, Lin S, Vanhoutte PM. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} mice. *Circulation.* 2016;133(24):2434-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
65. Midtvedt T. Microbial bile acid transformation. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:1341-7. doi: 10.1093/ajcn/27.11.1341
66. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physio Rev.* 2009;89:147-91. doi: 10.1152/physrev.00010.2008
67. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016;7:22-39. doi: 10.1080/19490976.2015.1127483
68. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Ann Rev Pathol.* 2006;1:297-329. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
69. Wahlstrom A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
70. Li T, Chiang JY. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:159-65. doi: 10.1097/mog.0000000000000156
71. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol.* 2012;26:1091-101. doi: 10.1210/me.2011-1329
72. Studer E, Zhou X, Zhao R, et al. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology.* 2012;55:267-76. doi: 10.1002/hep.24681
73. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7381-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
74. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of Lactobacillus plantarum strains for lowering cholesterol. *Med J Nutrition Metab.* 2016;9(2):125-35. doi: 10.3233/MNM-160065
75. Mukerji P, Roper JM, Stahl B, et al. Safety evaluation of AB-LIFE[®] (Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529): Antibiotic resistance and 90-day repeated-dose study in rats. *Food Chem Toxicol [Internet].* 2016 Jun;92:117-28. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.018
76. Roper JM, Stahl B, Smith AB, et al. Safety evaluation of AB-LIFE[®] (Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529): Antibiotic resistance and 90-day repeated-dose study in rats. *Food Chem Toxicol.* 2016 Jun;92:117-28. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.018
77. Bosch M, Fuentes MC, Audivert S, et al. Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529: Probiotic candidates to reduce cholesterol levels. *J Sci Food Agric.* 2014 Mar 15;94(4):803-9. doi: 10.1002/jsfa.6467
78. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Nov;66(11):1234-41. doi: 10.1038/ejcn
79. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by Lactobacillus acidophilus. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49:377-81.
80. Liong MT, Shah NP. Acid and bile tolerance and cholesterol removal ability of lactobacilli strains. *J Dairy Sci.* 2005;88:55-66.
81. Pereira DIA, Gibson GR. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2002 Sep;68(9):4689-93. doi: 10.1128/aem.68.9.4689-4693.2002
82. Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur J Clin Nutr.* 2000. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601104
83. Junli Ma, Houkai Li. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol.* 2018;9:1082. doi: 10.3389/fphar.2018.01082

Поступила 10.06.2020

Проблемы выбора терапии у больного с дорсалгией

П.Р. Камчатнов¹, Б.А. Абусуева², С.Б. Ханмурзаева², Н.Б. Ханмурзаева²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия

Аннотация

Дорсалгия – один из наиболее распространенных скелетно-мышечных синдромов. Часто дорсалгия развивается у пациентов старших возрастных групп с полиморбидностью, требующей назначения большого числа лекарственных препаратов. В этих условиях выбор эффективной и безопасной терапии представляет собой сложную проблему. Рассматриваются особенности ведения пациента, страдающего дорсалгией с сопутствующими заболеваниями, риски развития осложнений терапии, возможности обеспечения безопасности лечения, в частности за счет применения комбинированной терапии.

Ключевые слова: дорсалгия, боль, диклофенак, тиамин, цианокобаламин, пиридоксин, лечение.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Ханмурзаева С.Б., Ханмурзаева Н.Б. Проблемы выбора терапии у больного с дорсалгией. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 102–107. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000836

Choosing of therapy for a patient with dorsalgia

P.R. Kamchatnov¹, B.A. Abusueva², S.B. Khanmurzaeva², N.B. Khanmurzaeva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Dorsalgia is one of the most common skeletal muscle syndromes. Dorsalgia often develops in patients of older age groups with polymorbidity that requires the appointment of a large number of medications. In these conditions, the choice of effective and safe therapy is a difficult problem. Discusses management of a patient suffering dorsalgia with comorbidities, the risks of complications of therapy, possible safety treatment, in particular, through the use of combination therapy.

Keywords: dorsalgia, pain, diclofenac, thiamine, cyanocobalamin, pyridoxine, treatment.

For citation: Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., Khanmurzaeva N.B. Choosing of therapy for a patient with dorsalgia. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 102–107. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000836

АСК – ацетилсалициловая кислота

ДИ – доверительный интервал

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ОР – относительный риск

СД – сахарный диабет

ЦОГ – циклооксигеназа

Боль – одна из основных причин обращения за медицинской помощью. На сегодняшний день наиболее распространенными являются скелетно-мышечные болевые синдромы. Доброкачественная неспецифическая боль в спине (дорсалгия) представляет собой ведущую причину временной утраты трудоспособности, ее наличие ассоциировано с колоссальными материальными затратами [1]. В России также регистрируется увеличение числа таких пациентов и больных с рецидивами дорсалгии, формированием хронического болевого синдрома [2].

В патогенезе дорсалгии принимают участие многие факторы, в частности остеоартрит дугоотростчатых суставов, изменения структуры и функций межпозвонковых дисков и связочного аппарата позвоночника, мускулатура спины и прочее, многообразные социальные, психологические и личностные факторы [3, 4]. У значительной части больных сложно или невозможно выделить ключевой фактор, непосредственно связанный с формированием болевого синдрома, что послужило основанием суждения о неспецифическом характере дорсалгии [5].

Общие принципы лечения болевых синдромов

Ключевым принципом лекарственного лечения пациента с дорсалгией является применение противоболевых средств,

в первую очередь – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Полное купирование или значительное уменьшение выраженности болевого синдрома не является самоцелью, а представляет собой мощный инструмент, позволяющий пациенту вернуться к привычному образу жизни, выполнению своих социальных функций, способствуя повышению качества жизни. В этой связи трудно переоценить ту роль, которую играют немедикаментозные способы лечения (гимнастические упражнения, оптимально подобранные физические нагрузки, мануальная терапия и пр.), а также психологическая поддержка пациента и методы психотерапии.

Следует, однако, принимать во внимание тот факт, что у части пациентов ведущей причиной дорсалгии является воспалительный процесс (остеоартрит), и лечение в этой ситуации может потребовать не только обезболивания, но и противовоспалительного эффекта назначаемых препаратов. Соответственно, с увеличением длительности проводимой терапии повышается вероятность развития побочных эффектов, что требует оценки потенциальных рисков при планировании лечебного процесса. Важно при этом учитывать не только эффективность назначаемого препарата, но и те побочные явления, которые возможны при его применении.

Одним из представителей НПВП, на протяжении многих десятилетий с успехом применяемым для лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсалгией, является диклофенак, обладающий мощными

противоболевым и противовоспалительным эффектами. В то же время применение диклофенака, как и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), ассоциировано с повышением риска развития гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений, что необходимо учитывать при решении вопроса о назначении препарата и длительности лечения. При его применении в малых или средних суточных дозировках риски побочных эффектов существенным образом не отличаются от таковых у других представителей НПВП. Зачастую опасность применения диклофенака ниже, чем у других препаратов, что обеспечивает возможность его применения у значительного числа пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с острой дорсалгией.

В итоге масштабного метаанализа 280 плацебо-контролируемых ($n=124\,513$, 68,342 человеко-лет) и 474 сравнительных ($n=229\,296$, 165,456 человеко-лет) исследований, посвященного оценке безопасности применения НПВП, установлено, что применение диклофенака сопровождалось повышением риска как всех серьезных сердечно-сосудистых событий (относительный риск – ОР 1,41, 95% доверительный интервал – ДИ 1,12–1,78; $p=0,0036$), так и серьезных коронарных событий (ОР 1,70, 95% ДИ 1,19–2,41; $p=0,0032$), при том что у ибупрофена (применялись высокие суточные дозировки препарата) указанные значения составили ОР 2,22, 95% ДИ 1,10–4,48; $p=0,0253$ и ОР 1,44, 95% ДИ 0,89–2,33; $p>0,05$) [6]. Тяжесть течения сердечной недостаточности и связанная с ней летальность оказались сопоставимыми у пациентов, получавших диклофенак и ряд других НПВП. Следует иметь в виду, что прием диклофенака, как и ряда других НПВП, связан с повышением риска коронарных атеротромботических событий и наступления сосудистой смерти (но не развития ишемического инсульта), что исключает их применение у пациентов с высоким риском атеротромбоза, в недавнем перенесших острый коронарный синдром и пр. [7, 8].

Достаточно сложным является вопрос о минимально безопасном в отношении сердечно-сосудистой системы сроке применения диклофенака, так как прямой зависимости длительности лечения и вероятности развития побочных эффектов не установлено. Результаты анализа серии исследований, посвященных изучению данного вопроса, свидетельствуют о том, что существенный прирост риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдается при продолжении приема препарата более 1 мес [9]. Существует, однако, и иная точка зрения, основанная на результатах анализа медицинской документации 446 763 пациентов, получавших различные НПВП, из которых 61 460 перенесли острый инфаркт миокарда. Данные результаты позволили установить, что наиболее опасным в отношении риска развития острой коронарной ишемии является 1-й месяц приема НПВП [10]. Риск развития острого инфаркта миокарда оказался повышен уже в 1-ю неделю приема НПВП, при этом он определялся не столько селективностью по отношению

к ингибированию ЦОГ-1 или 2, сколько суточной дозой препарата – более высокие суточные дозировки связаны с более высоким риском. Вполне логичным выводом является необходимость тщательного учета уровня сердечно-сосудистого риска и решения вопроса о длительности противовоспалительной и противоболевой терапии.

Принимая во внимание, что дорсалгия часто развивается у пациентов пожилого возраста, страдающих целым рядом заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, и нуждающихся в постоянном приеме лекарственных препаратов, актуален вопрос о лекарственной совместимости. В частности, непростой терапевтической проблемой является назначение НПВП у пациента, нуждающегося в приеме антиагрегантных препаратов, в первую очередь – ацетилсалициловой кислоты (АСК). Применение указанной лекарственной комбинации связано с двумя основными проблемами – повышением риска гастроинтестинальных осложнений и изменением выраженности (снижением) антиагрегантного эффекта.

Селективные ингибиторы ЦОГ-1 конкурируют с АСК, связываясь с остатком аргинина в ионном канале фермента, ингибируя тем самым ее антиагрегантный эффект [11]. Диклофенак в отличие, в частности, от ибупрофена лишен способности вызывать стойкую блокаду ЦОГ-1 и значимым образом не влияет на фармакокинетику АСК [12]. Для изучения влияния диклофенака на выраженность антиагрегантного эффекта АСК провели эксперимент на здоровых добровольцах, в качестве маркера ее активности использовалась оценка степени ингибирования образования тромбоксана B_2 (стабильный метаболит тромбоксана A_2 – мощного вазоконстриктора и проагреганта) [13]. Применение различных дозировок АСК (30 и 80 мг на протяжении 7 сут) сопровождалось угнетением синтеза тромбоксана B_2 на 90,3% ($\min$ 83,1; $\max$ 96,0%) и 98,0% ($\min$ 96,8; $\max$ 99,2%) соответственно. Одновременное применение 80 мг АСК и диклофенака (50 мг 3 раза в сутки на протяжении 7 дней) привело к ингибированию образования тромбоксана B_2 на 98,1% ($\min$ 97,2; $\max$ 98,9%), что свидетельствует об отсутствии изменения антиагрегантного эффекта АСК в условиях одновременного применения с диклофенаком. При этом одновременное применение АСК и некоторых других антиагрегантных препаратов, в частности ибупрофена, сопровождалось существенным снижением эффективности АСК. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии негативного эффекта диклофенака на способность АСК регулировать функциональное состояние тромбоцитов. Отсутствие снижения антиагрегантной способности АСК при одновременном назначении диклофенака продемонстрировано и в других исследованиях [12].

Таким образом, важным свойством диклофенака является отсутствие клинически значимого взаимодействия с препаратами АСК, что обеспечивает возможность одновременного применения обоих препаратов при наличии соответствующих показаний. Следует, однако, учитывать, что одновременный прием АСК и диклофенака повышает риск развития ulcerогенного эффекта. В связи с этим при назначении такой комбинации следует оценить потенциальные риски лечения. Вероятность гастроинтестинальных осложнений повышена у пациентов, которые ранее перенесли же-

Сведения об авторах:

Абусева Бурляит Абусевна – к.м.н., доцент, зав. каф. нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0001-6039-6025

Ханмурзаева Саида Багавдиновна – к.м.н., ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0002-6380-3156

Ханмурзаева Наида Багавдиновна – к.м.н., ст. преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0002-3102-5230

Контактная информация:

Камчатнов Павел Рудольфович – д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(910)428-19-06; e-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

лудочно-кишечные кровотечения, страдают язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, у курильщиков, у инфицированных *Helicobacter pylori*. Снижение риска поражения слизистой желудочно-кишечного тракта возможно при одновременном применении ингибиторов протонной помпы и других гастропротекторов.

Результаты приведенного ранее метаанализа свидетельствуют также о приемлемом уровне гастроинтестинальных осложнений (речь идет о поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта) на фоне применения диклофенака [6]. Оказалось, что значения ОР для диклофенака составили 1,89, 95% ДИ 1,16–3,09, $p=0,0106$; для ибупрофена – ОР 3,97, 95% ДИ 2,22–7,10, $p<0,0001$; для напроксена – ОР 4,22, 95% ДИ 2,71–6,56, $p<0,0001$). Диклофенак также характеризуется относительно невысокой гепато- и нефротоксичностью.

Значительный интерес вызывает поиск лечебных мероприятий, которые, с одной стороны, позволили бы повысить эффективность проведения терапии пациентов с дорсопатией, а с другой – обеспечили бы сокращение сроков терапии и уменьшение лекарственной нагрузки на организм. Существенный опыт накоплен в этом отношении у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсалгией, при применении комбинации НПВП и витаминов группы В (тиамин, пиридоксин и цианкобаламин).

Витамин В₁₂ играет ключевую роль в широком спектре биохимических процессов, протекающих в нервной ткани. В природе витамин В₁₂ существует в различных формах (цианкобаламин, метилкобаламин, гидроксикобаламин, аденозинкобаламин), однако для того, чтобы принять участие в многочисленных биохимических процессах, он должен трансформироваться в активированную форму метилили аденозинкобаламина [14]. Витамин В₁₂ в качестве коэнзима принимает участие в образовании метионина из гомоцистеина в процессах метилирования ДНК и белков [15]. Метилкобаламин в большей степени, чем другие формы витамина В₁₂, поступает в органеллы нейронов и более активно участвует в различных биохимических реакциях.

Считается, что восстановительное действие, которое витамин В₁₂ оказывает на пораженные периферические нервы, обусловлено стимуляцией нейротрофического обеспечения ткани. Так, в условиях модели травматического поражения седалищного нерва грызунов показано, что применение витамина В₁₂ стимулирует восстановление миелиновой оболочки и пролиферацию шванновских клеток [16]. Как продемонстрировано в ходе данного исследования, применение витамина В₁₂ сопровождалось увеличением образования в шванновских клетках мозгового нейротрофического фактора роста.

Проведено изучение влияния метилкобаламина (10 мг/кг внутримышечно на протяжении 16 нед ежедневно) на состояние периферических нервов у 8-недельных крыс Вистар со стрептозоциновым сахарным диабетом (СД) [17]. Оказалось, что применение метилкобаламина сопровождалось восстановлением нормальной скорости проведения по периферическим нервам. Также авторы установили, что на фоне лечения в шванновских клетках восстанавливалась активность протеинкиназы С α , изначально сниженная у животных с СД. Одновременно в эндоневрии уменьшалось количество макрофагов, а в аксонах нейронов регистрировалась тенденция к снижению содержания полиолов. Полученные данные позволяют предполагать, что положительные эффекты метилкобаламина на функциональное состояние периферических нервов реализуются за счет восстановления активности протеинкиназы и частичного устранения эффектов избыточного образования свободных радикалов, причем

значительная выраженность указанных эффектов регистрируется именно в шванновских клетках.

Способность метилкобаламина восстанавливать структуру оболочки нейронов и улучшать проводимость по нервным волокнам у животных с экспериментальным аллоксановым СД и при полинейропатии, индуцированной введением акриламида, продемонстрирована и в результате других экспериментальных исследований [18, 19]. Наблюдавшийся репаративный эффект носил дозозависимый характер – наиболее выраженным он оказался при введении очень высоких доз метилкобаламина (500 мкг/кг). При длительном применении метилкобаламина убедительно показаны гистологические изменения пораженных нервных волокон в виде ремиелинизации [20]. Восстановление структуры миелинизированных нервных волокон отмечено и в условиях локального поражения (перерезка, размозжение) крупных нервов [21]. Высказано предположение о том, что способность витамина В₁₂ активировать процессы ремиелинизации связана с его участием в регуляции метилирования ДНК [22].

Тиамин (витамин В₁) является необходимым компонентом энергетического метаболизма в цикле трикарбоновых кислот, обеспечивает образование достаточного количества аденозинтрифосфата в клетках нервной ткани [23]. Тиамин участвует в фосфорилировании белка рапсина, связанного с ацетилхолиновым рецептором, усиливая тем самым synaptic ионный ток [24]. Дефицит витамина В₁, который наблюдается при избыточном потреблении алкоголя, нарушении всасывания тиамина в кишечнике, ограничение его поступления в организм с пищей и прочее вызывают преимущественное аксональное поражение чувствительных и вегетативных маломиелинизированных волокон [25, 26].

Витамин В₆ присутствует в организме непосредственно в виде пиридоксина, а также пиридоксала, пиридоксамина и их фосфатов, представляющих собой его активные формы. Витамин В₆ выступает в качестве кофактора в широком спектре энзимных систем, принимая участие в метаболизме аминокислот и синтезе гема. Значительное число исследований посвящено изучению роли витамина В₆ в патогенезе гипергомоцистеинемии и коррекции цереброваскулярных осложнений [27]. Также широко обсуждается роль нарушений обмена витамина В₆ у больных СД. Установлено, что при одновременном назначении с тиамином у больных СД витамин В₆ замедляет накопление в плазме крови конечных продуктов гликирования, причем эффект оказался более выражен у пациентов с минимальным поражением органов-мишеней [28].

Снижение содержания в плазме крови всех наиболее распространенных форм витамина В₆ наблюдается у пациентов с СД, считается, что наряду с дефицитом и других витаминов группы В, активацией процессов воспаления и эндотелиальной дисфункции это является важным фактором риска развития поражения различных органов и систем организма, в том числе периферической нервной системы [29]. Установлена роль нарушений метаболизма пиридоксина при целом ряде токсических (лекарственных) и других полинейропатий [30, 31]. Крайне редким состоянием является пиридоксининдуцированное поражение нервной системы, причины развития которого не вполне понятны [32]. Принимая во внимание редкость данного состояния, определение в крови концентрации витамина В₆ или его различных форм в повседневной клинической практике не рекомендуется.

Ведение больного с дорсалгией в некоторых случаях сопряжено с рядом проблем. У части пациентов требуется относительно длительное назначение НПВП вследствие

трудно купируемого болевого синдрома, особенностей структурных изменений суставов, что сопряжено с повышенным риском нежелательных побочных эффектов лечения. Многие пациенты, в особенности пожилого возраста, страдают одновременно несколькими заболеваниями, нуждаются в приеме значительного количества лекарственных препаратов, что также повышает риск развития осложнений лечения и лекарственных взаимодействий. На эффективность купирования болевого синдрома при дорсалгии также оказывают влияние сопутствующие поражения периферической нервной системы у пациентов с СД, токсическими и другими полинейропатиями.

Такого рода клинические ситуации требуют аккуратного и продуманного подхода к выбору лечебной тактики с целью достижения положительного эффекта и снижения до приемлемого уровня риска развития нежелательных явлений. К сожалению, применение любого из представителей класса НПВП сопряжено с риском побочных эффектов [33, 34], оценить который возможно при тщательном учете анамнестических сведений, анализе характера сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарственных препаратов. Следует отметить, что значительное число пациентов принимают безрецептурные лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище, не всегда считая необходимым ставить об этом в известность лечащего врача [35].

Перспективным направлением ведения пациентов с люмбагией для повышения эффективности и снижения потенциальных рисков лечения является комплексная терапия, включающая применение НПВП и витаминов группы В. Цели такого лечения: нормализация структуры и функции периферических нервов, претерпевших изменения вследствие длительного болевого синдрома, компрессии корешка грыжей межпозвонкового диска у пациентов, страдающих заболеваниями, способными привести к поражению периферических нервов, а также снижение сроков приема НПВП. Несмотря на имеющиеся результаты исследований, продемонстрировавших исключительно высокую противоболевую эффективность витамина В₁₂ [36], возможность применения его в качестве альтернативы НПВП и анальгетикам требует дальнейшего изучения.

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали значительное усиление противоболевого эффекта НПВП при одновременном применении витаминов группы В [37–39]. В начале 2020 г. опубликованы результаты метаанализа и систематизированного обзора серии исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения диклофенака (75–150 мг/сут) и витаминов группы В (стандартные терапевтические суточные дозы) при лечении пациентов с поясничной болью [40]. В соответствии с критериями отбора в метаанализ включили результаты 5 рандомизированных клинических исследований ($n=1207$), 1/2 пациентов (основная группа) получали комбинированное лечение, больные группы сравнения – только диклофенак в сопоставимых дозировках. Установлено, что у пациентов основной группы имело место сокращение сроков купирования обострения примерно на 50% (отношение шансов 2,23, 95% ДИ 1,59–3,13; $p<0,00001$). Число больных, которых нужно пролечить комбинированной терапией для достижения положительного эффекта (NNT), в основной группе составило 9 (95% ДИ 6–16; $p=0,003$). Частота развития нежелательных явлений существенно не различалась в двух группах (притом что значительная часть пациентов основной группы досрочно прекратили лечение) – ОР 0,90, 95% ДИ 0,37–2,17; $p=0,81$. Результаты исследования позволяют рассматривать комби-

нированную терапию в качестве достаточно эффективного и безопасного способа лечения пациентов с дорсалгией.

Комплексным препаратом витаминов группы В является Нейромультивит, одна ампула которого (2,0 мл) содержит 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1000 мкг цианокобаламина. Препарат широко используется и хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов с полинейропатиями различной этиологии, болевыми синдромами и пр. [41, 42]. Значительное удобство для пациента представляет Нейродикловит, доступный в виде капсул с модифицированным высвобождением (одна капсула содержит 50 мг диклофенака натрия, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 250 мкг цианокобаламина). Эффективность препарата хорошо изучена при различных скелетно-мышечных болевых синдромах, в том числе при дорсалгии [43, 44]. Продемонстрированы его безопасность, приемлемый уровень нежелательных побочных эффектов и удобство применения.

Нами проведено исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности применения Нейродикловита у пациентов со спондилогенной дорсалгией в условиях амбулаторной практики [43]. Больные основной группы ($n=40$) получали Нейродикловит, группы сравнения ($n=20$) – только диклофенак. Улучшение состояния наблюдали у 38 (95%) больных основной группы и у 16 (80%) – группы сравнения. Интенсивность болевого синдрома в двух группах изначально составила $7,0\pm 0,16$ и $7,6\pm 0,09$ балла, через 14 дней лечения – $2,0\pm 0,3$ и $3,9\pm 0,3$ балла соответственно (различия достоверны по сравнению с исходным уровнем, $p<0,05$). Эффект наступал раньше в основной группе (на 3-и сутки значения составили $4,7\pm 0,3$ и $6,1\pm 0,4$ балла, $p<0,05$). Улучшение состояния на 3-и сутки отметили 75% больных основной и 65% группы сравнения, на 14-е сутки – 95 и 80% соответственно, никто из пациентов основной группы не отметил ухудшения состояния. 12 больных основной группы досрочно прекратили лечение вследствие снижения интенсивности боли до приемлемого уровня.

Помимо купирования болевого синдрома у больных купировались аффективные (тревожные и депрессивные) нарушения, причем эффект достоверно более выражен в основной группе. Прирост по шкале самооценки САН (самочувствие, активность, настроение) к окончанию курса терапии составил в двух группах $1,3\pm 0,3$ и $0,87\pm 0,2$ балла соответственно ($p<0,05$). Частота побочных эффектов в основной группе – 10%, в группе сравнения – 20%. Степень их тяжести варьировала от легкой до средней, тяжелых побочных эффектов не зарегистрировано. Несмотря на имеющиеся ограничения исследования (открытый дизайн, относительно невысокая мощность и пр.), его результаты подтвердили имеющиеся данные о том, что одновременное применение диклофенака и витаминов группы В может быть более эффективным, чем применение НПВП в качестве монотерапии.

Заключение

Представленные данные позволяют рассматривать комплексную терапию, включающую диклофенак и комбинацию витаминов группы В (Нейромультивит). Режим дозирования Нейромультивита определяется конкретно клинической ситуацией. При быстром купировании болевого синдрома у пациента с низкой вероятностью формирования хронического болевого синдрома и отсутствием признаков поражения периферической нервной системы длительное назначение препарата малоцелесообразно. В период обострения болевого синдрома показано внутримышечное введение 2,0 мл препарата ежедневно или через день на

протяжении 2–3 нед. Напротив, у пациентов с имеющимися заболеваниями, способными привести к развитию полинейропатии (СД, токсические и другие поражения), лечение должно быть длительным, с проведением поддерживающей терапии (2,0 мл 1 раз в 2–4 нед). Комбинированное приме-

нение диклофенака и Нейромультивита позволит повысить эффективность лечения и снизить риск развития побочных явлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jin Z, Wang D, Zhang H, et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017. 2020 Aug;79(8):1014–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217050
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11 (Спецвып. №2):7–16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic non-specific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019;11 (Spetsvyyp. №2):7–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
- Ita M, Zhang S, Holsgrove T. The Physiological Basis of Cervical Facet-Mediated Persistent Pain: Basic Science and Clinical Challenges. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Jul;47(7):45061. doi: 10.2519/jospt.2017.7255
- Tsuji T, Matsudaira K, Sato H, Vietri J. Association between presentism and health-related quality of life among Japanese adults with chronic lower back pain: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021160. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021160
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017; 389:736–47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769–79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
- European Medicines Agency. Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations). 25 September 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenaccontaining_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500155693.pdf (1 April 2015)
- Franceschi F, Saviano L, Petruzzello C, et al. Safety and efficacy of low doses of diclofenac on acute pain in the emergency setting. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2016;20:4401–8.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909
- Minuz P, Fumagalli L, Gaino S, et al. Rapid stimulation of tyrosine phosphorylation signals downstream of G-protein-coupled receptors for thromboxane A2 in human platelets. *Biochem J*. 2006;400:127–34. doi: 10.1042/BJ20061015
- Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809–17. doi: 10.1056/NEJMoa003199
- Schuijt M, Huntjens-Fleuren H, De Metz M, Vollaard E. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol*. 2009;157:931–4. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00243.x
- McDowell LR. Vitamins in Animal and Human Nutrition, John Wiley & Sons, 2008.
- Banerjeeand R, Ragsdale S. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Ann Rev Biochem*. 2003;72:209–47. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161828
- Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwanica*. 2005;14(2):48–54.
- Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S. et al. Methylcobalamin Effects on Diabetic Neuropathy and Nerve Protein Kinase C in Rats. *Eur J Clin Invest*. 2011 Apr;41(4):442–50. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x
- Sonobe M, Yasuda H, Hatanaka I, et al. Methylcobalamin Improves Nerve Conduction in Streptozotocin-Diabetic Rats Without Affecting Sorbitol and Myo-Inositol Contents of Sciatic Nerve. *Horm Metab Res*. 1988 Nov;20(11):717–8. doi: 10.1055/s-2007-1010925
- Watanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci*. 1994;122(2):140–3. doi: 10.1016/0022-510x(94)90290-9
- Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191–203. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.12.017
- Jacobs A, Cheng D. Management of diabetic small fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis*. 2011;8(1-2):39–47.
- Mahajan A, Sapehia D, Thakur S, et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep*. 2019 Nov 26;9(1):17602. doi: 10.1038/s41598-019-54070-9
- Abdoulaye B. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. 2008 Nov;28(7):923–31. doi: 10.1007/s10571-008-9297-7
- Aleshin VA, Mkrtchyan GV, Bunik VI. Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Aug;84(8):829–50. doi: 10.1134/S0006297919080017
- Nardone R, Holler Y, Storti M, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: A reappraisal. *Sci World J*. 2013;2013:309143. doi: 10.1155/2013/309143
- Shible A, Ramadurai D, Gergen D, Reynol M. Dry Beriberi Due to Thiamine Deficiency Associated with Peripheral Neuropathy and Wernicke's Encephalopathy Mimicking Guillain-Barré syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2019;20:330–4. doi: 10.12659/AJCR.914051
- Morava E. Guidelines on homocystinurias and methylation defects: a harmonized approach to diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Jan;40(1):1–2. doi: 10.1007/s10545-016-9998-x
- Cetin E, Civelek S, Andican G, et al. Plasma AGE-peptides and C-peptide in early-stage diabetic nephropathy patients on thiamine and pyridoxine therapy. *Minerva Med*. 2013 Feb;104(1):93–101.
- Nix W, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;107(1):157–65. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.058
- Van der Watt JJ, Harrison T, Benatar M, Heckmann J. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV-AIDS era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jun;15(6):722–8. doi: 10.5588/ijtld.10.0284 doi:10.5588/ijtld.10.0284
- Panjawatanan P, Charoenkwan P, Katanyuwong K, Choeprasert W. Vincristine-induced polyneuropathy in a child with stage I Wilms' tumour presenting with unilateral abducens nerve palsy. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 25;2014:bcr2014204524. doi: 10.1136/bcr-2014-204524
- Vrolijk F, Opperhuizen A, Jansen H, et al. The vitamin B6 paradox – Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B₆ function. *Toxicol Vitro*. 2017 Oct;44:206–12. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.009
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1061–75. doi: 10.2147/TCRM.S79135

34. Szeto C-C, Sugano K, Wang J-G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020;0:1-13. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300
35. Cybulski M, Cybulski L, Krajewska-Kulak E, et al. Preferences and attitudes of older adults of Bialystok, Poland toward the use of over-the-counter drugs. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:623-32. doi: 10.2147/CIA.S158501
36. Talaie A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60(S5):71-6. doi: 10.1080/09637480802406153
37. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911
38. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10): 28-33. [Kamchatnov PR. Improving the effectiveness and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Journal of neurology and psychiatry named after SS. Korsakov*. 2016;116(10): 28-33 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33
39. Deng X-T, Han Y, Liu W-T, Song X-J. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017;18(10):1961-74. doi: 10.1093/pm/pnw358
40. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Ariza C. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216
41. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии. *Мед. совет*. 2011;1-2:68-71 [Manusharova RA, Cherkeзов DI. Application of Neuromultivit in diabetic peripheral polyneuropathy. *Med. Sovet*. 2011;1-2:68-71 (In Russ.)].
42. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *РМЖ*. 2013;36:45-9 [Kurushina OV, Barulin AE. Polyneuropathies in somatic diseases: the role of a neurologist in diagnosis and treatment. *RMZh*. 2013;36:45-9 (In Russ.)].
43. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Камчатнов П.Р. и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*. 2010;7(201):63-9 [Boyko AN, Batysheva TT, Kamchatnov PR, et al. Neurodiclovit: the possibility of use in patients with back pain. *Farmateka*. 2010;7(201):63-9 (In Russ.)].
44. Соловьева Э.Ю. Терапия болевого синдрома в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:96-100 [Solov'eva EYu. Therapy for back pain. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;2:96-100 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-393

Поступила 05.08.2020

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2

Г.П. Арутюнов¹, Е.И. Тарловская², Н.А. Козиолова³, М.В. Болдина², М.М. Батюшин⁴, А.С. Аметов⁵, А.Г. Арутюнов¹, А.С. Белевский¹, Г.Р. Галстян⁶, Н.Ю. Григорьева², Г.А. Джунусбекова⁷, А.М. Есян⁸, С.В. Мальчикова⁹, Н.П. Митьковская¹⁰, А.М. Мкртумян¹¹, Я.А. Орлова¹², М.М. Петрова¹³, А.П. Ребров¹⁴, Д.Ю. Рузанов¹⁵, В.В. Салухов¹⁶, А.С. Сисакян¹⁷, В.В. Скибицкий¹⁸, А.Б. Сугралиев¹⁹, И.В. Фомин², Ю.Ш. Халимов¹⁶, А.И. Чесникова⁴, И.И. Шапошник²⁰, М.В. Шестакова⁶

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷АО «Казахский медицинский университет последилового образования», Алма-Аты, Республика Казахстан;

⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

¹⁰Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

¹⁵УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь;

¹⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Республика Армения;

¹⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

¹⁹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алма-Аты, Республика Казахстан;

²⁰ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

В соглашении экспертов Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ) обсуждаются вопросы патогенеза и лечения COVID-19. Представлены современные данные об особенностях поражения сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания у инфицированных SARS-Cov-2. Подробно обсуждена тактика ведения пациентов, исходно имеющих сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, хроническую болезнь почек. В статье представлены данные о лекарственном взаимодействии препаратов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-Cov-2, коагулопатия, интервал QT, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 108–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703

The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2

G.P. Arutiunov¹, E.I. Tarlovskaya², N.A. Koziołova³, M.V. Boldina², M.M. Batiushin⁴, A.S. Ametov⁵, A.G. Arutiunov¹, A.S. Belevskii¹, G.R. Galstian⁶, N.Iu. Grigor'eva², G.A. Dzhunusbekova⁷, A.M. Esaian⁸, S.V. Mal'chikova⁹, N.P. Mit'kovskaia¹⁰, A.M. Mkrtyumian¹¹, Ia.A. Orlova¹², M.M. Petrova¹³, A.P. Rebrov¹⁴, D.Iu. Ruzanov¹⁵, V.V. Salukhov¹⁶, A.S. Sisakian¹⁷, V.V. Skibitskii¹⁸, A.B. Sugraliev¹⁹, I.V. Fomin², Iu.Sh. Khalimov¹⁶, A.I. Chesnikova⁴, I.I. Shaposhnik²⁰, M.V. Shestakova⁶

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

³Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁷Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan;

⁸Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

¹⁰Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

¹¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

¹²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

¹³Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁴Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

¹⁵Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;

¹⁶Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷Yerevan State Medical University, Yerevan, Republic of Armenia;

¹⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

¹⁹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

²⁰South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The agreement of experts of the Eurasian Association of Therapists (EAT) discusses pathogenesis and treatment of COVID-19. Modern data on the characteristics of cardiovascular, kidney, respiratory damage in SARS-infected CoV-2 are presented. The tactics of managing patients initially having cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic kidney disease are discussed in detail. The article presents data on drug interaction of drugs.

Keywords: COVID-19, SARS-Cov-2, coagulopathy, QT interval, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic kidney disease.

For citation: Arutiunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A., et al. The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 108–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703

АГ – артериальная гипертензия

АВ – атриовентрикулярный

аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

БМК – блокаторы кальциевых каналов

БА – бронхиальная астма

ГХЛХ – гидроксихлорохин

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ДИ – доверительный интервал

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

иДПП-4 – ингибиторы дипептил-пептидазы-4

ИРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы

ИС – иммуносупрессия

иSGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

КДБА – короткодействующие бронхолитики

ЛПР – лопинавир и ритонавир

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОАК – пероральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЛХ – хлорохин

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма

ЕАТ (Eurasian Association of Therapists) – Евразийская ассоциация терапевтов

QTc – скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT

SpO₂ – сатурация крови кислородом

UDP-GlcNAc – молекула уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина

Среди инфицированных SARS-Cov-2 особую группу риска составляют коморбидные пациенты. Инфицирование SARS-Cov-2 коморбидных пациентов повышает риски развития декомпенсации фоновых хронических заболеваний, риски летального исхода и тяжелого течения заболевания, требующего наблюдения в реанимационном отделении и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). С другой стороны, сочетание коронавирусной инфекции с хроническими заболеваниями у конкретного пациента приводит к появлению значимых диагностических проблем, проблем в выборе терапии и маршрутизации пациентов.

Принятие решения врачом по тактике лечения коморбидных пациентов, в том числе и с неотложными состояниями, осложняется дефицитом информации, имеющей высокий уровень доказанности, и наличием противоречивых публикаций.

В сложившейся ситуации, бесспорно, требуется начинать всестороннее обсуждение и анализ результатов исследований практически на уровне появления препринтов и формировать позицию экспертов по конкретным вопросам повседневной практики в помощь практикующему врачу. Представленный документ отражает позицию экспертов Евразийской ассоциации терапевтов (Eurasian Association of Therapists – EAT), основанную на имеющихся к настоящему моменту данных, и не является окончательным документом, так как будет обновляться по мере получения новых результатов.

Влияние коморбидной патологии на течение COVID-19

Два крупных метаанализа и ряд ретроспективных исследований позволяют сформировать представление о роли коморбидности в возникновении и особенностях течения COVID-19.

В метаанализе J. Yang [1] проанализированы 46 248 пациентов, включенных в 8 клинических исследований, и установлено, что наличие у пациента артериальной гипертензии (АГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ишемической болезни сердца (ИБС) повышало риски развития тяжелого течения болезни в 2,36, 2,46 и 3,42 раза соответственно.

В метаанализ В. Wang и соавт. включено 6 клинических исследований, выполненных как в КНР, так и в европейских странах [2]. Проанализированы риски инфицирования SARS-Cov-2 в зависимости от коморбидности у 1558 пациентов. Самый высокий риск развития COVID-19 у пациентов, страдающих ХОБЛ (относительный риск – ОР 5,97, $p<0,001$) и цереброваскулярными болезнями (ОР 3,89, $p=0,002$). ИБС, АГ, сахарный диабет (СД) также повышали риск развития болезни (ОР 2,93, $p<0,001$, ОР 2,29, $p<0,001$ и ОР 2,47, $p<0,001$ соответственно).

Ретроспективный анализ G. Wei-jie и соавт. [3] выполнен в 31 провинции материкового Китая, в анализ включены

1590 пациентов (575 госпитализированных). Изучалось течение COVID-19, в частности частота развития комбинированной точки: госпитализация в отделение реанимации, и/или перевод на ИВЛ, и/или летальный исход. Частота воз-

Сведения об авторах:

Арутюнов Григорий Павлович – чл.-кор. РАН, д.м.н., зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6645-2515

Козиолова Наталья Андреевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». ORCID: 0000-0001-7003-5186

Болдина Марина Викторовна – к.м.н., рук. Городского пульмонологического консультативного центра г. Нижнего Новгорода, ассистент каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0002-1794-0707

Батюшин Михаил Михайлович – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №2, зав. нефрологическим отд-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Арутюнов Александр Григорьевич – д.м.н., доц., проф. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1180-3549

Белевский Андрей Станиславович – д.м.н., проф. каф. пульмонологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

Галстян Гагик Радикович – д.м.н., проф., и.о. зам. дир. Института диабета, зав. отд-нием диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6581-4521

Григорьева Наталья Юрьевна – д.м.н., доц., зав. каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0001-6795-7884

Джунусбекова Гульнара Алдиевна – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии КМУПО. ORCID: 0000-0001-7452-5625

Есаян Ашот Мовсесович – д.м.н., проф., зав. каф. нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7202-3151

Мальчикова Светлана Владимировна – д.м.н., доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-2209-9457

Митьковская Наталья Павловна – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и внутренних болезней БГМУ. ORCID: 0000-0002-9088-721X

Мкртумян Ашот Мусаселович – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1316-5245

Орлова Яна Артуровна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-00028160-5612

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-8493-0058

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-00023463-7734

Рузанов Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доц. каф. пульмонологии и фтизиатрии ГомГМУ. ORCID 0000-0001-5291-4937

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н., проф., нач. 1-й каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1851-0941

Сисакян Амаяк Сосевич – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии фак-та общей медицины ЕрГМУ. ORCID: 0000-0003-2986-0525

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-4855-418X

Сугралиев Ахметжан Безалиевич – к.м.н., доц., зав. каф. внутренних болезней №1 НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова». ORCID: 0000-0002-8255-4159

Фомин Игорь Владимирович – д.м.н., доц., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0003-0258-5279

Халимов Юрий Шавкатович – д.м.н., проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Чесникова Анна Ивановна – д.м.н., проф., проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-9323-592X

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-7731-7730

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», дир. Института диабета. ORCID: 0000-0002-5057-127X

никновения комбинированной конечной точки сравнивались в группах больных с коморбидными заболеваниями и без них и в группах с 1, 2 и более заболеваниями. У 25,1% больных было 1 хроническое заболевание, у 8,2% – 2 и более хронических заболеваний. Самый высокий риск развития комбинированной конечной точки зафиксирован у больных онкологическими заболеваниями (ОР 3,50, 95% доверительный интервал – ДИ 1,60–7,64), наличие ХОБЛ увеличивало риск более чем в 2 раза (ОР 2,681, 95% ДИ 1,424–5,048), СД и АГ увеличивали риск примерно одинаково – в 1,5 раза (ОР 1,59, 95% ДИ 1,03–2,45 и ОР 1,58, 95% ДИ 1,07–2,32 соответственно). Чем больше исходно у пациента хронических заболеваний, тем выше риск развития комбинированной конечной точки. Так при 1 хроническом заболевании риск возрастал в 1,79 раза (ОР 1,79, 95% ДИ 1,16–2,77), а при 2 заболеваниях – в 2,59 раза (ОР 2,59, 95% ДИ 1,61–4,17).

Анализ коморбидности у пациентов в США выполнен в 50 штатах – у 122 653 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [4]. В ходе анализа отмечено, что как минимум 1 хроническое заболевание выявлено у 37,6% от общего числа пациентов, включенных в исследование, среди госпитализированных в отделения реанимации 1 хроническое заболевание и более – у 78%, госпитализированных в обычное отделение – у 71%, не потребовавших госпитализации и оставленных под наблюдением дома – у 27%. Самые частые сопутствующие заболевания – СД, ХОБЛ, ИБС.

Анализ госпитализированных пациентов в 14 штатах США [5] позволил отметить, что количество госпитализаций достоверно увеличивается в старших возрастных группах. Так в возрастной группе 18–49 лет число госпитализированных составило 2,5 на 10⁵ населения, в группе 50–64 года – 7,4, а в группе старше 65 лет – 13,8. Число пациентов, имевших 1 хроническое заболевание и более, составило в возрастной группе старше 65 лет 94,4%, а в возрастной группе 50–64 года – 86,4%. Самое частое коморбидное заболевание – АГ, которая встречалась в 72,6% случаев, и ИБС – отмечена в 50,8%. Третье по частоте встречаемости среди коморбидных состояний – ожирение, зарегистрированное в 41% случаев.

Объединяя результаты 2 метаанализов и 3 ретроспективных исследований, можно утверждать, что коморбидный пациент является одним из самых часто встречаемых фенотипов среди пациентов с COVID-19. Этот фенотип должен рассматриваться как фактор негативного прогноза. Наиболее значимый вклад в развитие негативного прогноза вносят онкологические заболевания, ИБС, АГ, СД, ХОБЛ и хроническая болезнь почек (ХБП) [6–13]. Увеличение количества коморбидных заболеваний у пациента в любой возрастной группе приводит к росту смертности, госпитализаций в отделения реанимации и потребности в проведении ИВЛ.

Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне коронавирусной инфекции

Особенностью пандемии COVID-19 является превалирование тяжелого течения заболевания в старших возрастных группах [13], где распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) крайне высока. У больных с ССЗ коро-

Контактная информация:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. Тел.: +7(987)088-76-28; e-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

навирусная инфекция протекает тяжелее, чем у других пациентов, происходит дестабилизация имеющихся ССЗ, развивается острое поражение сердца, реализуются кардиотоксические эффекты противовирусных препаратов [14].

Острое поражение сердечно-сосудистой системы определяется по повышению уровней тропонина и креатинфосфокиназы [15–17]. Потенциальными механизмами острого повреждения сердца и дестабилизации существующих ССЗ при коронавирусной инфекции считаются: вирусный и невирусный миокардит, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), повышенная активность симпатoadренальной системы, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и тяжелая гипоксия [18]. По данным В. Li и соавт. [17], острое повреждение сердца имеет место у 11,5% пациентов с COVID-19, а по данным S. Shi и соавт. [15] – у 19,7%.

В группе пациентов с острым повреждением сердца во время госпитализации чаще развивались жизнеугрожающие аритмии, ОРДС, острое почечное повреждение, электролитный дисбаланс, нарушения системы гемостаза [15, 16]. У пациентов с острым повреждением сердца наблюдались более высокие уровни Na-уретического пептида, МВ-фракции креатинфосфокиназы, миоглобина, аспартатаминотрансферазы, прокальцитонина, С-реактивного белка, креатинина, ниже уровень альбумина и хуже показатели газообмена. Уровень летальности у пациентов с признаками острого повреждения сердца выше в сравнении с другими пациентами: 59,6% vs 8,9%, $p < 0,001$ [16] и 51,2% vs 4,5% [15].

Терапевт должен знать, что уровень тропонина является важным прогностическим фактором, который надо определять исходно и мониторировать в ходе лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, а также при появлении или усугублении жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы [19–21].

При лечении пациентов с COVID-19 и ССЗ терапевт должен учитывать кардиотоксические эффекты противовирусных препаратов и межлекарственное взаимодействие. Согласно данным Ливерпульской группы по межлекарственному взаимодействию [22] лопинавир и особенно ритонавир являются ингибиторами цитохрома CYP3A, а также белков-транспортеров лекарств, таких как Р-гликопротеин (Р-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), белка-транспортера OATP1B1.

Лопинавир и ритонавир (Л/Р) могут повышать концентрации препаратов, которые метаболизируются CYP3A и транспортируются этими белками-переносчиками.

Наряду с этим Л/Р повышают активность цитохромов CYP2C9 и CYP2C19 и процесса глюкуронирования. Это приводит к снижению концентраций препаратов, метаболизируемых данными системами, и уменьшению их терапевтических эффектов.

Л/Р влияют на проводящую систему сердца, замедляя атриовентрикулярное (АВ) проведение, что проявляется удлинением интервала PR на ЭКГ. Этот эффект может быть клинически значим у пациентов, получающих лекарственные препараты с аналогичным эффектом (верапамил), а также у пациентов с исходным нарушением АВ-проводимости.

Хлорохин (ХЛХ) и гидроксихлорохин (ГХЛХ) – умеренные ингибиторы CYP2D6 и Р-gp, в связи с чем требуется осторожность при их совместном приеме с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, метаболизируемыми или транспортируемыми этими системами [22].

ХЛХ и ГХЛХ могут способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ у некоторых пациентов, особенно если есть

Таблица 1. Оценка риска пролонгации QTc, связанной с препаратами

Факторы риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
$K^+ \leq 3,5$ мэкв/л	2
Исходный QTc ≥ 450 мс	2
Острый инфаркт миокарда	2
QTc-пролонгирующие препараты	3
По 3 балла за каждый препарат	
Сепсис	3
СННФВ	3

Примечание. СННФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, QTc – скорректированный QT.

одновременный прием препарата, удлиняющего QT, или прием препарата, способствующего повышению концентрации ХЛХ или ГХЛХ [22]. Следствием удлинения интервала может быть возникновение желудочковой тахикардии «пируэт» с трансформацией в фибрилляцию желудочков. Для того, чтобы оценить риск удлинения интервала QT у пациента, терапевт должен использовать шкалу риска J. Tisdale (табл. 1) [23].

Если итог баллов, определенный по этой шкале, составляет 6, риск считается низким, если 7–10 – риск умеренный, если 11 баллов и больше – риск высокий.

Эксперты ЕАТ считают рекомендации Минздрава России по ведению пациентов, получающих ХЛХ и ГХЛХ, исчерпывающими [19]. Для контроля кардиотоксичности ХЛХ и ГХЛХ врач-терапевт должен осуществлять мониторинг QT у пациентов с повышенным риском: мужчины >55 лет; женщины >65 лет; лица любого возраста, имеющие ССЗ. ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль – 1 раз в 5 дней. Продолжительность интервала QT скорректированного (QTc) оценивается по формуле Bazett, он не должен превышать 480 мс. При достижении порогового значения по рекомендации врача-кардиолога индивидуально назначаются β -адреноблокаторы – β -АБ (бисопролол, карведилол, небиволлол, метопролол). При появлении жалоб на аритмию, сердцебиение, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередная ЭКГ.

Эксперты ЕАТ считают, что более опасной является комбинация ГХЛХ + азитромицин. По данным С. Jennifer и соавт. [24], добавление азитромицина к ГХЛХ может повышать риск возникновения тяжелых аритмий (ОР 1,22 [1,02–1,45]) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,19 [1,22–3,94]), возможно, из-за синергетического воздействия препаратов на продолжительность интервала QT. При назначении комбинации ГХЛХ + азитромицин терапевт должен учитывать следующие противопоказания [25]:

- Врожденный синдром удлинения интервала QT.
- Для стационарных больных: базовый QTc >500 мс (или >530 – 550 мс, если QRS >120 мс) или риск по Tisdale ≥ 11 + неспособность контролировать с помощью последовательных ЭКГ или телеметрии.
- Для амбулаторных больных: базовый QTc >480 мс (или >510 – 530 мс, если QRS >120 мс) или риск по Tisdale ≥ 11 .

При наблюдении за пациентом, получающим ГХЛХ + азитромицин, терапевт должен:

- осуществлять мониторинг и оптимизацию уровня К+ ежедневно;
- зарегистрировать ЭКГ через 2–3 ч после 2-й дозы ГХЛХ и далее регистрировать ЭКГ ежедневно;
- при увеличении QTc на >60 мс или абсолютного $QTc > 500$ мс (или >530 – 550 мс, если $QRS > 120$ мс) прекратить прием азитромицина (если используется) и/или уменьшить дозу ГХЛХ и повторять ЭКГ ежедневно;
- если QTc остается увеличенным >60 мс и/или $QTc > 500$ мс (или >530 – 550 мс, если $QRS > 120$ мс), переоценить риск/пользу проводимой терапии, рассмотреть возможность консультации с кардиологом и возможность прекращения приема ГХЛХ.

Пациенты, инфицированные COVID-19, должны продолжить лечение, назначенное по поводу ССЗ. Особенности лечения кардиологических пациентов с коронавирусной терапией во многом будут зависеть от лекарственного взаимодействия противовирусных препаратов с кардиологическими лекарственными средствами (табл. 2).

Терапевт должен:

- Отменить препарат, запрещенный из-за лекарственного взаимодействия для совместного использования с противовирусными препаратами, и заменить его на препарат этой же группы, который не имеет противопоказаний по лекарственному взаимодействию.
- Если пациент принимает препарат из группы «Нежелательно», терапевт должен либо заменить его на препарат этой же группы, который не имеет противопоказаний по лекарственному взаимодействию, либо, при невозможности замены, контролировать параметры эффективности и безопасности данного препарата и быть готовым изменить назначенную дозу.
- Если пациент относится к группе высокого риска лекарственного взаимодействия (возраст ≥ 65 лет, ХБП $\geq$ III стадии, тяжелое течение COVID-19) и препарат имеет узкий терапевтический диапазон (например, дигоксин и варфарин) – не рекомендуется применять лекарственное средство из группы «Нежелательно» во время приема противовирусных препаратов.

При обсуждении особенностей лечения пациентов с ССЗ основные дискуссии касались ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), так как отдельные доклинические исследования показали, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) могут повышать экспрессию АПФ-2, что вызывало обеспокоенность относительно их безопасности у пациентов с COVID-19 [26], так как вирус использует АПФ-2 как рецептор для проникновения в клетку. Эти опасения не подтвердились в экспериментальных исследованиях [27, 28].

В клиническом исследовании, включившем 539 пациентов с вирусной пневмонией (риновирус/энтеровирус – 37,5%, грипп А – 33% и респираторно-синцитиальный вирус – 10%), показано, что продолжение приема ИАПФ во время госпитализации пациентов с COVID-19 снижает риск развития летального исхода и перевода на ИВЛ (отношение шансов 0,25, 95% ДИ 0,09–0,64) [29]. В исследовании, анализировавшем тяжесть течения COVID-19 в зависимости от варианта исходной терапии [30], 511 пациентов разделены на 6 групп в зависимости от терапии: ИАПФ, БРА, диуретики, β -АБ, блокаторы кальциевых каналов (БМКК) или отсутствие лечения. Показано, что среди пациентов с COVID-19 с сопутствующей АГ риск тяжелого течения COVID-19 значительно снижен у больных, принимавших БРА до госпитализации, по сравнению с теми, кто не получал терапии (ОР 0,343,

$p=0,025$). У пациентов, которые до госпитализации принимали ИАПФ, β -АБ и тиазиды, не найдено отличий в тяжести течения COVID-19 по сравнению с нелечившимися. В настоящее время проводятся клинические исследования для проверки безопасности и эффективности модуляторов РАС, включая рекомбинантный человеческий АПФ-2 и лозартан при COVID-19 [26].

Эксперты ЕАТ поддерживают рекомендации кардиологического сообщества и рекомендуют продолжение приема ИАПФ и БРА пациентам, которым назначены эти препараты по поводу сердечной недостаточности (СН), АГ или ИБС. Не рекомендуется рутинно добавлять или отменять назначенные ИРАС. В ситуации, когда у пациента с ССЗ диагностирован COVID-19, решение о продолжении лечения должно носить строго индивидуальный характер и основываться на клинической картине и гемодинамических показателях [19, 31, 32].

Прием БМКК и β -АБ пациентами с COVID-19 возможен с учетом лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами (см. табл. 2). К сожалению, все β -АБ и БМКК относятся к препаратам с потенциальным лекарственным взаимодействием, особенно с Л/Р, которое может потребовать снижения доз препаратов и делает необходимым тщательный мониторинг параметров эффективности и безопасности лекарственных средств (артериальное давление, частота сердечных сокращений, интервалы PR и QT на ЭКГ) [22]. С учетом высокой вероятности лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы БМКК и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической.

Терапевт должен учитывать, что прием β -АБ пациентами с COVID-19 возможен при отсутствии признаков бронхиальной обструкции. Для приема рекомендуются селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов. С учетом высокой вероятности лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы β -АБ и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической [33].

В настоящее время лечение пациентов с СН на фоне COVID-19 может проводиться по общим правилам, пока нет дополнительной информации по этой проблеме. Вместе с тем необходимо учитывать, что концентрация валсартана и сакубитрила может значительно повышаться у пациентов, получающих Л/Р. Эта ситуация может потребовать снижения доз и тщательного мониторинга гемодинамических параметров [22]. Эксперты ЕАТ рекомендуют на время приема Л/Р заменить препарат сакубитрил/валсартан на ИАПФ, после отмены противовирусной терапии – возобновить прием препарата сакубитрил/валсартан.

Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа [21, 34].

В клиническом исследовании, включившем 539 пациентов с вирусной пневмонией (риновирус/энтеровирус – 37,5%, грипп А – 33% и респираторно-синцитиальный вирус – 10%), продолжение приема статинов во время пребывания в стационаре значительно снижало риск смертности и перевода на ИВЛ (отношение шансов 0,26, 95% ДИ 0,08–0,81) [29]. В связи с изложенным терапевт должен рекомендовать пациентам продолжать прием статинов, если они уже назначены, с учетом лекарственного взаимодействия. При отсутствии противопоказаний, а также для тех, у кого есть показания для приема статинов, терапевт должен назначить

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения ССЗ, которые запрещено или нежелательно принимать совместно с противовирусными препаратами (адаптировано: The Liverpool Drug Interaction Group) [22]

Препарат	Л/Р	ХЛХ	ГХЛХ
<i>БРА</i>			
Валсартан	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Кандесартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Ирбесартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Лозартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Телмисартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Олмесартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>ИАПФ</i>			
Каптоприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Эналаприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фозиноприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Периндоприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Лизиноприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Рамиприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Трандолаприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Квинаприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Беназеприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>БКК</i>			
Амлодипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Дилтиазем	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Фелодипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Никардипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Нифедипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Нисолдипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Нитрендипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Верапамил	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Лерканидипин	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Лацидипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
<i>β-АБ</i>			
Бисопролол	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Карведилол	Нежелательно (↓↑♥)	Разрешен	Разрешен
Метопролол	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно	Нежелательно
Небиволол	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно	Нежелательно
Пропранолол	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно	Нежелательно
<i>Диуретики</i>			
Индапамид	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Эплеренон	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Хлорталидон	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Гидрохлоротиазид	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фуросемид	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Торасемид	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Спиронолактон	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Антиангинальные препараты</i>			
Изосорбид динитрат	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Ивабрадин	Запрещен (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Ранолазин	Запрещен (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
<i>α-АБ</i>			
Доксазозин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Празозин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Теразозин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения ССЗ, которые запрещено или нежелательно принимать совместно с противовирусными препаратами (адаптировано: The Liverpool Drug Interaction Group) [22] (Окончание)

Препарат	Л/Р	ХЛХ	ГХЛХ
<i>Гиполипидемические препараты</i>			
Симвастатин	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Ловастатин	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Аторвастатин	Нежелательно (↑490%)	Разрешен	Разрешен
Розувастатин	Нежелательно (↑108%)	Разрешен	Разрешен
Эволокумаб	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Эзетимиб	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Питавастатин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Правастатин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фенофибрат	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Гемфиброзил	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Антиаритмические препараты</i>			
Амиодарон	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Бепридил	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Дизопирамид	Запрещен (↑♥)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Дофетилид	Запрещен (↑♥)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Флекаинид	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Лидокаин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Мексилетин	Нежелательно (↑)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Пропафенон	Нежелательно (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Хинидин	Нежелательно (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
<i>Антикоагулянты</i>			
Апиксабан	Запрещен (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Ривароксабан	Запрещен (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Эдоксабан	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)
Дабигатран	Нежелательно (↓)	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)
Варфарин	Нежелательно (↓)	Разрешен	Разрешен
Дальтепарин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Эноксапарин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фондапаринукс	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Гепарин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Антиагреганты</i>			
Клопидогрел	Запрещен (↓)	Разрешен	Разрешен
Тикагрелор	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Аспирин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Прасугрел	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Другие препараты</i>			
Дигоксин	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)
Сакубитрил	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Стрептокиназа	Разрешен	Разрешен	Разрешен

Примечание. Запрещен – препараты не должны использоваться совместно; нежелательно – потенциальное взаимодействие, которое может потребовать регулировки доз или тщательный мониторинг; ↑↓ – потенциальное повышение или снижение эффекта препарата; ♥ – один или оба препарата могут вызвать удлинение интервалов *PR* и/или *QT* на ЭКГ.

аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг пациентам с невысоким риском лекарственного взаимодействия. Если пациент относится к группе высокого риска лекарственного взаимодействия (возраст ≥65 лет, ХБП ≥III стадии, тяжелое течение COVID-19), рекомендуется назначить питавастатин 2 мг (или правастатин 80 мг, если питавастатин отсутствует) [21, 35, 36].

Почти 20% пациентов с COVID-19 имеют нарушения системы гемостаза. У пациентов в тяжелом состоянии нарушения коагуляции могут трансформироваться в ДВС-

синдром. У таких больных часто обнаруживается тромбоцитопения, повышен риск как кровотечений, так и тромбозов. Описано возникновение тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов с COVID-19 [37, 38]. Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу рекомендует терапевтам включать в схему терапии профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у всех пациентов (включая некротически больных), которые требуют госпитализации в связи с инфекцией COVID-19, в отсутствие противопоказаний

(активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$) [39]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению COVID-19 указано, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития ДВС-синдрома и венозной тромбоэмболии. Терапевтам рекомендовано включать в схемы терапии НМГ. Критерии назначения НМГ – совокупные изменения в общем анализе крови (понижение тромбоцитов) и коагулограмме (повышение D-димера, удлинение протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который стратифицирован по шкале сепсисиндуцированной коагулопатии [19].

Терапевт должен пациентам, исходно получающим пероральные антикоагулянты (ПОАК) и госпитализированным по поводу COVID-19, заменить ПОАК на введение лечебных доз НМГ в связи со значимым лекарственным взаимодействием с противовирусными препаратами (см. табл. 2) [39].

Пациенты с ИБС могут продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина). При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при совместном приеме с противовирусными препаратами (см. табл. 2).

Терапевт должен:

- знать, что уровень тропонина является важным прогностическим фактором, который надо определять исходно и мониторировать в ходе лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции;
- осуществлять мониторинг интервала QT для контроля кардиотоксичности ХЛХ и ГХЛХ у пациентов с повышенным риском: мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет; лица любого возраста, имеющие в анамнезе ССЗ. ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней. Если пациент принимает комбинацию ГХЛХ + азитромицин, врач должен регистрировать ЭКГ и определять уровень К ежедневно.
- отменить препарат, запрещенный из-за лекарственного взаимодействия для совместного использования с противовирусными препаратами, и заменить его на препарат этой же группы, который не имеет противопоказаний по лекарственному взаимодействию;
- продолжить лечение ИАПФ или БРА тех пациентов с COVID-19, которым назначены эти препараты по соответствующим показаниям (хроническая СН – ХСН, АГ или ИБС). Не рекомендуется добавлять дополнительно или отменять назначенные ИРАС;
- учитывать, что прием β-АБ пациентами с COVID-19 возможен при отсутствии признаков бронхиальной обструкции. Для приема рекомендуются селективные блокаторы β₁-адренорецепторов. С учетом высокой вероятности лекарственного взаимодействия β-АБ с противовирусными препаратами рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической;
- учитывать высокую вероятность лекарственного взаимодействия БКК с противовирусными препаратами (повышение концентраций БКК), в связи с чем начинать терапию со сниженной дозы БКК и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической;
- учитывать, что концентрация валсартана и сакубитрила может значимо повышаться у пациентов, получающих Л/Р. Эта ситуация может потребовать сниже-

ния доз и тщательного мониторинга гемодинамических параметров. Эксперты ЕАТ рекомендуют на время приема Л/Р заменить препарат сакубитрил/валсартан на ИАПФ, после отмены противовирусной терапии – возобновить прием препарата сакубитрил/валсартан;

- рекомендовать пациентам продолжать прием статинов, если они уже назначены с учетом лекарственного взаимодействия (см. табл. 2). При отсутствии противопоказаний, а также для тех, у кого есть показания для приема статинов, терапевт должен назначить аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг пациентам с невысоким риском лекарственного взаимодействия. Если пациент относится к группе высокого риска лекарственного взаимодействия (возраст ≥ 65 лет, ХБП $\geq$ III стадии, тяжелое течение COVID-19), рекомендуется назначить питавастатин 2 мг (или правастатин 80 мг, если питавастатин отсутствует);
- включать в схему терапии профилактическую дозу НМГ у всех пациентов (и у некротически больных), которые требуют госпитализации в связи с инфекцией COVID-19, в отсутствие противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$);
- заменить ПОАК пациентам, исходно их получающим и госпитализированным по поводу COVID-19, на введение лечебных доз НМГ в связи со значимым лекарственным взаимодействием с противовирусными препаратами (см. табл. 2);
- продолжить прием аспирина для пациентов с ИБС. При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при совместном приеме с противовирусными препаратами (см. табл. 2). Врач должен проводить антитромбоцитарную терапию под строгим контролем с учетом риска возможных кровотечений.

Тактика ведения пациентов с СД на фоне коронавирусной инфекции

Структура смертности при СД

Известно, что ССЗ в структуре смертности больных СД составляют 65–70%: 40% – ИБС, 15% – другие формы ССЗ, в том числе ХСН, 10% – инсульт [40, 41].

Прошлые вирусные пандемии (2002 и 2012 гг.) позволили выявить связь СД с ростом заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. СД стал независимым фактором риска осложнений и смерти во время эпидемии, связанной с вирусом SARS-CoV-1 [42]. Наличие СД в 3 раза увеличивало риск госпитализаций в целом и в 4 раза – риск госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во время эпидемии гриппа H1N1 в 2009 г. [43]. Во время эпидемии, связанной с вирусом MERS-CoV в 2012 г., СД встречался у 50% зараженных лиц и стал причиной тяжелых и критических форм вирусной инфекции в 15,7% случаев [44, 45]. Смертность у таких больных составляла 50%.

Частота тяжелых форм COVID-19 и смертность у больных СД

Последние суммированные данные указывают на то, что риск заболеть коронавирусной инфекцией COVID-19 у больных СД не превышает риска для общей популяции [46]. Но большинство имеющихся данных подтверждает, что наличие СД взаимосвязано с высокой частотой тяжелых и критических состояний у больных с коронавирусной инфек-

цией COVID-19, требующих госпитализаций в ОРИТ, – от 14 до 78% [47–52]. Риск развития ОРДС при СД у больных COVID-19 возрастает в 2,34 раза [51].

Риск умереть во время госпитализации, связанной с коронавирусной инфекцией, у больных СД, по данным разных исследователей, увеличен со 1,58 до 2,85 раза [46, 51, 53]. В отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний отмечено, что частота фатальных исходов в целом среди 44 672 больных с COVID-19 составила 2,3%, однако при СД этот показатель равен 7,3% [54].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на углеводный обмен

Изменения углеводного обмена при коронавирусной инфекции выявлены еще при эпидемии, связанной с SARS-CoV-1, они проявлялись гипергликемией даже у людей без СД в анамнезе за счет экспрессии рецепторов АПФ-2 в островках β -клеток поджелудочной железы [55]. Исследователи показали, что персистирующая гипергликемия наблюдалась еще в течение 3 лет после перенесенной SARS-инфекции.

Дополнительными механизмами развития или прогрессирования гипергликемии у больных СД, которые выявлены при COVID-19, могут быть следующие:

1. Увеличение образования глюкозы для реализации иммунного ответа организма на внедрение вируса SARS-CoV-2 – «цитокинового шторма». Для образования провоспалительных цитокинов и их активации требуются повышение активности фактора транскрипции генов провоспалительных цитокинов – интерферонрегулирующего фактора 5 и его связывание с молекулой уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина (UDP-GlcNAc). UDP-GlcNAc образуется гексозаминовым путем при метаболизме глюкозы. По типу обратной связи для поддержания «цитокинового шторма» организм будет вырабатывать все больше и больше глюкозы с целью образования молекул UDP-GlcNAc при ее расщеплении, которые активирует дальнейший каскад иммунных реакций [49].
2. Увеличение образования глюкозы за счет повреждения белками вируса SARS-CoV-2 дезоксигемоглобина – гликированного гемоглобина [9, 56].

Цели в тактике ведения больных СД и коронавирусной инфекцией COVID-19

Дальнейший опыт работы с больными СД и COVID-19 независимо от географической зоны показал, что основными целями в тактике ведения таких больных следует считать профилактику:

- 1) развития диабетического кетоацидоза;
- 2) сердечно-сосудистых и почечных осложнений;
- 3) гипогликемий и хороший гликемический контроль [57].
- 4) дегидратации;
- 5) вторичной бактериальной инфекции [58].

Принципы ведения больных СД 2-го типа и коронавирусной инфекцией COVID-19

Гликемический контроль

Для реализации поставленных целей одним из основных принципов ведения больных СД и COVID-19 является хороший гликемический контроль, как и при других инфекциях [59].

Целевые уровни глюкозы крови при СД и COVID-19 зависят от степени тяжести больного, его возраста, коморбидной патологии, наличия осложнений. Обобщая большой опыт ведения таких больных, китайские исследователи в марте 2020 г. рекомендовали придерживаться более строгого гликемического контроля при легком течении корона-

вирусной инфекции и менее интенсивного – при тяжелых и очень тяжелых формах [60]:

1. При легком течении коронавирусной инфекции у молодых больных с коротким анамнезом СД при отсутствии гипогликемий, без сопутствующих заболеваний рекомендуется строгий контроль гликемии с достижением целевого уровня глюкозы плазмы натощак в диапазоне 4,4–6,1 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы плазмы – 6,1–7,8 ммоль/л.
2. При легком течении у пожилых больных СД с большой длительностью заболевания, наличием гипогликемий в анамнезе, микро- и макрососудистых осложнений рекомендуется целевой уровень глюкозы плазмы натощак составляет 6,1–7,8 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы плазмы – 7,8–10,0 ммоль/л, при необходимости с использованием подкожного введения короткого инсулина.
3. При тяжелом течении рекомендуется целевой уровень глюкозы плазмы без связи с приемом пищи поддерживать в диапазоне 7,8–10 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы натощак – 6,1–7,8 ммоль/л, уровень постпрандиальной глюкозы – 7,8–10,0 ммоль/л.
4. У больных, находящихся в критическом состоянии, рекомендуется поддерживать уровень глюкозы плазмы без связи с приемом пищи 7,8–11,1 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы натощак – в диапазоне 7,8–10,0 ммоль/л, уровень постпрандиальной глюкозы – 7,8–13,9 ммоль/л с применением внутривенного введения короткого инсулина.

Имеется метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в котором показано, что интенсивный контроль гликемии у больных СД, находящихся в критическом состоянии, обеспечивает снижение общей смертности на 11%, частоты вторичных инфекций – на 35%, сепсиса – на 20%, снижение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии – на 30% [61]. При этом риск гипогликемий увеличен более чем в 5 раз. Данных об использовании интенсивного контроля гликемии у больных СД с тяжелыми и очень тяжелыми формами COVID-19 не представлено.

Позиция экспертов ЕАТ: целевые уровни глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной глюкозы и глюкозы, определяемой независимо от времени измерения, следует поддерживать у больных СД и COVID-19 в соответствии с тяжестью течения инфекции, возрастом больного, длительностью СД, наличием и структурой ССЗ и микроваскулярных осложнений, риском гипогликемий. При легких формах у молодых больных без сопутствующих заболеваний и осложнений СД, при отсутствии эпизодов гипогликемии рекомендуется интенсивный контроль, при тяжелых формах и у больных, находящихся в критическом состоянии, у лиц пожилого возраста, при наличии ССЗ и коморбидных состояний, при наличии эпизодов гипогликемии – менее строгий.

Мониторинг глюкозы и динамическая оценка

Согласно рекомендациям по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии, контроль глюкозы следует осуществлять при среднетяжелом течении каждые 4 ч, при тяжелом – каждые 2 ч; контроль кетонов крови и мочи, кислотно-основного состояния, гематокрита – при среднетяжелом течении 1 раз в сутки, при тяжелом – 2 раза в сутки и чаще (по ситуации) [62]. Особое внимание авторы рекомендуют обращать на признаки гемоконцентрации (нарастание гематокрита) как показателя, отражающего необходимость коррекции объема регидратации. Объем регидратации, в том числе самостоятельного приема жидкости больным, при наличии ССЗ обсуждается с кардиологом.

Условия перевода больного СД 2-го типа на инсулинотерапию

Эксперты ЕАТ выделяют 2 основных условия:

1. Пациентов, находящихся на ИВЛ и/или при невозможности самостоятельного приема пищи, необходимо перевести на внутривенное введение растворов инсулина короткого действия (лучше инфузوماتом, в случае его отсутствия – с помощью систем для внутривенного введения) и глюкозы [62].
2. Согласно консенсусу Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской диабетологической ассоциации, инсулинотерапию, как предпочтительный метод коррекции углеводного обмена у госпитализированных больных, следует применить только при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л независимо от времени ее определения, в том числе с возможным подкожным введением инсулина в зависимости от состояния больного [63].

Выбор сахароснижающих препаратов у больных СД и высоким сердечно-сосудистым риском на фоне коронавирусной инфекции COVID-19

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Известно, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2) улучшают прогноз больных СД 2-го типа как с ССЗ, так и с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), снижая риск смертельных исходов, сердечно-сосудистых и почечных событий, при риске гипогликемий, сопоставимом с плацебо [64]. Но ряд экспертов не рекомендуют использовать эту группу препаратов при COVID-19 из-за риска дегидратации и кетоацидоза. Однако модельный анализ клинических данных показал: осмотический диурез при использовании иSGLT2 сохраняется не более 5 дней независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что исключает риск дегидратации при длительном приеме препаратов данной группы [65]. Сравнительный анализ рандомизированных и наблюдательных исследований М. Fralick и соавт. показал, что при приеме иSGLT2 риск диабетического кетоацидоза увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с приемом ингибиторов дипептил-пептидазы-4 (иДПП-4) [66]. Однако субанализ последнего большого РКИ DECLARE (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) продемонстрировал, что при приеме дапаглифлозина даже у пожилых больных СД 2-го типа старше 75 лет, в том числе с ССЗ, не увеличивается риск развития кетоацидоза, частота гипогликемий сопоставима с плацебо [67]. Принимая во внимание лекарственные взаимодействия данной группы препаратов, только канаглифлозин может снизить эффективность препарата Калетра, содержащего противовирусные препараты Л/Р и применяемого при COVID-19 [22].

Позиция экспертов ЕАТ: при хорошем гликемическом контроле у больных СД 2-го типа с множественными факторами ССР и ССЗ, в том числе ХСН, с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^{\circ}\text{C}$, частота дыхательных движений – ЧДД $< 20/\text{мин}$, насыщение крови кислородом – $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием дапаглифлозина и эмпаглифлозина не прерывать, обеспечив ежедневный контроль массы тела, диуреза больного и кетонов в моче. Вновь назначать иSGLT2 больным СД 2-го типа в период пандемии COVID-19 не следует. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие дапаглифлозин и эмпаглифлозин, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям.

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Согласно данным РКИ агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) снижают риск сердечно-сосудистых событий и смерти, обладают ренопротективными свойствами у больных СД 2-го типа и ССЗ или множественными факторами риска [68]. Но в отношении риска возникновения госпитализаций, связанных с ХСН, данная группа препаратов обладает нейтральным эффектом [69].

Экспериментальные исследования показывают, что лираглутид, аГПП-1, увеличивает экспрессию АПФ-2 в легких при СД 1-го типа, вызывая гипертрофию правого желудочка [70]. Клинические данные, подтверждающие взаимодействие лираглутида с другими препаратами, экспрессирующими рецепторы АПФ-2, отсутствуют. Учитывая спектр побочных эффектов аГПП-1, данный класс препаратов может усилить гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, потеря аппетита, боли и дискомфорт в животе, которые также встречаются и при COVID-19 [71]. Кроме этого, лираглутид и дулаглутид за счет лекарственного взаимодействия могут снижать эффективность противовирусного препарата атазанавира, который в ряде исследований применялся при COVID-19 [22]. Не имея дополнительных доказательств риска или пользы аГПП-1, Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца и Американское общество гипертензии рекомендовали продолжать лечение препаратами данной группы [72].

Позиция экспертов ЕАТ: при хорошем гликемическом контроле у больных СД 2-го типа с множественными факторами ССР и ССЗ, с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^{\circ}\text{C}$, ЧДД $< 20/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием аГПП-1 не прерывать, обеспечив ежедневный контроль гастроинтестинальных симптомов. Вновь назначать аГПП-1 больным СД 2-го типа в период пандемии с наличием гастроинтестинальных симптомов COVID-19 не следует. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие аГПП-1, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям.

Метформин

По данным метаанализа наблюдательных и РКИ применение метформина у больных с ХСН, отличающихся самым неблагоприятным прогнозом в плане риска смертельных исходов и госпитализаций, привело к статистически значимому снижению риска общей смертности на 20%, госпитализаций – на 7% [73]. Ряд экспертов не рекомендуют применять метформин при COVID-19 из-за риска развития лактацидоза [74]. Однако большой Кокрейновский анализ 347 наблюдательных исследований показал, что риск фатального и нефатального лактацидоза при приеме метформина не выше, чем при использовании других сахароснижающих препаратов: 4,3 случая против 5,4 случая на 100 тыс. пациенто-лет [75]. Метформин не связан с экспрессией рецепторов АПФ-2 в организме человека. Лекарственных взаимодействий метформина с противовирусными и препаратами 5-аминоинолинового ряда не зарегистрировано [22].

Позиция экспертов ЕАТ: при хорошем гликемическом контроле у больных СД 2-го типа с ССЗ, в том числе ХСН, с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^{\circ}\text{C}$, ЧДД $< 20/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием метформина не прерывать, обеспечив ежедневный контроль гастроинтестинальных симптомов. Вновь назначать метформин больным СД 2-го типа в период пандемии COVID-19 не следует. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие метформин, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям. Вновь на-

значать метформин больным СД 2-го типа в период пандемии с наличием гастроинтестинальных симптомов COVID-19 не следует.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4

Препараты из группы иДПП-4, такие как ситаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, за исключением саксаглиптина, проявляют кардиоваскулярную безопасность, в том числе не увеличивают риск госпитализаций, связанных с ХСН, в РКИ и метаанализах РКИ с включением больных СД 2-го типа высокого ССР [76, 77].

Применение иДПП-4 при COVID-19 имеет особое значение. Известно, что ДПП-4 экспрессируется различными тканями, в том числе иммунными клетками [78]. Помимо разрушения циркулирующего ГПП-1 ДПП-4 активирует Т-клетки через NF- κ B-зависимый путь и активацию CD86 Т-клеток, тем самым способствуя воспалению. Таким образом, ингибирование DPP4 у больных COVID-19 вызывает обеспокоенность в связи с возможным увеличением риска вторичной бактериальной инфекции. Есть данные о том, что иДПП-4 взаимосвязаны с увеличением риска инфекции нижних дыхательных путей, но не пневмонии [79]. Кроме того, DPP4 действует как функциональный рецептор для вируса MERS-CoV. В экспериментальном исследовании экспрессия ДПП-4 приводит к увеличению длительности тяжелых форм заболевания, связанных с MERS-CoV. При инфекции, связанной с SARS-CoV-2, роль иДПП-4 дискуссионна, возможно, подавление активности ДПП-4 может помочь нейтрализовать острые легочные проявления за счет подавления цитокинопосредованного воспаления [80]. Оценка лекарственных взаимодействий показала, что концентрации линаглиптина и ситаглиптина могут незначительно повышаться на фоне приема препарата Калетра. Саксаглиптин нежелателен для приема совместно с препаратом Калетра в связи с выраженным лекарственным взаимодействием и повышением концентрации саксаглиптина [22].

Позиция экспертов ЕАТ: у больных СД с высоким ССР с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^\circ\text{C}$, ЧДД $< 20/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием линаглиптина и ситаглиптина не прерывать. Решение о назначении вновь линаглиптина и ситаглиптина больному СД 2-го типа с нетяжелым течением в период пандемии COVID-19 остается на усмотрение лечащего врача. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие линаглиптин и ситаглиптин, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям.

Влияние препаратов, используемых для лечения COVID-19, на углеводный обмен у больных СД 2-го типа

Препарат 5-аминоинолинового ряда ГХЛХ рекомендуется для лечения больных COVID-19 [81]. Данная группа препаратов обладает собственным гипогликемическим эффектом [82]. Известно, что препарат ГХЛХ внутриклеточно повышает pH, подавляет ферментативную деградацию инсулина, что приводит к рециркуляции значительной доли инсулина в активной форме. Демонстрируя свойства иммуномодулятора, ГХЛХ также уменьшает провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, тем самым уменьшая резистентность к инсулину.

Позиция экспертов ЕАТ: при использовании ГХЛХ в лечении больных СД 2-го типа и COVID-19 при среднетяжелых и тяжелых формах следует мониторировать глюкозу крови каждые 2–4 ч при необходимости с коррекцией гипогликемической терапии или инсулинотерапии.

COVID-19 и бронхообструктивные заболевания легких (бронхиальная астма и ХОБЛ)

COVID-19 является высокоинфекционным вирусным заболеванием, главным образом поражающим респираторную систему, в связи с чем можно предположить, что пациенты с бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ, у которых развивается COVID-19, имеют высокий риск тяжелых обострений заболевания и тяжелого течения COVID-19. К тому же пациенты с БА и ХОБЛ получают ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), что может повышать риск развития пневмоний. В рекомендациях по ведению пациентов с COVID-19 высказано опасение относительно терапии ИГКС и системными глюкокортикостероидами (СГКС), так как есть данные, что они могут увеличивать репликацию вируса и должны назначаться строго по показаниям (ОРДС, септический шок) [21].

В первых публикациях высказывалось предположение, что БА и ХОБЛ могут увеличить риск тяжелого течения COVID-19. Однако в настоящее время нет данных, свидетельствующих о том, что эта группа пациентов имеет больший риск инфицирования и худший прогноз [83–85]. Данные метаанализа, в котором проанализированы 46 248 пациентов с COVID-19, включенных в 8 исследований, позволили уточнить, что число пациентов с ХОБЛ и БА составило всего $2 \pm 0,95\%$ [86].

У курильщиков в 1,4 раза выше риск развития тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,4, 95% ДИ 0,98–2,00) и в 2,4 раза выше риск госпитализации в ОРИТ с целью проведения ИВЛ и/или летального исхода по сравнению с некурящими пациентами (ОР 2,4, 95% ДИ 1,43–4,04) [87].

5 апреля 2020 г. опубликована обновленная редакция Глобальной инициативы по БА (GINA 2020), в которую добавлен раздел по ведению пациентов с астмой во время коронавирусной инфекции [88].

В период эпидемии COVID-19 при ведении пациентов с БА, не инфицированных SARS-CoV-2, врачу-терапевту нужно знать:

- Пациент с БА должен продолжать базисную терапию в полном объеме (как в виде монотерапии ИГКС, так и в сочетании с длительно действующими бронхолитиками).
- Прекращение приема ИГКС часто приводит к ухудшению течения астмы.
- Пациентам с тяжелой БА, получающим иммунобиологическую терапию, необходимо продолжать введение следующих препаратов: омализумаб, бенрализумаб, дупилумаб, реслизумаб, меполизумаб.
- Не следует прерывать прием системных кортикостероидов пациентам с тяжелой астмой, которым назначена данная терапия.
- При отсутствии контроля БА и необходимости увеличения объема базисной терапии – рассмотреть возможность подключения антилейкотриенового препарата (монтелукаст 10 мг/сут) для улучшения контроля и уменьшения риска обострений БА (в том числе вирусиндуцированных), что даст возможность не увеличивать дозу ИГКС.
- Из-за увеличения риска распространения вирусной инфекции по возможности следует избегать применения небулайзерной терапии.
- При тяжелом обострении БА предпочтительный способ доставки – дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) со спейсером.

При обострении БА необходимо:

- увеличить прием короткодействующих бронхолитиков (КДБА) через ДАИ со спейсером – сальбутамол, фенотерол, фенотерол + ипратропий по 2–4 ингаляции каждые 20 мин в течение 1-го часа, затем каждые 3–4 ч – при легком обострении или 1–2 ч – при обострении средней тяжести;
- при среднетяжелом, тяжелом обострении, при отсутствии эффекта от применения КДБА необходимо назначение СГКС – преднизолон (или его эквивалент) 40 мг/сут 5–7 дней. Отмена СГКС должна быть только на фоне приема ИГКС.

Если у пациента с БА манифестировал COVID-19:

- Из-за увеличения риска распространения вирусной инфекции по возможности избегайте выполнение спирометрии у пациентов с подтвержденным COVID-19 или при подозрении на COVID-19.
- Строго соблюдайте меры дезинфекции при проведении процедур, требующих генерации аэрозолей (небулайзерная терапия, кислородная терапия, получение индуцированной мокроты, вентиляция легких).
- Обращайте внимание на лекарственные взаимодействия (табл. 3):
 - 1) Л/Р не использовать с ИГКС будесонидом, флутиказоном, мометазоном, можно перевести пациента на беклометазон в эквивалентной дозе;
 - 2) с осторожностью использовать Л/Р с бронхолитиком сальметеролом, возможно, потребуется снижение дозы сальметерола;
 - 3) Л/Р снижает эффективность аминофиллина (эуфиллина) и теофиллина;
 - 4) так как Л/Р может усиливать эффект СГКС, при обострении БА у пациента с COVID-19, получающего Л/Р, лечение следует начинать с более низких доз преднизолона – 20–30 мг/сут.
- Если пациент страдает тяжелой гормонозависимой БА, при COVID-19 следует продолжить прием СГКС в минимально возможной для контроля БА дозе, так как отмена СГКС может привести к обострению бронхообструктивного заболевания.

Анализ опубликованных данных позволяет считать, что особую опасность представляет развитие инфекции COVID-19 у больных с ХОБЛ [85], так как эти пациенты чаще имеют коморбидные заболевания и относятся к старшим возрастным группам, имеют выраженные нарушения легочной функции. В этой популяции в основном встречаются бронхоэктазы и резистентная флора (в том числе *Pseudomonas aeruginosa*), что повышает риск развития тяжелого течения инфекционного заболевания.

При ведении пациентов с ХОБЛ в период эпидемии COVID-19 врачу-терапевту нужно знать [89]:

- Нельзя отменять ИГКС/СГКС во время эпидемии COVID-19.
- Пациенты должны продолжать получать назначенную им базисную терапию в полном объеме.
- Поддерживающая кислородотерапия должна проводиться в обычном режиме.
- Следует избегать применения небулайзерной терапии, по возможности (так как увеличивается риск распространения вирусной инфекции).
- При тяжелом обострении предпочтительный способ доставки – ДАИ со спейсером.
- Избегать выполнения спирометрии у пациентов с подтвержденным COVID-19 или при подозрении на COVID-19.

- Строго соблюдать меры дезинфекции при проведении процедур, требующих генерации аэрозолей (небулайзерная терапия, кислородная терапия, получение индуцированной мокроты, вентиляция легких).
- Не забывать, что пациенты с ХОБЛ относятся к группе риска по развитию бактериальных осложнений, в том числе вызванных антибиотикорезистентными штаммами, что важно учитывать при выборе антибактериального препарата.

Если пациент с COVID-19 и ХОБЛ:

- При усилении одышки, кашля, снижении сатурации кислорода менее 95%, при наличии сопутствующих заболеваний, если возраст пациента старше 60 лет, показана госпитализация.
- При нарастании бронхообструктивного синдрома – ингаляции КДБА сальбутамола, фенотерола по 2–4 вдоха каждые 6 ч или фенотерола + ипратропия каждые 6–8 ч через ДАИ со спейсером.
- При среднетяжелом и тяжелом обострении ХОБЛ показано назначение СГКС преднизолона 30 мг/сут 5–7 дней. При назначении Л/Р доза преднизолона может быть снижена (см. лекарственное взаимодействие).
- Антибактериальная терапия при среднетяжелом течении: амоксициллин/клавуланат или другие ингибитор-защищенные пенициллины или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).
- Антибактериальная терапия при тяжелом течении: защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) + азитромицин или кларитромицин внутривенно или цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил) + азитромицин или кларитромицин внутривенно или цефалоспорин III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) + респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно. У пациента с крайне тяжелой ХОБЛ или выявленными бронхоэктазами есть риск инфицирования *P. aeruginosa* – пиперациллин/тазобактам, имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем + ципрофлоксацин, или левофлоксацин, или β-лактамы с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторным фторхинолоном.

Лекарственные препараты, используемые у пациентов с ХОБЛ и БА, которые запрещено или нежелательно принимать с этиотропной терапией COVID-19, представлены в табл. 3.

COVID-19 и поражение почек

В настоящее время поражение почек при инфекции COVID-19 рассматривается как следствие дезадаптивного системного воспалительного ответа с развитием «цитокинового шторма» и гипоперфузионного повреждения в первую очередь почечных канальцев [90]. В дополнение к этому появляются данные, свидетельствующие о возможности прямого цитопатического эффекта SARS-CoV-2. АПФ-2 и члены семейства трансмембранных сериновых протеаз, необходимых для поглощения вируса клетками-хозяевами, имеют высокий уровень экспрессии на подоцитах и эпителиальных клетках проксимальных канальцев [91]. Сообщения об альбуминурии и гематурии в условиях COVID-19 наряду с выделением вирусной РНК из мочи дополнительно поддерживают потенциальный вирусный тропизм для почки [84]. Однако в настоящее время данных об обнаружении вируса в почечной ткани умерших больных нет [92].

Таблица 3. Лекарственные препараты, используемые у пациентов с ХОБЛ и БА, которые запрещено или нежелательно принимать с этиотропной терапией COVID-19 (адаптировано: The Liverpool Drug Interaction Group) [22]

МНН лекарственного препарата	Этиотропная терапия		
	Л/Р	ХЛХ	ГХЛХ
<i>ИГКС</i>			
Будесонид	Запрещен (↑)	Разрешено	Разрешено
Флутиказон	Запрещен (↑)	Разрешено	Разрешено
Мометазон	Запрещен (↑)	Разрешено	Разрешено
Циклесонид	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Беклометазон	Разрешено	Разрешено	Разрешено
<i>СГКС</i>			
Дексаметазон	Нежелательно (↑, ×)	Разрешено	Разрешено
Метил-преднизолон	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Преднизолон	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Гидрокортизон (таблетки)	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
<i>Бронходилататоры</i>			
Аминофиллин	Нежелательно (↓)	Разрешено	Разрешено
Теофиллин	Нежелательно (↓)	Разрешено	Разрешено
Сальметерол	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Формотерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Акклидиния бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Гликопиррония бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Индакатерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Ипратропия бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Олодатерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Сальбутамол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Тиотропия бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Умеклидиния бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Вилантерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
<i>Антилейкотриеновые препараты</i>			
Монтелукаст	Разрешено	Разрешено	Разрешено

Примечание. Запрещен – препараты не должны использоваться совместно; нежелательно – потенциальное взаимодействие, которое может потребовать изменение доз или тщательный мониторинг параметров эффективности и безопасности препарата; ↑↓ – потенциальное повышение или снижение эффекта препарата; × – снижение эффекта препарата для лечения COVID-19.

Острое повреждение почек (ОПП) встречается при инфекции COVID-19 в 0,5–7%, а в случае госпитализации больных – в 2,9–9%, в группе больных, проходящих лечение в условиях ОРИТ, – в 18,3–29%. При этом потребность в остром гемодиализе возникает примерно в 5% случаев инфекции COVID-19 в условиях ОРИТ [93–96]. ОПП является проявлением тяжелого течения инфекции COVID-19 и его развитие определяет менее благоприятный прогноз в отношении госпитальной летальности [97].

Врачу-терапевту необходимо знать, что на период ОПП и последующей острой болезни почек, т.е. до 90 дней от дебюта ОПП, производят мониторинг почечной функции:

- с помощью определения уровня креатинина крови;
- частота определения – по потребности, но не реже 1 раза в 2 нед;
- расчет СКФ не производится;
- в период ОПП необходимо выполнять общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко.

Специфической терапии не требуется, важно обращать внимание на возможность рецидива ОПП в этот период.

Основным лечебным воздействием является лечение коморбидных заболеваний: контроль артериального давления, гликемии, урикемии, липидемии, своевременное лечение инфекций мочевых путей.

Особую опасность представляет развитие инфекции COVID-19 у больных с ХБП, получающих диализное лечение. Это объясняется тем, что среди диализных больных много пациентов хрупких (fragility), практически все пациенты имеют коморбидные заболевания и относятся к старшим возрастным группам. У этих пациентов высокий риск развития тяжелого течения инфекционных заболеваний, а в случае их инфицирования COVID-19 не представляется возможным приостановить диализную терапию на время изоляции или лечения больного в инфекционном стационаре. По данным Y. Ma и соавт. [98], при появлении больного, инфицированного COVID-19, в диализном центре инфицированность SARS-Cov-2 у других пациентов центра составила 16% (37 из 230), а среди медработников центра – 12,1% (4 из 33), умерли 7 из 37 заболевших. В случае появления больного с инфекцией COVID-19 в диализном центре следует руковод-

Таблица 4. Препараты для медикаментозного лечения COVID-19: потенциальное повреждение почек и коррекция дозы у пациентов с ХБП (адаптировано авторами)

	Клинические исследования по COVID-19	Дозировка с учетом СКФ	Побочные эффекты со стороны почек
<i>Ингибиторы ВИЧ-протеазы</i>			
Л/Р	Фаза IV/III	Доза подбирается в соответствии со стандартными рекомендациями вне зависимости от СКФ. Препарат следует назначать в обычной дозировке, независимо от графика ГД	Обратимое ОПП
<i>Семейство аминокислотин</i>			
ХЛХ	Фаза IV	Доза подбирается в соответствии со стандартными рекомендациями вне зависимости от СКФ. Препарат следует вводить после сеанса в дни ГД	Почечный липидоз мимикричен болезни Фабри
ГХЛХ	Фаза III		Почечный липидоз мимикричен болезни Фабри, ложная протеинурия
<i>Антибиотики</i>			
Азитромицин	Фаза II	При СКФ > 10 мл/мин коррекция дозы не требуется	ОПП, дизурия
Амоксициллин/клавуланат		При СКФ 10–30 мл/мин – 250–500 мг + 125 мг 2 раза в сутки, при СКФ < 10 мл/мин – 250–500 мг + 125 мг 1 раз в сутки, ГД – 500 мг + 125 мг 1 раз в сутки + 1 таблетка во время сеанса	ОТИН, кристаллурия, гематурия
Ампициллин/сульбактам		При СКФ > 30 мл/мин 1,5–3 г каждые 6–8 ч, 15–29 мл/мин – 1,5–3 г каждые 12 ч, 5–14 мл/мин – 1,5–3 г каждые 24 ч	ОТИН, цилиндрурия
Левифлоксацин		При СКФ < 20 мл/мин – первая доза 500 мг, далее по 125 мг/сут	ОПП вследствие ОТИН
Линезолид		Коррекция дозы не требуется, в дни ГД после сеанса	ОПП, полиурия

Примечание. ГД – гемодиализ, ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ствоваться нормативными документами Минздрава России и Роспотребнадзора, в том числе методическими рекомендациями Профильной комиссии по нефрологии экспертного совета Минздрава России, размещенными на сайте Ассоциации нефрологов [99]. Данные рекомендации в большей степени касаются врачей-нефрологов, но с учетом рекомендаций врачу-терапевту нужно знать:

- Больной с ХБП, инфицированный COVID-19, нуждающийся в гемодиализе, должен продолжать диализное лечение, несмотря на инфекцию.
- Необходимо информировать врача-нефролога диализного центра о подозрении или наличии инфекции у диализного больного до его прибытия на очередной сеанс гемодиализа.
- Необходимо предоставить больному и себе индивидуальные средства защиты (маска, обработка рук раствором антисептика и т.д.) и проинформировать руководителя о наличии больного с подозрением на инфекцию COVID-19.
- Необходимо изолировать больного до момента принятия последующих решений.

В целом при ведении больных с ХБП врачу-терапевту важно знать, что при ХБП для контроля почечной функции необходимо:

- использовать расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ с помощью нефрологической линейки или калькулятора не реже 1 раза в месяц;
- производить мониторинг общего анализа мочи, общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровней калия, кальция, фосфата, ферритина, трансферрина, альбумина, холестерина, мочевой кислоты.

Важным подходом к ведению коморбидных пациентов являются знание особенностей элиминации препаратов почками и оценка безопасности терапии больных с инфекцией COVID-19, в том числе с точки зрения возможного лекарственного поражения почек. В табл. 4 представлены данные о подборе дозы препарата с учетом СКФ и возможных побочных эффектов со стороны почек [100].

Врачу-терапевту нужно знать:

- Больной с ХБП, инфицированный COVID-19, нуждающийся в гемодиализе, должен продолжать диализное лечение, несмотря на инфекцию.
- При ведении больных с ХБП для контроля почечной функции необходимо использовать расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ с помощью нефрологической линейки или калькулятора не реже 1 раза в месяц, а также производить

мониторинг общего анализа мочи, общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровней кальция, калия, фосфата, ферритина, трансферрина, альбумина, холестерина, мочевой кислоты.

- При ведении больных с ОПП необходимо знать, что на период ОПП и последующей острой болезни почек мониторинг почечной функции производят с помощью определения уровня креатинина крови с частотой определения по потребности, но не реже 1 раза в 2 нед, при этом расчет СКФ не производится.

Пациенты с трансплантированной почкой относятся к категории высокого риска ввиду постоянной иммуносупрессии (ИС), а также коморбидности (ХБП, АГ, ССЗ, нередко – СД), что существенно влияет на исходы коронавирусной инфекции.

Особую сложность представляют ИС-терапия на фоне вирусной инфекции и лекарственное взаимодействие с противовирусными препаратами. Коррекцию ИС-терапии должен осуществлять нефролог, наблюдающий за данным пациентом [101], но врачу-терапевту нужно знать:

- Бессимптомные пациенты с неизвестным статусом по COVID-19 продолжают принимать ИС-препараты в прежней дозировке.

- При умеренной активности коронавирусной инфекции (умеренная симптоматика со стороны верхних дыхательных путей/желудочно-кишечного тракта, температура тела <38°C, без признаков пневмонии) – прекратить прием микофенолата мофетила/микофеноловой кислоты, азатиоприна, продолжать терапию ингибиторами кальциневрина и стероидами. Рассмотреть необходимость госпитализации в стационар для дальнейшего лечения под контролем врача-инфекциониста и нефролога, так как ситуация может резко ухудшиться. Лекарственное взаимодействие:

- ХЛХ и ГХЛХ назначаются в течение только 5 дней и практически не влияют на концентрацию ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А, такролимус) и ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус).
- Пациенты, начинающие прием противовирусных препаратов (лопинавир + ритонавир), должны прекратить прием ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR.
- Повышается риск отторжения органа, однако в данном случае приоритет – спасение жизни пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Wang B, Li R, Hufng Y, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12. doi: 10.18632/aging.103000
- Wei-jie Guan, Wen-hua Liang, Yi Zhao, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
- Chow N, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Apr 3;69:382. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 8 April 2020. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
- The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):10. doi: 10.46234/ccdcw2020.032
- Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) United States, February 12–March 16, 2020. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2
- Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia Il presente report è basato sui dati aggiornati al 20 Marzo 2020. Istituto Superiore di Sanita, 2020. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683
- Covid-19. Situation au 15 mars 2020 à minuit. Santé publique France, 2020. 18.03.2020. <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14761/covid-19-le-point-de-situation-epidemiologique-sur-le-coronavirus-sars-cov-2.html>
- Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020007. doi: 10.4178/epih.e2020007
- Barns rolle i spredning av SARS-CoV-2 (Covid-19) – en hurtigoversikt. Hurtigoppsummering. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. 23.03.2020. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/barns-rolle-i-spredning--av-sars-cov-2-covid-19-rapport-2020-v2.pdf>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Palmieri L, Andrianou X, Bella A, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 March 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 March 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 March 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Минздрав России. Версия V. 08.04.2020 [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (2019-nCoV). The provisional guidelines. Ministry of Health of Russia. Version V. 08.04.2020 (In Russ.)]. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г. П и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801 [Shlyakhto EV, Konradi A O, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
- Massachusetts General Hospital COVID-19. Treatment Guidance Version 1.36, 4/5/2020 5:00PM. The General Hospital Corporation. All Rights Reserved. <https://medach.pro/post/2322>

22. The Liverpool Drug Interaction Group. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
23. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May;149(3):139-52. doi: 10.1177/1715163516641136
24. Lane JCE, Weaver J, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. doi: 10.1101/2020.04.08.20054551
25. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 Mar 29, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. March 30 2020. doi: 10.1056/NEJMSr2005760
27. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. doi: 10.1038 / nm1267
28. Mitchel L. Zoler Evidence Suggests Possible RAS-Blocker Benefit in Patients With COVID-19 Medscape Medical News. April 17 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/928902?src=soc_fb_share
29. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419-23. doi: 10.1080/08998280.2018.1499293
30. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. medRxiv preprint. doi: 10.1101/2020.03.20.20039586
31. 18.03.2020 HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 – American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
32. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 13 Mar 2020. [https://www.es-cardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.es-cardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
33. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? March 11, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
34. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res* 2013;99:417-35. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
35. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
36. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8
37. Danzi G, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254
38. Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14810>
39. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March 2020. <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
40. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet No 317. Internet. 2015 Jan. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
41. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504347
42. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):623e8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
43. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491e3. doi: 10.2337/dc09-2215
44. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59:160e5. doi: 10.1093/cid/ciu226
45. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans. Saudi Arabia 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:49e55. doi: 10.3201/eid2201.151340
46. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2
47. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 d United States, February 12 – March 28, 2020. CDC COVID-19 response team. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e2.htm>
48. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497e506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
49. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061e9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
50. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
51. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 March 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
52. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
53. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. March 2020;9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
54. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648
55. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193e9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
56. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v7
57. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;108146. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108146
58. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? – A minireview clinical section/mini-review. *Gerontology*. 2013;59:99-104. doi: 10.1159/000345107
59. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res*. 2016;5(3):733. doi: 10.4081/jphr.2016.733
60. Ma WX, Ran XW. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;51(2):146-50. doi: 10.12182/20200360606
61. Yao RQ, Ren C, Wu GS, et al. Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2020;16(9):1658-75. doi: 10.7150/ijbs.43447
62. Available from: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>
63. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31. doi: 10.4158/EP09102.RA
64. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

65. Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, et al. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1295-F1306. doi: 10.1152/ajprenal.00202.2018
66. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2300-02. doi: 10.1056/NEJMc1701990
67. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-75. doi: 10.2337/dc19-1476
68. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6
69. Nassif ME, Kosiborod M. A Review of Cardiovascular Outcomes Trials of Glucose-Lowering Therapies and Their Effects on Heart Failure Outcomes. *Am J Cardiol*. 2019;124(Suppl. 1):S12-S19. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.025
70. Romaní-Pérez M, Outeirino-Iglesias V, Moya CM, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559e69. doi: 10.1210/en.2014-1685
71. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
72. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Mar 31. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
73. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
74. Available from: <https://webinar-endo.ru/archive/08042020koronavirusnaya-infekciya-covid-19-i-saharnyy-diabet-cto-izvestno-na-segodnyashniy>
75. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967. doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4
76. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi: 10.1002/ehf.1170
77. Verma S, Goldenberg R, Bhatt D, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2017;5(1):E152-E177. doi: 10.9778/cmajo.20160058
78. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125
79. Gorricho J, Garjon J, Alonso A, et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2034e44. doi: 10.1111/bcp.13288
80. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans. Saudi Arabia 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:49e55. doi: 10.3201/eid2201.151340
81. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 Mar 25. <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
82. Brufsky A. Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 Epidemic. *J Med Virol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.2588
83. Jin-Jin Zhang, Xiang Dong, Yi-Yuan Cao, et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
84. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
85. Xiaochen Li, Shuyun Xu, Muqing Yu, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
86. Yang Jing, Ya Zheng, Xi Gou, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
87. Vardava CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. doi: 10.18332/tid/119324
88. Global initiative for asthma (GINA) 2020. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
89. Global initiative on chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2020. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
90. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, et al. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
91. Pan X-W, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020. 17.04.2020. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1
92. Yao X, Li T, He Z, et al. Histopathological study on multiple sites of puncture of the remains of 3 cases of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chin J Pathol*. 2020;49. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
93. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
94. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;201585. doi: 10.1001/jama.2020.1585
95. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
96. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical Characteristics of Fatal and Recovered Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Chin Med J (Engl)*. 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
97. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney Disease Is Associated With In-Hospital Death of Patients With COVID-19. *Kidney Int*. 2020;S0085-2538(20):30255-6. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
98. Ma Y, Diao B, Lv X, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. *Blood Purif*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.24.20027201
99. Информация по коронавирусной инфекции COVID-19. Ассоциация Нефрологов. 17.04.2020 [Information on COVID-19 coronavirus infection. Association of Nephrologists. 17.04.2020 (In Russ.)]. <http://www.rusnephrology.org/professional/>
100. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.015
101. Available from: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-newsand-information/#toggle-id-23>

Поступила 21.04.2020

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «Терапевтический архив» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические случаи, лекции, обзоры. Все предоставляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации, на базе которой(ых) выполнена работа.

Все материалы пересылаются в редакцию только по электронной почте therarchive@hpmr.ru

Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

Все компоненты статьи должны быть в одном файле, в формате Word. Статья должна включать:

- 1) титульный лист;
- 2) резюме (для оригинальных статей) или аннотацию (для клинических наблюдений и обзоров), на русском и английском языках;
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) конфликт интересов;
- 10) библиографию;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках).
2. Инициалы и фамилии авторов (на русском и английском языках), полные ФИО авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** фамилии, полностью имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и телефоны всех авторов, ORCID.
5. Полные фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, e-mail, номер телефона, ORCID* автора, ответственного за контакты с редакцией.
6. Колонтитул (сокращенный заголовок) для размещения сверху страниц в журнале.

* При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/> ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированное резюме объемом от 200 до 250 слов, включающее рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском языках).

К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).

После резюме или аннотации приводятся «Ключевые слова» (от 3 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

Текст

Объем оригинальной статьи (без библиографии) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 35 тыс. знаков с пробелами.

Структура оригинальных статей

Введение. Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, а упоминаются только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение.

Конфликт интересов. Отражаются все существенные конфликты интересов (после текста статьи, перед списком литературы). В случае их отсутствия отмечается: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Библиография (список литературы) / References. Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте). При упоминании в тексте отдельных фамилий авторов им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка литературы приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов. В соответствии с требованиями международных систем цитирования Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и должны даваться не только на языке оригинала, но и на латинице (романским алфавитом).

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются!

К статье *А.И. Мироновой (Старовойтовой) и соавт.* «Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбоемболий (по результатам 20-летнего наблюдения)» (с. 15)

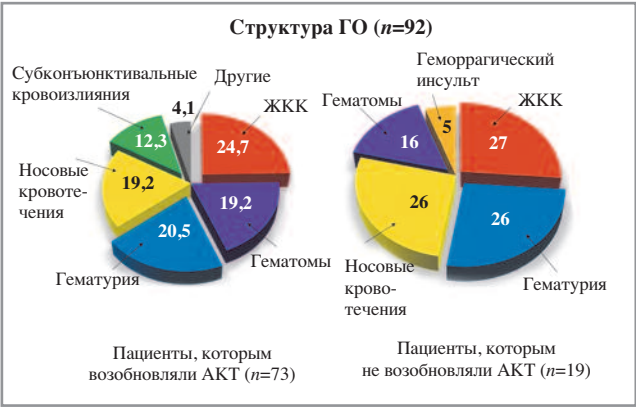


Рис. 4. Структура ГО у возобновивших и не возобновивших АКТ после перенесенного Б/КЗ кровотечения (%).



Рис. 5. Структура рецидивирующих ГО (%).

К статье *М.А. Саидовой и соавт.* «Состояние правого желудочка сердца при различной сердечно-сосудистой патологии по данным комплексной оценки с использованием современных эхокардиографических технологий и магнитно-резонансной томографии» (с. 24)

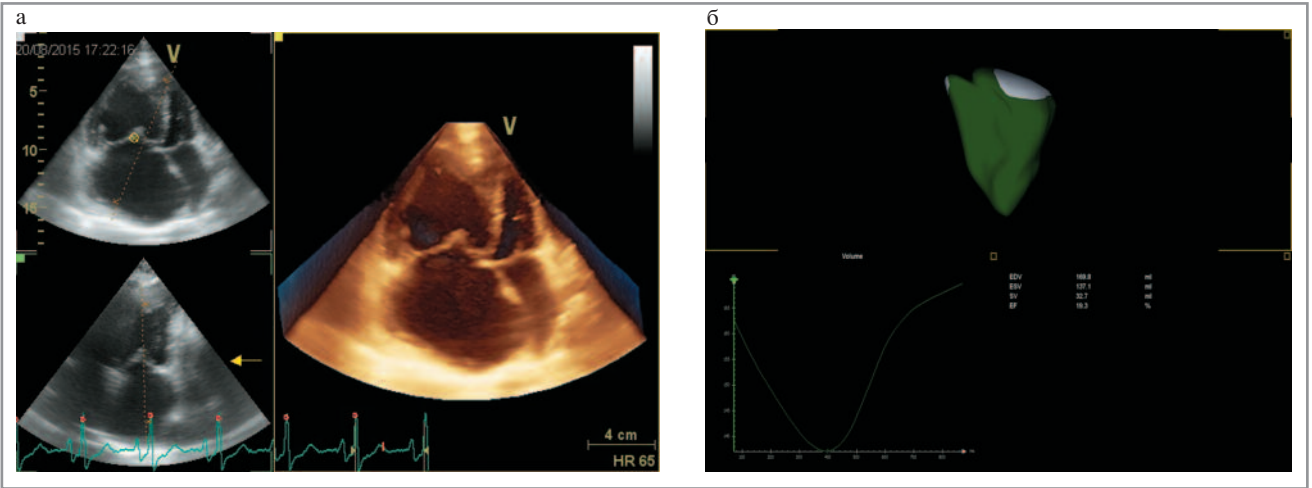


Рис. 1. Пример расчета объемов и ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ у пациентки с ИЛГ: а – апикальная 4-камерная позиция; б – трехмерная модель ПЖ.

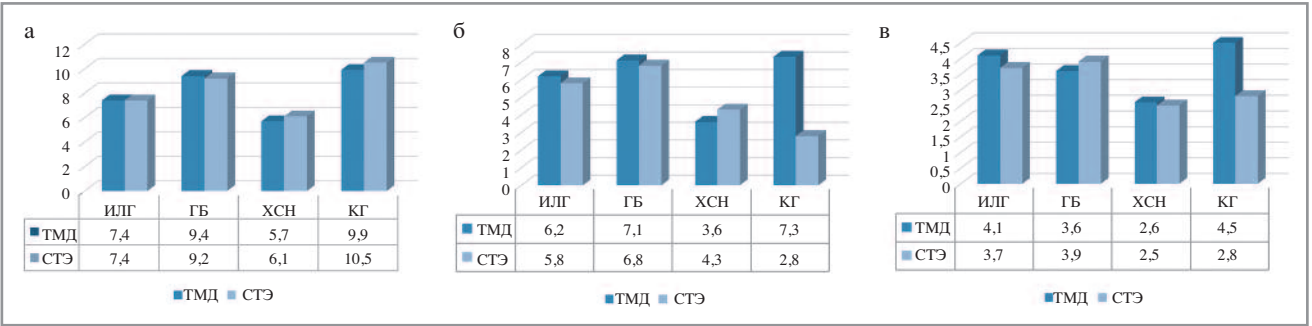


Рис. 2. Показатели региональной систолической функции ПЖ по данным ТМД и СТЭ: а – на уровне базальных сегментов; б – на уровне средних сегментов; в – на уровне апикальных сегментов.

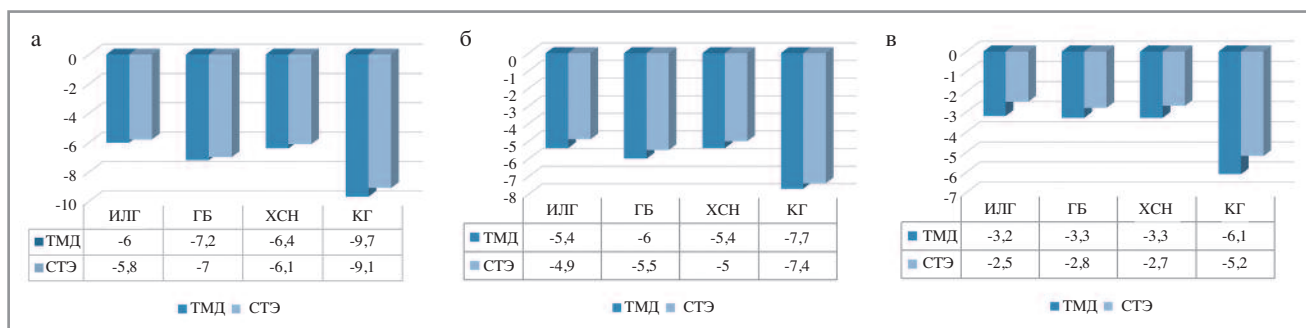


Рис. 3. Показатели региональной диастолической функции ПЖ по данным ТМД и СТЭ: а – на уровне базальных сегментов; б – на уровне средних сегментов; в – на уровне апикальных сегментов.

К статье *О.О. Шахматовой и соавт. «Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической ТерАпии – РЕГАТА)»* (с. 30)

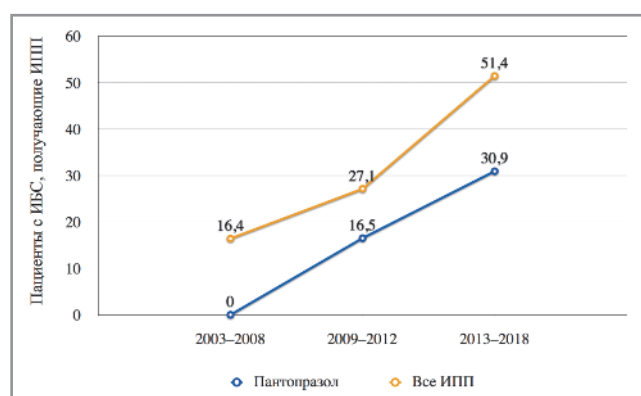


Рис. 1. Динамика профилактического назначения ИПП за 2003–2017 гг. (%).

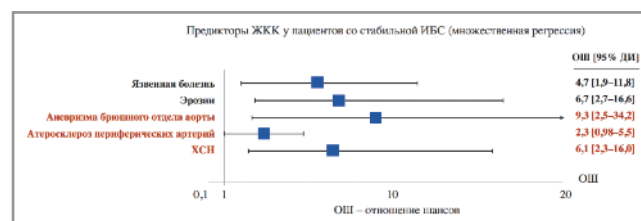


Рис. 2. Предикторы кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов со стабильной ИБС.

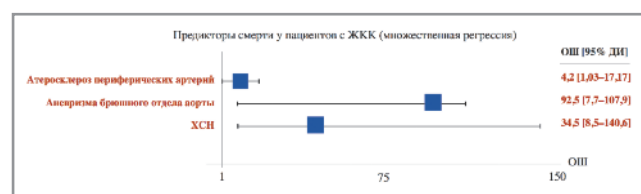


Рис. 4. Предикторы смерти у пациентов со стабильной ИБС, перенесших кровотечение из верхних отделов ЖКТ.

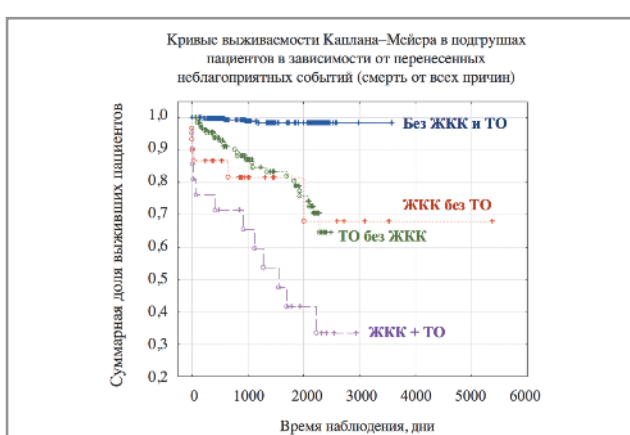


Рис. 3. Смертность у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от перенесенных неблагоприятных событий (тромбозов и кровотечений).

Примечание. Синяя кривая отражает выживаемость пациентов без неблагоприятных событий, красная – выживаемость у перенесших только ЖКК, зеленая – выживаемость у перенесших ТО, фиолетовая – выживаемость пациентов, перенесших и ЖКК, и ТО.

При попарном сравнении различия между кривыми, отражающими смертность в подгруппах пациентов с ЖКК без ТО и с ТО без ЖКК, недостоверны, в остальных случаях различия достоверны.

К статье *О.Ю. Мироновой и соавт.* «Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность» (с. 44)

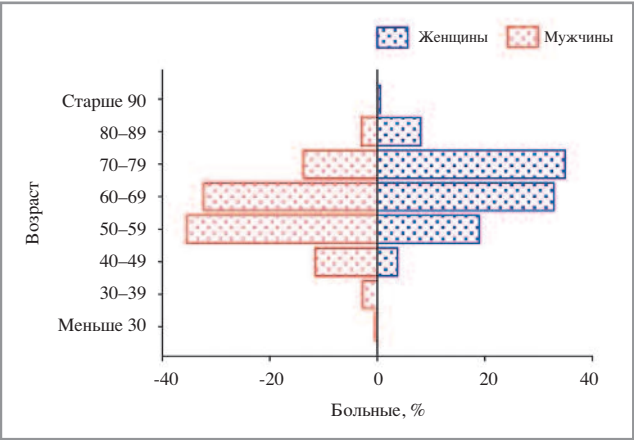


Рис. 1. Популяционная пирамида.

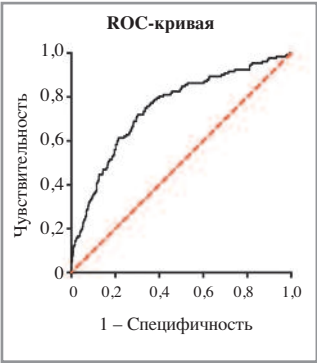


Рис. 2. ROC-кривая полученной логистической регрессионной модели.

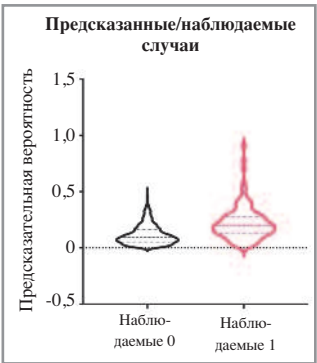


Рис. 3. Предсказанные и наблюдаемые случаи развития КИ-ОПП с использованием полученной логистической регрессионной модели.

К статье *А.М. Алеевской и соавт.* «Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму» (с. 54)

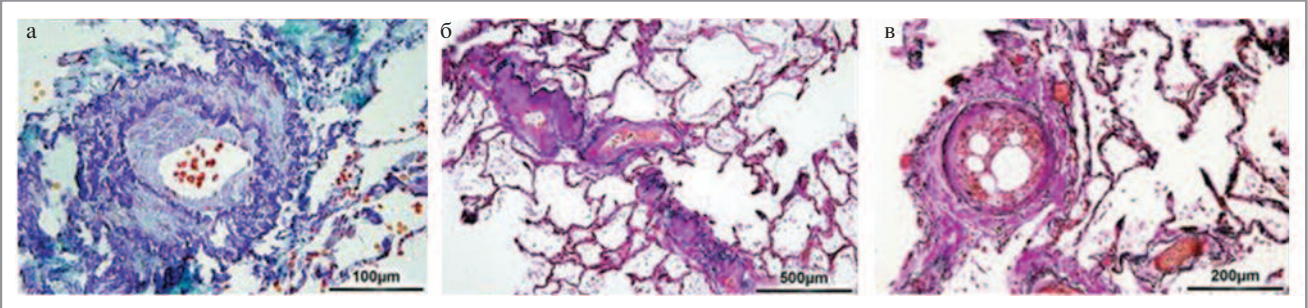


Рис. 3. Гистопатологические изменения сосудов малого круга кровообращения при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца: а – гипертрофия меди, пролиферативные изменения интимы и адвентиции дистальной легочной артерии; б – гипертрофия меди, пролиферативные изменения интимы и адвентиции дистальной легочной вены; в – реканализованный тромб в легочной артериоле.



Рис. 4. Алгоритм определения необходимости инвазивной диагностики у больных с вероятной ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

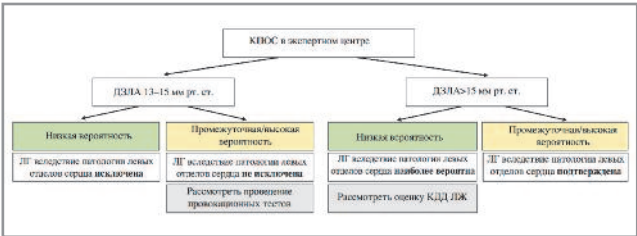


Рис. 5. Алгоритм диагностики ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца на основании данных КПОС и определения предтестовой вероятности.

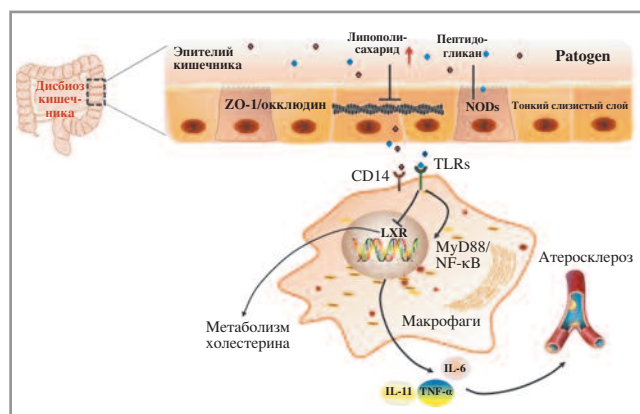


Рис. 1. Микробиота кишечника и ЛПС-индуцированное воспаление при АТ (адаптировано: М. Junli и соавт. [83]).

Примечание. ZO-1/окклюдин – два белка с плотным соединением, CD14 – антиген дифференцировки моноцитов, LXR – X-рецептор печени, MyD88 – ген первичной реакции миелоидной дифференцировки 88, NF-κB – ядерный фактор κB, NOGs – нуклеотидсвязывающие белки домена олигомеризации.

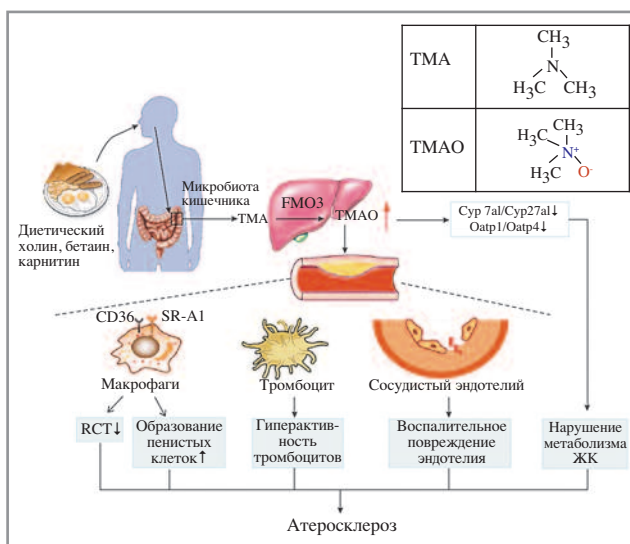


Рис. 2. Влияние кишечной микробиота-зависимой продукции TMAO на АТ. Кишечная микробиота метаболизирует диетический холин, L-карнитин и бетаин с образованием TMA и TMAO. TMAO ассоциируется с АТ посредством нарушения метаболизма ЖК, ингибирования RCT, индукции образования пенных клеток, активации тромбоцитов и сосудистого воспаления (адаптировано: М. Junli и соавт. [83]).

Примечание. FMO3 – флавиносодержащая монооксигеназа 3, Cyp 7a1/Cyp27a1 – цитохром, Oatp1/Oatp4 – органический анионтранспортирующий полипептид, RCT – обратный транспорт ХС, TMA – триметиламин, TMAO – триметиламин-N-оксид.

Нейродикловит

Капсулы с модифицированным высвобождением, №30 диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

Комплексный подход для борьбы с болью и воспалением



**Снижение сроков лечения
и возможность уменьшения дозировки диклофенака
(за счет синергизма: диклофенак + витамины группы В)^{1,2}**

1. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с поясничной болью. Справочник поликлинического врача. 2014;3:11-16.

2. Оригинальное исследование: Mibielli MA, Geller M. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy In lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin. 2009;25(11):2589-2599.

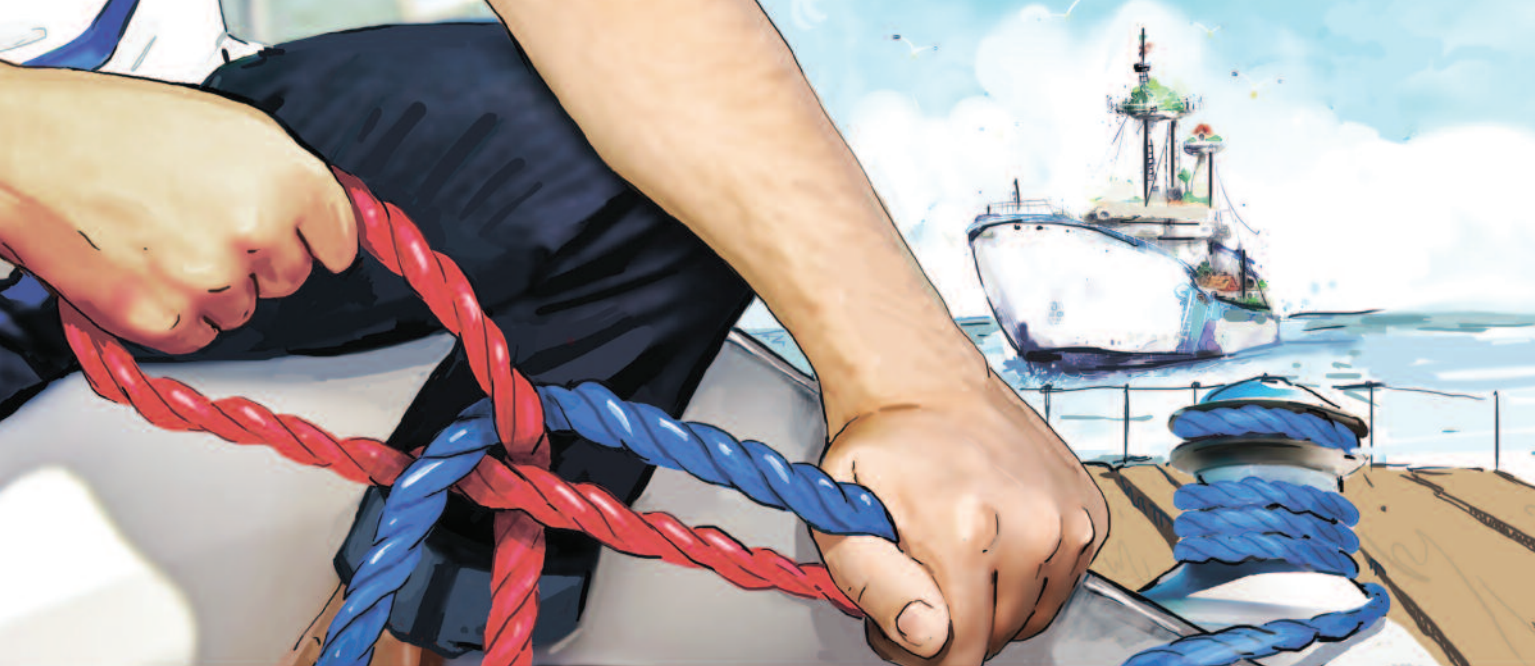
Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия
Адрес: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр 5.
Тел./факс: +7 (495) 510-2879; office.ru@bauschhealth.com

Реклама

BAUSCH Health

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS-NEU-NDC-NON-04-2020-1606-update



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций



ПОБЕДИТЕЛЬ ПРЕМИИ «ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ 2018» В НОМИНАЦИИ «ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И ИНФАРКТА»

Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС[®]

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



упаковки №28 и №100

ОБЕРЕГАЕТ ВАС ОТ ИНСУЛЬТА И ИНФАРКТА

БОЛЕЕ
20
ЛЕТ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

реклама

1. Тромбо АСС занимает 1-е место по количеству назначений специалистами среди препаратов АСК (B01AC06) по данным отчета Осень, 2018 (3 кв 2018) ООО «Ипсос Комкон».
2. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

RUS-GPS-THR-NON-04-2020-1565-updated

Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия
Адрес: Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

BAUSCH Health

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 **Адемпас®**
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность

и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итра-

коназол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 10.10.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.
АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

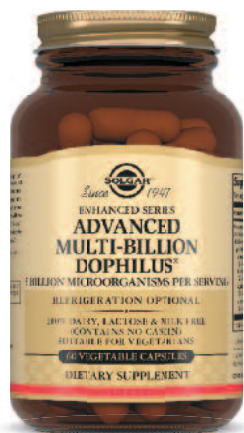
РЕКЛАМА

LRU.MKT.02.2017.0044



Пробиотики от Solgar способствуют процессам восстановления здоровой микрофлоры кишечника, являются дополнительным источником лакто- и бифидобактерий.

“Мультидофилус Плюс” - усиленная формула для нормализации работы кишечника



Состав активных компонентов:

Комплекс «Мульти Дофилус плюс» 600 мг	600 мг
Lactobacillus acidophilus, LA-5®	1.25 x 10 ⁹ живых микроорганизмов
Bifidobacterium lactis, BB-12®	1.25 x 10 ⁹ живых микроорганизмов
Lactobacillus paracasei, L. CASEI 431®	1.25 x 10 ⁹ живых микроорганизмов
Lactobacillus rhamnosus GG, LGG®	1.25 x 10 ⁹ живых микроорганизмов

Форма выпуска: капсулы № 60

Рекомендации по применению: взрослым по 1-2 капсуле в день во время еды.

Область применения



Иммунитет



Защита ЖКТ

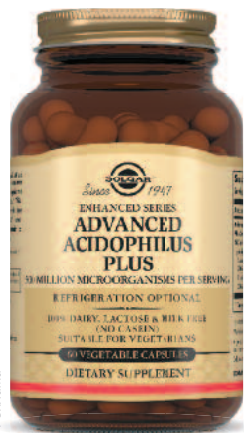


Обмен веществ

Специальная линия пробиотиков:

- Бактерии выращены на безлактозной среде
- Высокая выживаемость микроорганизмов в оптимальном количестве
- Не требует хранения в холодильнике

“Ацидофилус Плюс” - оптимальная защита организма



Состав активных компонентов:

Комплекс «Ацидофилус плюс»	500 мг
Bifidobacterium lactis, BB-12®	2.5 x 10 ⁸ живых микроорганизмов
Lactobacillus acidophilus, LA-5®	2.5 x 10 ⁸ живых микроорганизмов

Форма выпуска: капсулы № 60

Рекомендации по применению: взрослым по 1 капсуле в день во время еды.

Область применения



Красивая кожа



Антибактериальная защита



Антиоксидантное действие

Пробиотики от Solgar содержат живые бифидо- и лактобактерии в оптимальном количестве для поддержания микрофлоры кишечника. Уполномоченными пунктами продаж продукции SOLGAR являются только аптеки.



8 (800) 100 19 09



www.solgarvitamin.ru



SolgarRussia



Solgarvitamin

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ